

TOXICOLOGIE

SUJET D'EXAMEN PREMIERE SESSION
UE Toxicologie fondamentale (PL3-13), DFGSP3
Date de l'épreuve : **17/04/2025**
Durée de l'épreuve : **1h** (*Epreuve notée sur 20 points*)
2 pages / 12 questions

Cas clinique :

Enoncé :

Un patient de 42 ans se présente aux urgences à 12h pour des douleurs abdominales diffuses qui sont survenues vers 8h ce matin, des nausées ainsi qu'une sensation de fatigue générale. Il explique à l'urgentiste qui le prend en charge qu'il souffre de douleurs dentaires et que pour les soulager, il a pris depuis 24 h, 1 gramme de paracétamol toutes les 2h.

Ce patient précise au médecin qu'il est épileptique et qu'il est traité par la carbamazépine. Ce médicament est connu pour être un Inducteur enzymatique.

En vous basant sur vos connaissances acquises lors des cours magistraux, des enseignements dirigés et des travaux pratiques de l'UE Toxicologie fondamentale, répondez aux questions ci-dessous.

Questions :

1. D'après le contexte quel diagnostic pouvez-vous proposer ? Justifier votre réponse. **(1 point)**
2. Quel est selon vous l'organe cible touché, et par conséquent quels marqueurs d'effets biologiques pouvez-vous proposer de mesurer pour suivre l'atteinte de cet organe cible ? **(2,5 points)**
3. A l'arrivée du patient, l'urgentiste demande le dosage des marqueurs biologiques que vous avez cités à la question 2. Vous attendez-vous à un résultat anormal ? **(1 point)**
4. Concernant le paracétamol, s'agit-il d'un toxique lésionnel ou fonctionnel ? Justifier votre réponse en vous aidant de son mécanisme d'action toxique. **(2,5 points)**
5. Dans la mesure où le métabolisme du paracétamol est impliqué dans son mécanisme d'action toxique, existe-t-il un facteur aggravant dans le cas de l'intoxication de ce patient ? Justifier votre réponse. **(2,5 points)**

Suite de l'énoncé :

Un dosage de paracétamol est réalisé à l'admission du patient à 12h puis l'urgentiste en represcrit un à 14h, étant donnée la demi-vie d'élimination du paracétamol. Les résultats sont les suivants : $[C_{\text{paracétamol}}]$ à 12h = 100 mg/L ; $[C_{\text{paracétamol}}]$ à 14h = 85 mg/L. L'urgentiste souhaite utiliser le nomogramme de Rumack-Matthew.

Questions :

6. Dans quelle matrice biologique est réalisé ce dosage ? **(1 point)**
7. La technique disponible au laboratoire d'urgence permet de rendre un résultat en moins de 10 minutes. De quelle technique de dosage peut-il s'agir ? **(1 point)**
8. Au regard du contexte clinique, que conseillez-vous à l'urgentiste pour l'interprétation des concentrations de paracétamol ? **(1 point)**
9. Que pensez-vous de l'évolution de ces résultats de dosages ? Ces dosages présagent-ils d'une évolution clinique favorable pour le patient ? **(1 point)**
10. Existe-t-il une bonne corrélation clinico-biologique pour le paracétamol ? **(1 point)**

Suite de l'énoncé :

L'urgentiste souhaite commencer la prise en charge du patient.

Questions :

11. De manière générale quels sont les deux grands principes de la prise en charge d'une intoxication aiguë aux médicaments ? Détaillez ces principes. **(2,5 points)**
12. Dans le contexte de ce patient, quelle prise en charge thérapeutique proposez-vous au regard de tous les éléments dont vous disposez ? Argumentez vos réponses. **(3 points)**

SUJET D'EXAMEN PREMIERE SESSION

UE Toxicologie fondamentale (PL3-13), DFGSP3

Date de l'épreuve : **30/04/2024**

Durée de l'épreuve : **1h** (Epreuve notée sur 20 points)

2 pages / 4 questions

Question 1 (5 points)

Extrait du *Courrier International*, Octobre 2022

« L'Indonésie connaît à son tour une épidémie d'insuffisance rénale aiguë chez les jeunes enfants... Ces cas indonésiens surviennent après que la Gambie a signalé la mort d'au moins 66 enfants atteints d'insuffisance rénale aiguë après avoir pris des sirops contenant du paracétamol pour traiter la toux et le rhume, fabriqués par le laboratoire Le 5 octobre, l'OMS a dit avoir découvert des niveaux "inacceptables" de diéthylène glycol et d'éthylène glycol dans quatre des sirops de ce laboratoire pharmaceutique basée à ».



Figure 1. Analyse de sédiment urinaire montrant la présence de cristaux

L'analyse des urines des enfants atteints de cette insuffisance rénale montre la présence de cristaux (figure 1).

- 1- Comment nomme-t-on ce phénomène d'apparition de cristaux dans les urines ?
- 2- Expliquer comment ces cristaux peuvent provoquer une insuffisance rénale ?
- 3- Quels sont les facteurs qui peuvent conduire à la formation de cristaux au niveau rénal ?

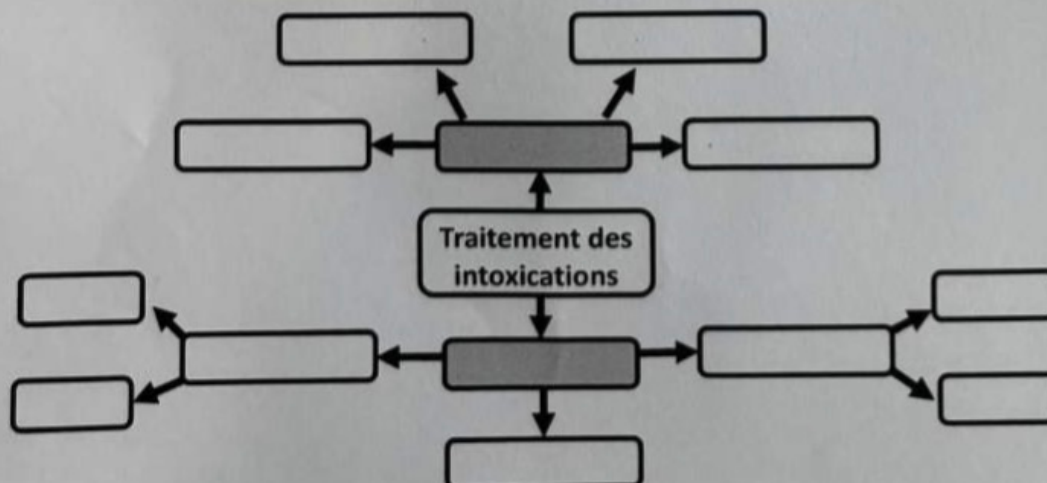
Question 2 (5 points)

Une jeune femme arrive aux urgences après avoir été découverte dans la rue inconsciente. L'urgentiste souhaite prescrire des analyses toxicologiques.

- 1- Quel est l'intérêt de réaliser de telles analyses dans le cas de cette patiente ?
- 2- Quelle matrice biologique devra être prélevée en priorité ? Expliquez pourquoi ?
- 3- De manière générale, quels sont les objectifs des analyses toxicologiques ?

Question 3 (5 points)

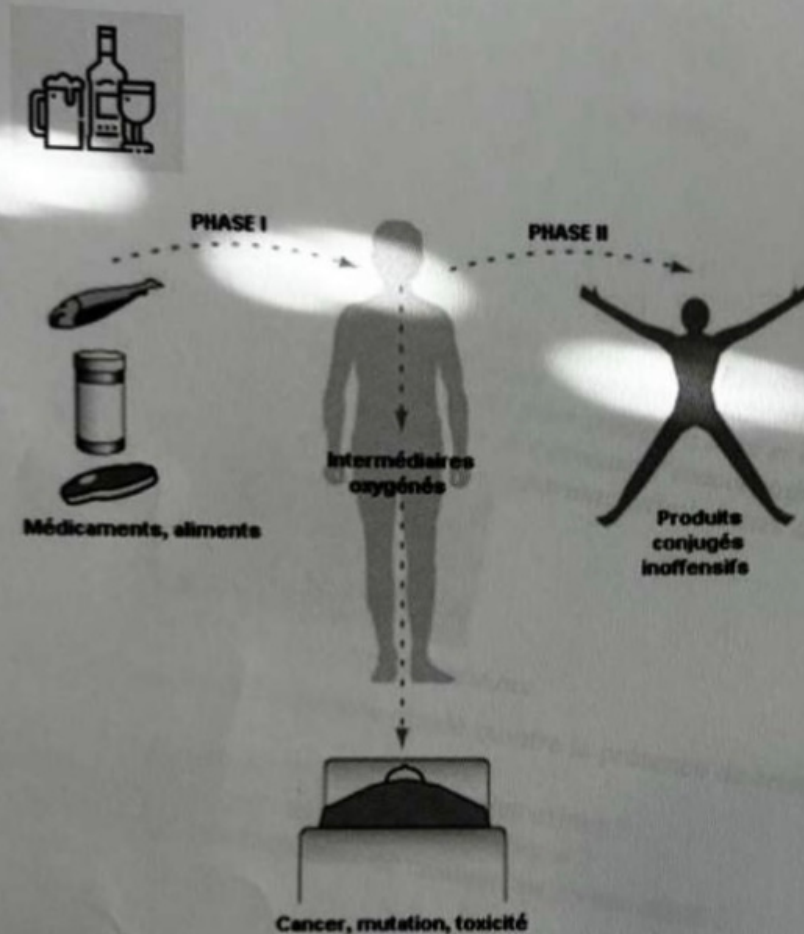
Réalisez, en vous basant sur le modèle ci-dessous, une **carte mentale sur le thème du traitement des intoxications**. Les réponses rédactionnelles ne seront pas prises en compte.



Question 4 (5 points)

Madame X vient à la pharmacie. Elle a vu dans un magazine, le dessin ci-dessous. Elle ne comprend pas tout mais elle vous dit qu'elle est inquiète suite à lecture de cet article et envisage d'arrêter son traitement. Elle a peur de développer un cancer.

1-Expliquer ce schéma afin de rassurer Madame X sur la toxicité de ces médicaments.



SUJET D'EXAMEN PREMIERE SESSION

UE : Toxicologie fondamentale (PL3 -13), DFGSP3

Date de l'épreuve : **25 avril 2023**

Durée de l'épreuve : **1h** (Epreuve notée sur 20 points)

1 page / 4 questions

Question 1 (6 points)

Le tétrachlorure de carbone (CCl_4) est classé dans le groupe 2B par le CIRC (Centre international de recherche contre le cancer).

1/ Expliquez ce que cela signifie (0,5 point).

2/ Le CCl_4 est cancérigène chez diverses espèces animales. En vous basant notamment sur le métabolisme hépatique du CCl_4 expliquez, sous la forme de schémas, comment cette molécule peut conduire à un processus de cancérogenèse (5,5 points). *Les réponses rédactionnelles ne seront pas prises en compte.*

Question 2 (4,5 points)

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans le traitement des états fébriles ou encore de la douleur. En cas d'intoxication on peut observer une insuffisance rénale aiguë.

Définissez le terme « insuffisance rénale aiguë » et expliquer par quel mécanisme survient cette insuffisance rénale dans le cas d'une intoxication à l'ibuprofène.

Question 3 (6 points)

Un adolescent de 16 ans consulte le service des urgences suite à une intoxication volontaire au paracétamol (16 g, prise étalée sur plusieurs heures). Le bilan initial à j3 met en évidence une insuffisance hépatocellulaire (ASAT = 2835 UI/mL ; ALAT = 5076 UI/mL) associée à une insuffisance rénale aiguë (créatinémie = 531 $\mu\text{mol/L}$). La paracétamolémie est à 6,45 mg/L.

1/ Quel est l'intérêt de faire un dosage du paracétamol sanguin chez ce patient ?

2/ Le bilan biologique montre que ce patient présente une atteinte rénale.

Expliquez l'atteinte rénale en vous appuyant sur les données scientifiques ci-dessous.

	μg	REIN	
		pmol/mg/ de rein	% / controle
controle	0	21.94 $\pm$ 0.45	100
HyHel 9	10	21.45 $\pm$ 1.01	98
HyHel 9	50	18.87 $\pm$ 0.61*	84
HyHel 9	100	14.89 $\pm$ 4.00*	61

Des animaux ont été traités avec HyHel 9 (10, 50 et 100 μg), une substance inhibant le CYP 2E1. La quantité de métabolite toxique formé au niveau rénal, a été mesurée en présence ou en absence d'HyHel 9. Les données obtenues sont exprimées en pmol/ mg de rein et en pourcentage par rapport au contrôle.

3/ Un traitement par N-Acétylcystéine est instauré. Expliquez pourquoi l'utilisation de la N-Acétylcystéine est importante pour la prise en charge de ce patient.

Question 4 (3,5 points)

Après avoir indiqué les principales fonctions hépatiques pouvant être altérées suite à une exposition à des xénobiotiques, citez une substance toxique pour le foie et décrivez son mécanisme d'action toxique.

SUJET D'EXAMEN PREMIERE SESSION

UE : Toxicologie fondamentale (PL3 -13), DFGSP3

Date de l'épreuve : 25 avril 2022

Durée de l'épreuve : 1h (Epreuve notée sur 20 points)

Question 1 (3 points)

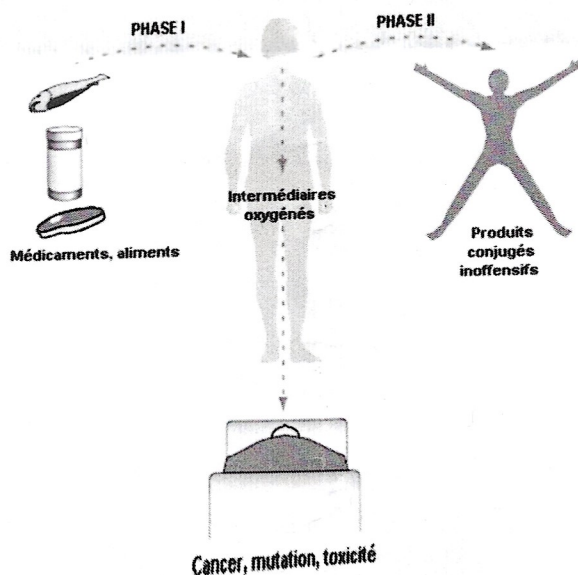
Sous la forme d'un schéma expliquer la réponse hiérarchisée de la cellule au stress oxydant, en indiquant les trois principales cibles cellulaires des espèces réactives de l'oxygène (les réponses rédactionnelles ne seront pas prises en compte).

Question 2 (5 points)

Sous la forme d'un schéma (arbre décisionnel), donner les grands principes généraux du traitement des intoxications aiguës médicamenteuses (les réponses rédactionnelles ne seront pas prises en compte).

Question 3 (6 points)

Madame X vient à la pharmacie. Elle a vu dans un magazine, le dessin ci-dessous. Elle ne comprend pas tout mais elle vous dit qu'elle est inquiète suite à lecture de cet article et envisage d'arrêter son traitement. Expliquer ce schéma afin de la rassurer.



Question 4 (6 points)

Un homme de 45 ans, fumeur chronique, souffrant de schizophrénie est actuellement pris en charge aux urgences, suite à la survenue d'une tachycardie. Depuis plusieurs années, il est sous clozapine, un anti-psychotique. Il dit à l'équipe soignante, avoir arrêté de fumer depuis quelques jours et avoir bien suivi son traitement de clozapine. Un dosage sanguin de la clozapine, la substance active pharmacologiquement, est demandé. Le dosage montre un taux plasmatique multiplié par 2 par rapport à la valeur du dernier contrôle, réalisé il y a 3 mois.

- Quel est l'intérêt du dosage plasmatique de la clozapine ? (2 points)
- Quelle hypothèse pouvez-vous émettre ? Expliquez. (4 points)

SUJET D'EXAMEN PREMIERE SESSION

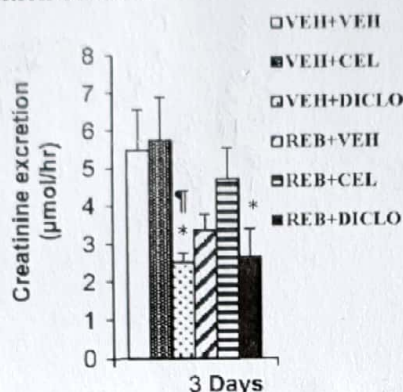
UE : Toxicologie fondamentale (PL3 -13), DFGSP3

Date de l'épreuve : 26 avril 2021

Durée de l'épreuve : 1h (Epreuve notée sur 20 points)

Question 1 (4,5 points)

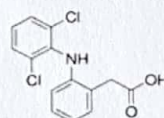
Le célécoxib et le diclofénac sont deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, le rébamipide est un agent anti-ulcéreux. La figure ci-dessous illustre l'excrétion urinaire de créatinine en présence de ces différents agents après 3 jours de traitement (VEH+VEH, Contrôle ; VEH+CEL, Célécoxib ; VEH+DICLO, Diclofénac ; REB+VEH, Rébamipide ; REB+CEL, Rébamipide + Célécoxib ; REB+DICLO, Rébamipide + Diclofénac). Les astérisques représentent une différence significative par rapport à la condition contrôle.



1. Quelle est l'utilité de la mesure de l'excrétion urinaire de la créatinine, et que traduit une diminution de l'excrétion urinaire de la créatinine ?
2. Quel est selon vous l'anti-inflammatoire non stéroïdien qui présente une néphrotoxicité ? Justifiez votre réponse.
3. Le rébamipide a-t-il une influence sur la néphrotoxicité de ces anti-inflammatoires non stéroïdiens ? Justifiez votre réponse.

Question 2 (5 points)

Le diclofénac possède la structure suivante :



1. Faire un schéma du métabolisme de ce médicament. Mentionner sur le schéma, les différentes enzymes impliqués dans le métabolisme. Entourer les métabolites éliminés dans les urines.
2. Commenter votre schéma en expliquant quelles réactions ont lieu et pourquoi elles peuvent chimiquement se produire

Question 3 (4,5 points)

Après avoir expliqué les origines du stress oxydant, expliquez les principaux mécanismes d'action toxique des espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Question 4 (3 points)

Une personne est arrêtée au volant de sa voiture pour un contrôle routier. Un test salivaire est pratiqué. Il révèle la présence de THC, Tétrahydrocannabinol. La personne dit n'en avoir jamais consommé.

1. Détailler le principe d'un test salivaire.
2. Comment confirmer ce résultat ?

Question 5 (3 points)

1. Le paracétamol est-il un toxique fonctionnel ou lésionnel ? Justifier votre réponse.
2. Quels sont les mécanismes à l'origine de l'hépatotoxicité ?
3. Quels sont les principaux marqueurs permettant d'évaluer l'atteinte hépatique ?

SUJET D'EXAMEN PREMIERE SESSION

UE : Toxicologie fondamentale (PL3 -13), DFGSP3

Date de l'épreuve : **16 avril 2020**

Durée de l'épreuve : **1h**

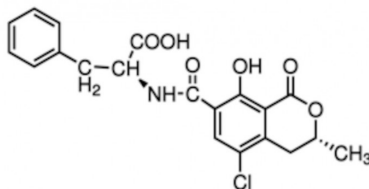
Epreuve notée sur 40 points

RECOMMANDATIONS :

- Vérifiez que vous êtes bien en possession d'un sujet de **4 pages** numérotées de 1 à 4 et comportant **2 questions (10 QROC)**.
- Attention, chaque mot des questions posées et des énoncés des QROC est important. **Lisez attentivement tout le dossier au moins une fois en identifiant les mots clefs avant de commencer à répondre.**
- Les réponses aux QROC **numérotées de 1 à 10** seront rédigées dans ce même ordre sur le cahier de réponses QROC qui comporte pour chaque question un cadre de réponse matérialisé (avec le nombre de lignes maximum) et numéroté.
- Les réponses QROC hors des cadres ne seront pas prises en compte.
- Taille de police : 12

Question 1 : Dossier

La molécule X (formule ci - dessous) est une mycotoxine produite par des moisissures des genres aspergillus naturellement **présente** dans de nombreux produits végétaux tels que **les céréales**. Cette mycotoxine provoque des **atteintes néphrotoxiques** suite à une **exposition chronique**. Elle est classée **2B** par le Centre International de Recherche sur le Cancer.



QROC 1 - Quelle est la **principale voie d'absorption** de ce composé ? Justifier votre réponse.
(2 lignes, 1 point)

QROC2 - Quelle est la **principale réaction de phase I** qui se produit sur cette molécule ? Citer l'enzyme impliquée et le métabolite le plus toxique formé. (4 lignes, 3 points)

Expliquer d'un point de vue chimique, pourquoi cette molécule subit une **glucuronoconjugaison** et une **sulfoconjugaison** ? Laquelle de ces réactions de conjugaison sera **majoritaire** ? (Justifier votre réponse)
(4 lignes, 4 points)

QROC3 - En vous basant sur **son métabolisme**, indiquez si **cette** mycotoxine peut induire la **production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)**. Si oui, précisez **les principales cibles cellulaires et moléculaires**. (6 lignes, 5 points).

QROC4 - En vous basant sur **son métabolisme**, indiquez si **cette** mycotoxine est un **cancérogène génotoxique et/ou épigénétique**. Justifier votre réponse. (6 lignes, 5 points).

QROC5 - Quels facteurs d'origine **externe (ou extrinsèque)** ou **interne (ou intrinsèque)** peuvent **influencer la toxicité** de **cette** molécule. Citez **deux facteurs** d'origine **externe** et **deux facteurs** d'origine **interne** (4 lignes, 4 points).

QROC6 - Il s'agit d'une molécule néphrotoxique qui peut provoquer une **diminution** de la **filtration glomérulaire**. Citez **un mécanisme** qui peut expliquer une **diminution** de la **filtration glomérulaire** (4 lignes, 3 points).

Question 2 : Hors dossier

QROC7- Intérêt(s) de l'étape **pré-analytique** dans une **analyse toxicologique** ? (4 lignes, 3 points)

QROC8- Place de l'**analyse toxicologique** pour un xénobiotique ayant une **bonne corrélation clinico-biologique**. Parmi ces molécules, laquelle ou lesquelles ont une **bonne corrélation clinico-biologique** ?
Acide acétyl salicylique, Paracétamol, Ethanol (4 lignes, 3 points)

QROC9- Mécanisme d'action toxique de la microcystine et lésions hépatiques engendrées
(5 lignes, 5 points).

QROC10- Une adolescente de **16 ans** pesant **40 kilos** est prise en charge dans un service d'urgence à **8h** du matin pour des douleurs abdominales. Lors de l'interrogatoire, elle explique que souffrant terriblement d'une rage de dents qui a débuté **la veille à 8h**, elle a pris **2 grammes de paracétamol**. La rage de dent ne cédant pas sous paracétamol, elle a **réitéré** sa prise de **2 grammes de paracétamol à 12h, à 16h, à 20h et à 22h** au moment d'aller se coucher. Aux urgences, les médecins pratiquent dans un premier temps une **prise de sang pour réaliser un bilan hépatique**, puis un **lavage gastrique** et enfin préconise l'administration de **Flumazénil** comme traitement antidotique.

Quels sont les **éléments de cette prise en charge** qui ne vous paraissent pas **adéquats** ? (6 lignes, 4 points)

3^{ème} année Pharmacie
UE : Toxicologie fondamentale (PL3 -13)
1^{ère} session : 30 avril 2019
Epreuve notée sur 20 points

Question 1 : Définition d'un antidote. (1 point)

Question 2 : Citer les antidotes utilisés dans les intoxications suivantes : organophosphorés, plomb et cyanures. (1,5 point)

Question 3 : Expliquer la différence entre action locale et action systémique d'un toxique. (3 points)

Question 4 (14,5 points)

La substance X est une molécule aromatique, volatile, très lipophile.

A/ Décrire et expliquer dans le détail chaque étape de la toxicocinétique de cette substance X. (8 points)

B/ Quelles pourraient être les cibles moléculaires de cette substance X ? Justifier votre réponse. (3 points)

C/ Certains travailleurs ont peut-être été exposés à cette substance de façon accidentelle. Ce composé pourrait être à l'origine d'une atteinte rénale. Comment confirmer l'exposition des travailleurs et comment évaluer la présence ou non d'une atteinte rénale ? (3.5 points)

3^{ème} année Pharmacie
UE : Toxicologie fondamentale
1^{ère} session : 02 mai 2018
Epreuve notée sur 20 points

Important : 2 points seront alloués pour la présentation de votre copie, veillez à ne pas la négliger.

Question n°1. Donnez la définition de la cancérogenèse chimique. (2 pts)

Question n°2. Donnez l'antidote qui peut être utilisé dans le cadre du traitement de l'intoxication pour chacun des composés cités ci-après, et indiquez le mode d'action de l'antidote correspondant :

Paracétamol, Benzodiazépines, Dérivés morphiniques, Cyanures, Hétérosides cardiotoniques. (5 pts)

Question n°3. Un jeune homme est retrouvé inconscient chez lui. En effet ses proches, n'ayant plus de nouvelles de lui depuis 4 heures, se sont rendus à son domicile et ont alerté les secours. Lors de sa prise en charge, on retrouve à proximité de ce jeune homme une bouteille à demi vide d'un « pastis fait maison » qui a été fabriqué avec un alcool frelaté (alcool contenant du méthanol, de formule CH_3OH). La quantité ingérée de ce pastis a été estimée à 300 mL. Le méthanol est un alcool toxique, notamment car il provoque une acidose sévère. Cette acidose est, entre autre, provoquée par la formation d'un métabolite acide du méthanol.

a. Selon vous quels sont les facteurs défavorables dans le cadre de cette intoxication ? (1 pt)

b. Le méthanol subit un métabolisme hépatique oxydatif :

- Quels systèmes enzymatiques hépatiques pourraient être impliqués ? (2 pts)
- Quel pourrait être le métabolite acide formé ? (2 pts)

c. Quelles analyses pourriez-vous mettre en œuvre pour confirmer cette intoxication ?
Indiquez le type de prélèvement et son utilité. (2 pts)

d. Quelle est selon vous la base du traitement à mettre en œuvre pour ce jeune homme ? (2 pts)

e. Existe-t-il un antidote pour ce type d'intoxication ? Présente-t-il un intérêt dans le cadre de cette intoxication, justifiez votre réponse ? (2 pts)

Pharmacie 3^o année (DFGSP)

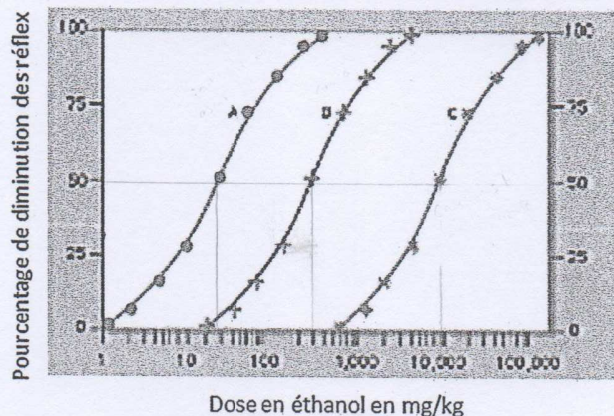
Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2016-2017), Durée 1h - Notée sur 20 points

La présentation est notée sur 1 point à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués

Question 1 : Quelle est la différence entre la toxicité aiguë et la toxicité chronique ? (1 point)

Question 2 : Quel dépistage biologique devrait être mis en place dans une entreprise fabriquant des batteries à base de métaux néphrotoxiques ? Préciser les marqueurs biologiques qui peuvent être utilisés en fonction du type d'atteinte. (4 points)

Question 3 : Quel type de relation est décrit par la figure ci-dessous ? Quelles informations apportent cette figure ? Emettre des hypothèses concernant les différences observées. La courbe (A) correspond à un individu asiatique. La courbe (B) est un individu caucasien. La courbe (C) est l'effet dépressueur obtenu chez un individu caucasien ayant eu également une administration d'isoniazide. (4 points)



Question 4 : Le traitement épurateur par voie digestive est un volet de la prise en charge des intoxications aiguës. Décrivez les différentes méthodes à disposition pour le conduire et les contre-indications. (3 points)

Question 5 : Un xénobiotique conduit à la formation d'un époxyde, un composé électrophile. Citez les cibles cellulaires et moléculaires de ce composé électrophile. Décrire brièvement les principales lésions engendrées. Ce xénobiotique peut-il être cancérogène ? Argumenter votre réponse. (4 points)

Question 6 : Dans quel cadre une glucuronoconjugaison et une sulfoconjugaison, peuvent avoir lieu ? Quel est le but de ces réactions ? (3 points)

Pharmacie 3^o année (DFGSP)

Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2015-2016), Durée 1h - Notée sur 20 points

(La présentation est notée sur 1 point
à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie)

Question 1 : (3 points)

Définir les termes suivants:

- Cancérogène épigénétique
- Néphrotoxicité
- Analyse toxicologique

Question 2 : (13,5 points)

Un groupe de travailleurs a été exposé, pendant plusieurs années, à du benzo [a] pyrène, un hydrocarbure aromatique polycyclique (Figure 1).

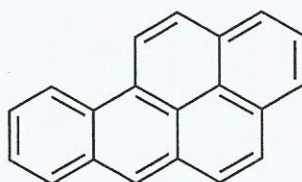


Figure 1 : benzo [a] pyrène

1/ En vous basant sur la structure et sur les caractéristiques physico-chimiques de cette molécule, précisez quelles sont les principales voies d'absorption de ce composé chez l'homme ? Justifier votre réponse (1 point)

2/ En vous basant sur la structure chimique de cette molécule, décrivez les principales réactions de métabolisation de ce composé, en précisant les métabolites formés et les enzymes impliquées. Justifiez chaque réponse (5 points)

3/ Quels sont les principaux facteurs externes qui peuvent influencer la toxicité de cette molécule? (2,5 points)

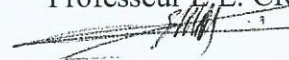
4/ Cette molécule peut-elle être génotoxique? Argumentez votre réponse. (2,5 points)

5/ Cette molécule peut-elle être cancérogène? Argumentez votre réponse. (2,5 points)

Question 3 : (2,5 points)

Analyse toxicologique : Dans un contexte de conduite automobile et de consommation de substances illicites, pour différencier une prise habituelle et chronique d'une prise ponctuelle et aiguë, quel(s) prélèvement(s) est (sont) le(s) plus approprié(s)? Argumentez votre choix.

Professeur E. E. CREPPY



Pharmacie 3^o année (DFGSP)

Epreuve écrite de Toxicologie (2^{ème} session 2015-2016), Durée 1h - Notée sur 20 points

*(La présentation est notée sur 1 point
à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie)*

Question 1 : (3 points)

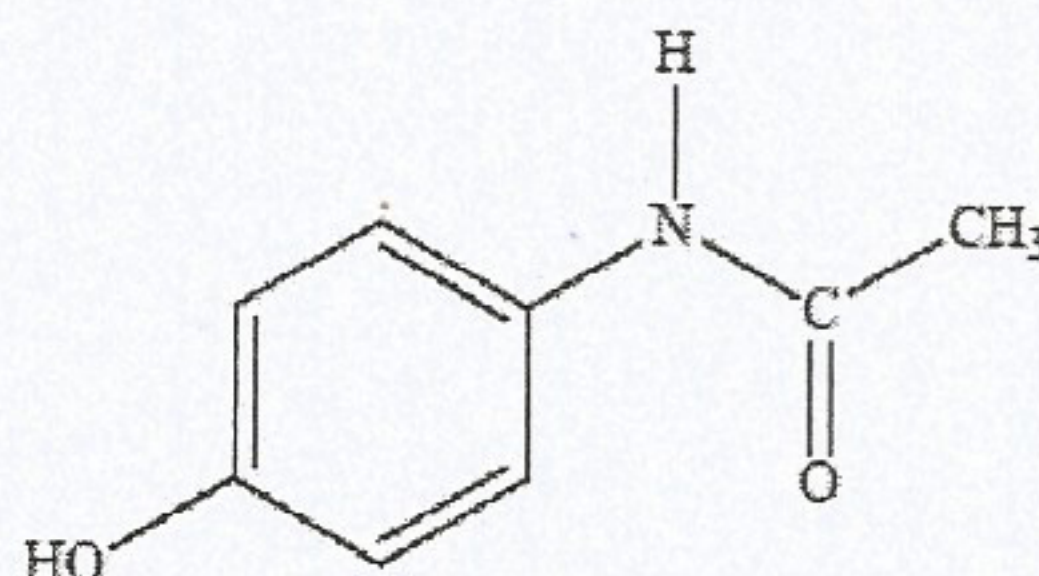
Définir les termes suivants:

- Xénobiotique. Citez deux exemples.
- Hépatotoxicité
- CI₅₀. Citer un test permettant de déterminer cette valeur.

Question 2 : (2,5 points)

Citez les principaux facteurs liés à l'exposition qui peuvent influencer la toxicité d'un xénobiotique.

Question 3 : (6 points)



- 1/ Cette molécule peut-elle subir directement des réactions de phase 2 ? Justifier votre réponse.
- 2/ Si oui, quelles sont les réactions possibles et les enzymes impliquées. Si non, quels types de réactions peuvent avoir lieu ?
- 3/ Quelle est l'intérêt de ces réactions ?

Question 3 : (5,5 points)

- 1/ Citer 3 xénobiotiques responsables d'une augmentation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs).
- 2/ Quelles sont les cibles cellulaires des EROs et les conséquences cellulaires et moléculaires ?
- 3/ Citer 3 mécanismes de défenses cellulaires

Question 3 : (2 points)

Lors d'une l'analyse toxicologique sur prélèvement sanguin, quel(s) est (sont) l'intérêt(s) de réaliser une étape d'extraction dans la phase préanalytique?

Pharmacie 3^o année

Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2014-2015), Durée 1h - Notée sur 20 points

*(La présentation est notée sur 1 point
à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie)*

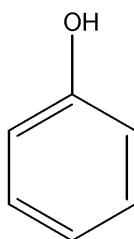
Question 1 : (3 points)

Définir les termes suivants:

- Xénobiotique
- Antidote

Question 2: (16 points)

Un travailleur a été exposé à du phénol durant plusieurs jours. La structure chimique de ce composé est la suivante :



- Quelles peuvent être les deux principales voies d'absorption de ce composé chez ce travailleur? (1 point)
- Décrivez les principales réactions de métabolisation de ce composé, en précisant les métabolites formés et les enzymes impliquées. (5 points)
- Quels sont les principaux facteurs qui peuvent influencer la toxicité de cette molécule? (3 points)
- En vous basant sur le métabolisme de cette molécule, montrez en quoi elle peut être génotoxique. Indiquez une méthode de détermination de la génotoxicité. (3 points)
- Sachant que lors d'intoxication chronique, cette molécule peut induire des lésions rénales, quels sont les paramètres d'exploration de la fonction rénale qui sont recherchés sur le bilan biologique. (2 points)
- Quel type de prélèvement est le plus adapté pour mettre en évidence cette exposition professionnelle ? Justifiez votre réponse et donnez les avantages et les inconvénients du type de prélèvement biologique choisi. (2 points)

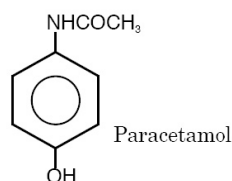
Pharmacie 3^o année

Epreuve écrite de Toxicologie (2^{ème} session 2014-2015), Durée 1h - Notée sur 20 points

*(La présentation est notée sur 1 point
à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie)*

Question 1 : (10 points)

1. Indiquez, en précisant les enzymes impliquées, quelles sont les réactions de métabolisation pouvant avoir lieu avec le paracétamol. Justifiez votre réponse en vous basant sur la structure chimique de la molécule (5 points).



2. Comment peut – on évaluer la gravité de l'intoxication aiguë au paracétamol ? (2 points).
3. En quoi le polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation peut influencer la toxicité du paracétamol ?(3 points).

Question 2 : (4 points)

Décrire le(s) mécanisme(s), le(s) lésion(s) hépatobiliaires et les conséquences cliniques d'une intoxication à la microcystine.

Question 3 : (5 points)

Quels sont les antidotes utilisés dans les intoxications suivantes. Expliquez leur mécanisme d'action. Précisez leurs propriétés.

- Insecticides Organophosphorés
- Opiacés
- Cyanure

Pharmacie 3^o année

Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2013-2014)

Durée 45 min. - Notée sur 20 points

(La présentation est notée sur 1 point

à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie)

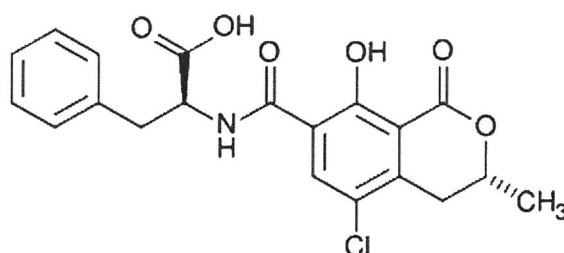
Question 1 : (3 points)

Définir les termes suivants et illustrer chaque définition par un exemple :

- Hépatotoxicité
- Cancérogenèse chimique
- Néphrotoxique vrai

Question 2 : (13 points)

Un groupe de lycéens a consommé depuis plusieurs années des céréales suspectées d'avoir été contaminées par une toxine néphrotoxique.



1 / En vous appuyant sur la structure de cette molécule, comment pouvez – vous imaginer son métabolisme ? (4 points)

2/ Cette toxine induit la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Précisez les principales cibles cellulaires et moléculaires des ERO ainsi que les principales lésions que cette toxine peut engendrer. (5 points)

3/ Cette toxine est néphrotoxique : indiquer, sous forme d'un schéma, ses principaux sites d'action au niveau rénal (4 points) *(Voir au verso)*

Question 3: (3 points)

Analyses toxicologiques :

- définition et objectifs de l'analyse en toxicologie.
- dans quel(s) contexte (s) le prélèvement de cheveux est – il utile ?
- quelles sont les conditions requises pour ce type de prélèvement ?

Professeur E.E. CREPPY



UNIVERSITÉ
BORDEAUX
SEGALÉN

Laboratoire de Toxicologie et
Hygiène Appliquée
UFR des Sciences Pharmaceutiques

Pharmacie 3^{ème} année

Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2012-2013)

Durée 45 min. - Notée sur 20 points

(La présentation est notée sur 1 point

à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie)

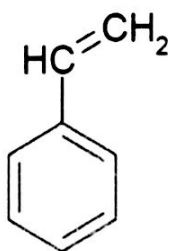
Question 1 : (5 points)

Définir les termes suivants et illustrer chaque définition par un exemple :

- Xénobiotique
- Antidote
- Néphrotoxique vrai

Question 2: (14 points)

1 / En vous appuyant sur la structure de la molécule suivante, décrivez les réactions de métabolisation de ce composé en précisant les métabolites formés et les enzymes impliquées. 4 points

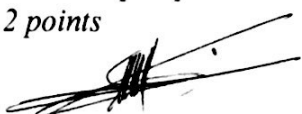


2/ Quels sont les principaux facteurs qui peuvent influencer le métabolisme de cette molécule? 2 points

3 / Une telle substance peut- elle être génotoxique? Argumentez votre réponse. 3 points

4/ Une telle substance peut- elle être cancérogène? Argumentez votre réponse. 3 points

5/ Lors d'une intoxication chronique, cette molécule peut induire des lésions hépatiques. Décrivez succinctement quels paramètres vont être modifiés sur le bilan biologique. 2 points


Pr E.E. CREPPY



**UNIVERSITÉ
BORDEAUX
S E G A L E N**

Laboratoire de Toxicologie et
Hygiène Appliquée
UFR des Sciences Pharmaceutiques

Pr. Edmond E. Creppy

Pharmacie 3^{ème} année

Epreuve écrite de Toxicologie (2^{ème} session 2012-2013)

Durée 45 min - Notée sur 20 points

La présentation est notée sur 1 point

à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie

Question 1 (4 points).

Définir les termes suivants et illustrer chaque définition à l'aide d'un exemple :

- Xénobiotique
- Toxicité aiguë et toxicité chronique
- Génotoxicité

Question 2 (8 points)

Quels sont les antidotes utilisés dans les intoxications suivantes. Précisez leur mécanisme d'action.

- Méthanol
- Paracétamol
- Ethylène glycol
- Insecticides Organophosphorés
- Plomb
- Cyanure

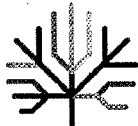
Question 3 (2 points)

Indiquer les principaux facteurs, non liés à l'organisme, influençant la toxicité des xénobiotiques.
Illustrer un de ces facteurs à l'aide d'un exemple.

Question 4 (5 points)

Citer les différents types de réactions de phase II ? Quels sont les enzymes nécessaires à ces réactions ?

Professeur E.E. CREPPY



UNIVERSITÉ
BORDEAUX
S E G A L E N

Laboratoire de Toxicologie et
Hygiène Appliquée
UFR des Sciences Pharmaceutiques
Pr. Edmond E. Creppy

Pharmacie 3^{ème} année

Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2011-2012)

Durée 1h00 - Notée sur 20 points

La présentation est notée sur 1 point

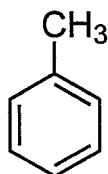
à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie

Question 1 : (5 points)

Indiquer les principaux facteurs, non liés à l'organisme, influençant la toxicité des xénobiotiques. Illustrer un de ces facteurs à l'aide d'un exemple.

Question 2 : (14 points)

Un travailleur est exposé à du toluène, un composé aromatique volatil et liposoluble. La structure chimique de ce composé est la suivante :



- a) Quelles sont les deux principales voies d'absorption de ce composé chez ce travailleur? Justifier votre réponse. (1 point)
- b) Le toluène est métabolisé au niveau du foie. Décrivez les principales réactions de métabolisation de ce composé, en précisant les métabolites formés et les enzymes impliquées. (4 points)
- c) En vous basant sur le métabolisme de cette molécule, montrez en quoi elle est génotoxique. Indiquez une méthode de détermination de la génotoxicité, en expliquant brièvement le principe. (4 points)
- d) Quel type de prélèvement est le plus adapté pour mettre en évidence cette exposition professionnelle? Justifiez votre réponse et donnez les avantages et les inconvénients du type de prélèvement biologique choisi. (2,5 points)
- e) Dans certains cas d'intoxication chronique, des atteintes rénales tubulaires et glomérulaires peuvent apparaître. Décrivez succinctement quels paramètres vont être modifiés sur le bilan biologique. (2,5 points)

Pr E.E. CREPPY



Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée

Professeur E.E. CREPPY

Directeur

edmond.creppy@tox.u-bordeaux2.fr

Docteur I. BAUDRIMONT

Maître de Conférences

Docteur I. PASSAGNE

Maître de Conférences

Docteur A. COURTOIS

Maître de Conférences

Docteur A. CONTARINO

Maître de Conférences

Docteur M. CANAL-RAFFIN

Maître de Conférences

Pharmacie 3^{ème} année

Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2009-2010)

Durée 1h30 - Notée sur 20 points

La présentation est notée sur 1 point

à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie

Question 1: (3 points)

Définir les termes suivants : - Xénobiotique
- Adduit à l'ADN
- Antidote

Question 2: (3 points)

Quelles informations toxicologiques peuvent vous donner des analyses effectuées dans des prélèvements sanguins, des prélèvements urinaires et des prélèvements de cheveux?

Question 3 : (7 points)

Un homme de 75 ans, agriculteur, est admis à l'hôpital en réanimation médicale dans un état de coma profond. Il a été découvert au bout de 24h. Cet homme venait de faire une dépression avec tentative de suicide une semaine auparavant et il souffre d'une insuffisance rénale. A l'admission le patient présente des secousses musculaires qui s'expliquent par l'accumulation d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires. Les symptômes observés (myosis, diarrhée, encombrement trachéobronchique, bradycardie, hypotension...) évoquent en premier lieu une intoxication aiguë par un insecticide organophosphoré, d'autant plus que sa profession l'expose à des produits phytosanitaires.

A/ Comment peut-on confirmer cette intoxication?

B/ Quels sont les éléments pronostics défavorables chez ce patient et les facteurs qui peuvent influencer la toxicité?

C/ En vous basant sur le mécanisme d'action toxique des organophosphorés quelles sont les bases du traitement d'une intoxication aux organophosphorés?

Question 4: (3,5 points)

Quels sont les principaux facteurs de variations du métabolisme. Donner des exemples.

Questions 5: Questions à choix multiples: (2,5 points)

Parmi les propositions suivantes, concernant le métabolisme des xénobiotiques, quelle(s) est (sont) celle(s) exacte(s) ?

- A. Il permet la formation de dérivés lipophiles
- B. Il conduit forcément à des molécules non-toxiques
- C. Les réactions de fonctionnalisation en font partie
- D. Les réactions de conjugaison en font partie
- E. Une réaction de phase II ne peut avoir lieu qu'après une réaction de phase I

Quels sont les agents de conjugaison utilisés dans les réactions de phase II lors du métabolisme des xénobiotiques ?

- A. Acide glucuronique
- B. Glutathion
- C. Acide lactique
- D. S adenosylméthionine
- E. Acide alpha céto glutarique

Parmi ces affirmations, concernant les cytochromes p450, laquelle ou lesquelles est (sont) fausse(s) ?

- A. Ils interviennent dans les réactions de phase I
- B. Lors de leur cycle catalytique, leur fer ferrique passe de façon irréversible à l'état ferreux
- C. Ils peuvent conduire à des réactions d'oxydation
- D. Ils peuvent effectuer des réactions de méthylation
- E. Leur activité peut diminuer en présence d'inducteurs

Parmi les affirmations suivantes, concernant l'absorption digestive, lesquelles sont fausses ?

- A. L'absorption par voie digestive est la voie principale de contamination en milieu professionnel
- B. L'absorption est plus importante au niveau de l'estomac qu'au niveau de l'intestin grêle
- C. L'absorption ne varie pas en fonction de la lipophile du xénobiotique
- D. L'absorption varie en fonction de la surface de l'organe
- E. L'absorption peut être modifiée par la présence de certains aliments

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?

- A. La métabolisation des toxiques s'effectue uniquement au niveau du foie
- B. Les enzymes de phase I régulent souvent la vitesse d'élimination
- C. Les enzymes de phase I ne conduisent jamais à des métabolites fortement agressifs
- D. Les réactions de fonctionnalisation servent à fixer un composé endogène polaire
- E. Dans le cas d'une spécificité chevauchante, un substrat est métabolisé par plusieurs cytochromes



Prof EE Creppy



Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée

Professeur E.E. CREPPY

Directeur

edmond.creppy@tox.u-bordeaux2.fr

Docteur I. BAUDRIMONT

Maître de Conférences

Docteur I. PASSAGNE

Maître de Conférences

Docteur A. COURTOIS

Maître de Conférences

Docteur A. CONTARINO

Maître de Conférences

Docteur M. CANAL-RAFFIN

Maître de Conférences

Pharmacie 3^{ème} année

Epreuve écrite de Toxicologie (2^{ème} session 2009-2010)

Durée 1h30 - Notée sur 20 points

La présentation est notée sur 1 point

à condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie

Question 1 :

- A/**
- Définition d'un antidote (1 point)
 - Indiquer les principales propriétés d'un antidote idéal (2 points)
 - Donner 2 exemples d'antidote (1 point)
- B /**
- Définition de la cancérogenèse (1 point)
 - Indiquer, sous forme d'un schéma, les principales étapes de la cancérogenèse (2 points)
 - Donner 2 exemples de molécules cancérogènes (1 point)

Question 2 :

Lors de la prise en charge d'une intoxication à l'hôpital, qu'apportent au clinicien les analyses toxicologiques ? (5 points)

Question 3 :

Quelles sont les différentes voies d'absorption d'un xénobiotique et quels sont les facteurs influençant l'absorption ? (6 points)

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2
UFR des Sciences Pharmaceutiques
Laboratoire de Toxicologie
et d'Hygiène Appliquée
146, rue Léo - Saignat, 33076 Bordeaux CEDEX
Tél. : 05 57 57 12 19 / Télécopie : 05 56 98 66 85

E.E. CREPPY



Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée

Professeur E.E. CREPPY

Directeur

edmond.creppy@tox.u-bordeaux2.fr

Docteur I. BAUDRIMONT

Maître de Conférences

Docteur I. PASSAGNE

Maître de Conférences

Docteur A. COURTOIS

Maître de Conférences

Pharmacie 3^{ème} année

Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ière} session 2008-2009)

Durée 1h30 - Notée sur 20 points

La présentation est notée sur 1 point

A condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie

1) Un jeune enfant de 6ans, souffrant d'insuffisance rénale est admis aux urgences en coma profond. Ses parents affirment qu'il a ingéré une grande quantité d'antigel (éthylène glycol) laissé par mégarde dans le garage. Malheureusement ils ne savent pas depuis combien de temps.

A/ Comment peut on confirmer cette intoxication ?

B/ Quels sont les facteurs de mauvais pronostic?

C/ Quels traitements pouvez vous envisager. (6 points)

2/ Lors de la biotransformation du benzène in vivo, une première réaction de phase I conduit à la formation d'un époxy-benzène. Quels types de réactions de phase II peuvent ensuite se produire? Quels sont les enzymes et les substrats nécessaires à ces réactions? Les citer et expliquer brièvement les conditions optimales de leur fonctionnement. (4 points)

3) Une molécule destinée à être commercialisée en tant qu'insecticide est en cours d'évaluation. Les premières études montrent que cette molécule est positive au test d'Ames en présence de S9.

A/ Que pouvez vous en conclure ? Argumentez votre réponse

B/ Définissez le principe de ce test

C/ Quels autres tests d'évaluation pouvez vous envisager pour confirmer ces résultats ?

Détaillez brièvement les principes des tests cités. (6 points)

4) Définir les termes suivants: - S9

- Xénobiotique

- Mutagène (3 points)

Prof EE Creppy



Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée

Pharmacie 3^{ème} année
Epreuve écrite de Toxicologie (1^{ère} session 2008)
Durée 1h30 – Notée sur 20

Professeur E.E. CREPPY

Directeur

edmond.creppy@tox.u-bordeaux2.fr

Docteur I. BAUDRIMONT

Maître de Conférences

Docteur A. COURTOIS

Maître de Conférences

Docteur I. PASSAGNE

Maître de Conférences

*Présentation notée sur 1 point à condition
de recopier intégralement la question.*

Question 1 : (2 points)

Définir les termes suivants :

- Xénobiotiques
- VLE et VME
- Lipoperoxydation
- Génotoxicité

Question 2 : (2 points)

- Quels sont les antidotes utilisés dans les intoxications suivantes ? Préciser à quelle classe ils appartiennent.
 - Paracétamol
 - Méthanol
 - Plomb
 - Cyanures

Question 3 : (15 points)

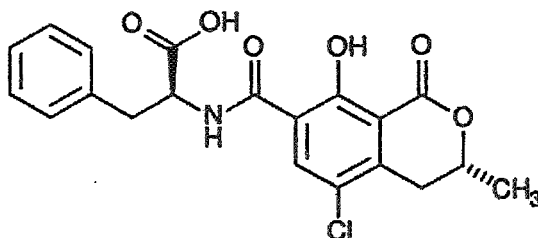
Un groupe de lycéens a consommé depuis plusieurs années des céréales suspectées d'avoir été contaminées par de l'ochratoxine A.

1 / Définir ce qu'est l'ochratoxine A (1 point)

2 / Quelle est la symptomatologie de l'intoxication chronique à l'ochratoxine A ? (3 points)

3 / Existe-t-il un risque de cancérogenèse ? Argumentez votre réponse (3 points)

4 / En vous appuyant sur la structure de cette molécule, comment pouvez – vous imaginer son métabolisme ? (4 points)



5 / Citer deux matrices biologiques permettant de confirmer l'exposition de ces lycéens.

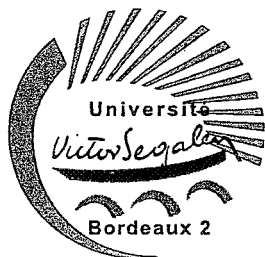
Quels sont les avantages et les inconvénients de chacune d'elles ? (4 points)

Professeur E. E. CREPPY

P/o

Université Victor Segalen Bordeaux 2 • U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

146, rue Léo-Saignat • 33076 Bordeaux cedex • Tél. 05 57 57 12 17 • Fax. 05 56 98 66 85 • E-mail : sec.tox@tox.u-bordeaux 2.fr



Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée

Professeur E.E. CREPPY

Directeur

edmond.creppy@tox.u-bordeaux2.fr

Docteur I. BAUDRIMONT

Maître de Conférences

Docteur A. COURTOIS

Maître de Conférences

Docteur I. PASSAGNE

Maître de Conférences

Pharmacie 3^{ème} année

Epreuve écrite de Toxicologie (2^{ème} session 2007-2008)

Durée 1h30 - Notée sur 20 points

La présentation est notée sur 1 point

Condition que l'énoncé et le nombre de points alloués soient indiqués sur la copie

1^{ère} question : (4 points)

Définir les termes suivants et illustrer chaque définition par un exemple.

- Mycotoxine
- Néphrotoxicité
- Mutagène
- Tératogène

2^{ème} question : (6 points)

- Donner la définition d'un antidote et indiquez les principales propriétés d'un antidote idéal.
- Quels sont les antidotes utilisés dans les intoxications suivantes, indiquez leur mécanisme d'action : benzodiazépine, paracétamol, éthylène glycol, cyanure ?

3^{ème} question : (6 points)

- Quel est le rôle de l'analyse toxicologique ?
- Analyse toxicologique à partir de cheveu : Comment s'effectue le prélèvement ?
Quels sont les avantages et les inconvénients de cette matrice biologique ?

4^{ème} question : (3 points)

Définissez la notion d'activation métabolique.

Professeur E. E. CREPPY