

Exercice 1

On se propose de déterminer la toxicité d'un xénobiotique X sur une espèce animale, le chien, par administration orale répétée d'une solution de ce produit à différentes concentrations. Le tableau ci-dessous montre les résultats obtenus.

	Lot témoin	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5
Chien (10Kg)	néant	néant	néant	néant	Effet toxique	Effet toxique
Dose /jour	0 mg	0,5 mg	1 mg	1,5 mg	1,6 mg	2 mg

1. Quel est le type de toxicité étudié ? Justifier votre réponse.

✚ Toxicité chronique car l'ingestion du xénobiotique est répétée

2. Que signifie un xénobiotique ?

✚ C'est une substance étrangère qui peut engendrer des effets nocifs

3. Comment procéder pour calculer la DJA.

✚ Calculer tout d'abord la DSE à partir des données expérimentales sur les animaux

✚ Puis diviser la DSE par un facteur de sécurité (Fs) ≥ 100 selon la toxicité du toxique pour obtenir la DJA.

✚ La DJA fondée sur des études toxicologiques chez l'animal résulte donc du calcul suivant : $DJA = DSE / Fs$.

4. Déterminer la DJA sachant que le produit X ne soit pas trop toxique.

✚ $DJA = DSE / Fs$ avec $DSE = 0,15 \text{ mg/Kg}$ et $Fs = 100$

Donc $DJA = 0,0015 \text{ mg/Kg}$

Exercice 2

On administre par des voies différentes à des lots d'animaux d'espèces et d'âges différents, une dose unique de la substance à tester et on recherche expérimentalement la DL50. Les résultats obtenus sont présentés dans les deux tableaux ci-dessous.

Tableau 1 : la variation de la DL50 d'un toxique selon l'âge de la souris

Age de la souris	DL50 par voie orale (mg/Kg vif)
2 jours après la naissance	0,8
6 mois	6
12 mois	12,5

Tableau 2 : les DL50 obtenues pour différentes espèces en fonctions de la voie d'administration d'un toxique.

Espèces	DL50 par voie sous cutanée (mg/Kg vif)	DL50 par voie orale (mg/Kg vif)
Souris	1,2	4
Chien	3	5
Hamster	6	12

1. Que signifie DL50 ?

2.
 - + La DL50 ou la dose létale 50 est la dose du toxique causant la mort de la moitié (50 %) d'une population animale donnée
3. Comment déterminer la valeur de la DL50 ?
 - + On trace tout d'abord la courbe dose-mortalité puis on détermine la valeur correspond à 50% de la mortalité
4. Quand est ce qu'on utilise la CL50 au lieu de la DL50 ?
 - + Lorsque le toxique est présent dans l'atmosphère, ou dans l'eau pour les animaux aquatiques.
5. D'après les résultats présentés dans les deux tableaux, quel est le type de toxicité étudié ? Justifier votre réponse.
 - + Toxicité aiguë car la DL50 est utilisée pour tester ce type de toxicité
6. Commenter les deux tableaux
 - + Tableau 1: La toxicité aiguë (DL50) est variable selon l'âge des souris ; les moins âgées sont les plus sensibles à ce toxique.
 - + Tableau 2: La toxicité aiguë (DL50) est variable selon l'espèce et la voie d'administration du toxique. Elle est plus importante par voie sous cutanée que par ingestion.
Quelque soit la voie d'administration, on note une grande variation entre les espèces ; certaines sont plus sensibles que d'autres.
7. En conclusion, donner les principaux facteurs déterminants pour cette toxicité ?
 - + Les facteurs déterminants pour toxicité aiguë sont :
 - ✓ L'âge
 - ✓ L'espèce
 - ✓ La voie d'administration

Exercice 3

Pour répondre aux questions ci-dessous, utiliser vos connaissances et l'extrait d'article ci-dessous

L'utilisation des pesticides peut conduire à la présence de résidus dans les aliments. Afin d'assurer la protection du consommateur, une **limite maximale de résidus** (LMR) de pesticides est fixée pour chaque substance active.

Du fait des taux très faibles retrouvés dans les denrées d'origine animale, le risque pour l'homme attribuable aux pesticides agricoles est très réduit dans les conditions normales. Lors d'accidents de contamination, des mesures de retrait adaptées doivent pouvoir être prises rapidement par les autorités. L'orientation apportée par les centres d'informations toxicologiques vétérinaires est ici déterminante.

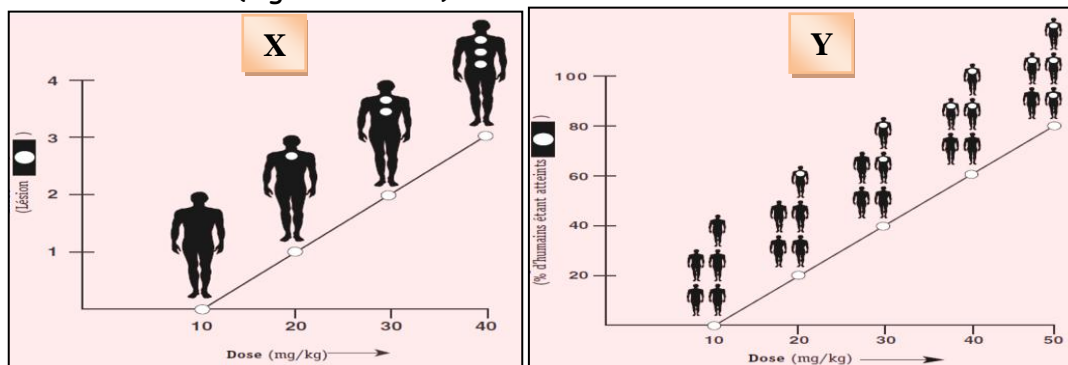
Les pesticides (insecticides et acaricides, herbicides, fongicides, rodenticides, etc.) constituent un groupe hétérogène, tant sur le plan des potentialités de résidus dans l'environnement que sur celui des **risques de toxicité** et de **bio-accumulation**.

Gerard Keck, 2002: contaminants et résidus chimiques dans les aliments d'origine animale.

- Définir les mots représentés en gras dans le texte.
 - ✚ LMR : C'est la concentration maximale d'un résidu autorisée légalement dans un ou sur un produit alimentaire.
 - ✚ Les risques de toxicité : Le risque est la probabilité pour qu'un effet néfaste sur la santé humaine survienne à la suite de l'ingestion d'un aliment présentant un danger (toxicité).
 - ✚ La bioaccumulation : est l'absorption de substances chimiques et leur concentration dans certains tissus par les organismes.
- Les résidus de pesticides appartiennent à quel type de contaminant?
 - ✚ Contaminants chimiques
- Donner au moins trois classes de pesticides en fonction des organismes qu'on veut combattre.
 - ✚ insecticides et acaricides, herbicides, fongicides
- Quand est ce qu'on applique la LMR ?
 - ✚ Elle est applicable pour les mycotoxines et les pesticides
- Donner la formule pour calculer la LMR
 - ✚ $LMR = 1000 P/C DJA$.
- Citer d'autres résidus chimiques que l'on peut retrouver dans l'alimentation humaine d'origine animale.
 - ✚ les métaux lourds et les dioxines

----- Exercice 4 (4 points)

Un principe important en toxicologie veut que toutes les substances chimiques soient toxiques. Une bonne caractérisation du danger permet d'établir un rapport dose-réponse ou dose-effet (figures X et Y).



- Pour chaque figure, donner un titre convenable.
 - ✚ Figure X : courbe illustrant la relation dose-effet ; une personne ingère des doses croissantes d'un toxique.
 - ✚ Figure Y : courbe illustrant la relation dose-réponse ; Une population d'individus est exposée à une même dose d'un toxique.
- Que signifie la dose ?
 - ✚ La dose est la quantité d'une substance toxique qui rentre dans l'organisme.
- Analyser les deux figures.
 - ✚ Figure X :

- L'intensité des effets toxiques augmente avec l'augmentation de la dose
- Au delà du seuil, une augmentation de la dose peut entraîner une augmentation des effets chez un individu.

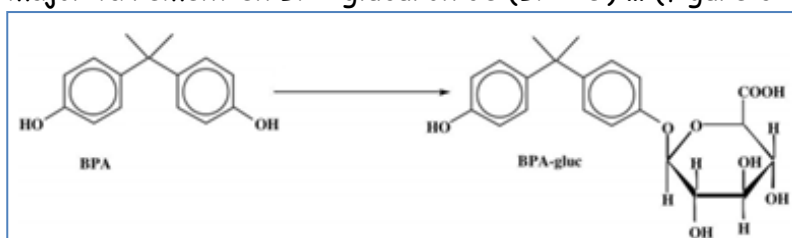
✚ Figure Y :

- L'effet d'un toxique peut se manifester différemment chez plusieurs personnes exposées à une même dose. C'est ce qu'on appelle la relation dose-réponse.
- La proportion des individus affectés par une dose donnée augmente avec l'accroissement de la dose.
- La figure illustre bien qu'à certaines doses toutes les personnes ne sont pas atteintes.

Exercice 5

Pour répondre aux questions ci-dessous, utiliser vos connaissances et l'extrait d'une thèse:

La toxicocinétique du Bisphénol A (BPA) est différente entre l'Homme et les rongeurs. Chez les rongeurs et les primates, suite à une administration orale, le BPA est transformé majoritairement en BPA glucuronide (BPA-G) ... (figure ci-dessous).



Il s'agit de la principale voie de détoxification du BPA. En effet, **99% du BPA retrouvé dans le sérum est sous forme de BPA-G** alors que **moins d'1% est sous forme de BPA non conjugué**. Une fois formé, le BPA-G est éliminé de manière différente chez les rongeurs et les primates. Il est préférentiellement excrété par voie biliaire chez le rat et par voie urinaire chez l'homme. Cette différence interspécifique s'explique par la capacité du rat à éliminer par voie biliaire des substances dont le poids moléculaire est supérieur à 350 daltons alors que le seuil est de 500 daltons chez l'homme. Les bactéries ainsi que les β -glucuronidases intestinales des rongeurs déconjuguent le BPA-G qui peut être ensuite réabsorbé. La présence d'un cycle entéro-hépatique serait responsable d'une exposition interne plus longue chez les rongeurs que chez les primates suite à une même administration (même dose, même voie). Chez les mammifères, la β -glucuronidase est présente dans un grand nombre de tissus.

1- Définir les termes suivants : toxicocinétique, temps de demi-vie, Biotransformation et Bio-activation.

✚ **Toxicocinétique** : c'est l'étude du devenir des xénobiotiques durant leur passage dans le corps humain. Elle s'intéresse à l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique par l'intermédiaire des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion

- + Le temps de demi-vie d'élimination du xénobiotique est le temps nécessaire pour diviser les concentrations plasmatiques de xénobiotique par 2 lorsque l'équilibre de distribution est atteint.
 - + **Biotransformation:** La biotransformation est un processus qui permet la conversion des molécules mères des xénobiotiques en métabolites et ultérieurement en dérivés conjugués.
 - + **Bio-activation:** c'est l'ensemble de réactions de biotransformation qui permettent la transformation des molécules-mères des xénobiotique en métabolites plus toxiques.
- 2- Quel est le nom de la phase du métabolisme indiquée dans cet extrait?
- + La phase de conjugaison
- 3- Décrire les différentes phases métaboliques mises en jeu dans l'élimination des xénobiotiques en expliquant le rôle de chacune
- + **Phase de fonctionnalisation** induit l'introduction d'une fonction chimique nouvelle qui rend la molécule du toxique plus polaire.
 - + **Phase de conjugaison** permet le transfert d'un radical hydrophile (polaires) sur les métabolites " fonctionnalisés" générés par la phase I, pour les rendre hydrophiles.
 - + **Elimination définitive du xénobiotique** hors de l'organisme pour éviter le risque d'accumulation du produit et par conséquent les effets toxiques.
- 4- Est-ce que toutes les phases du métabolisme des xénobiotique sont obligatoires dans le cas du BPA? justifier votre réponse
- + Non, le métabolisme du BPA ne nécessite pas la phase d'oxydation car il est polaire (porte des OH) et il subit directement la conjugaison.
- 5- Donne le nom de la réaction de transformation représentée dans la figure ci-dessus ainsi que l'enzyme catalysant cette réaction?
- + Glucurono-conjugaison : UDP-glucuronyl-transferase
- 6- Quelles sont les enzymes catalysant les réactions suivantes : sulfoconjugaison, monooxygénation et conjugaison au glutathion
- + Sulfo-conjugaison : Sulfo-transferase
 - + Monooxygénation : CYP 450 réductases
 - + Conjugaison au Glutathion : Glutathion S-transferase
- 7- Quelles sont les voies d'élimination préférentielles des dérivés conjugués du BPA pour les rongeurs et l'homme ? Comment expliquez-vous cette différence interspécifique ?

- + La voie biliaire chez les rongeurs et la voie urinaire chez l'homme
- + Cette différence interspécifique s'explique par la capacité du rat à éliminer par voie biliaire des substances dont le poids moléculaire est supérieur à 350 daltons alors que le seuil est de 500 daltons chez l'homme.

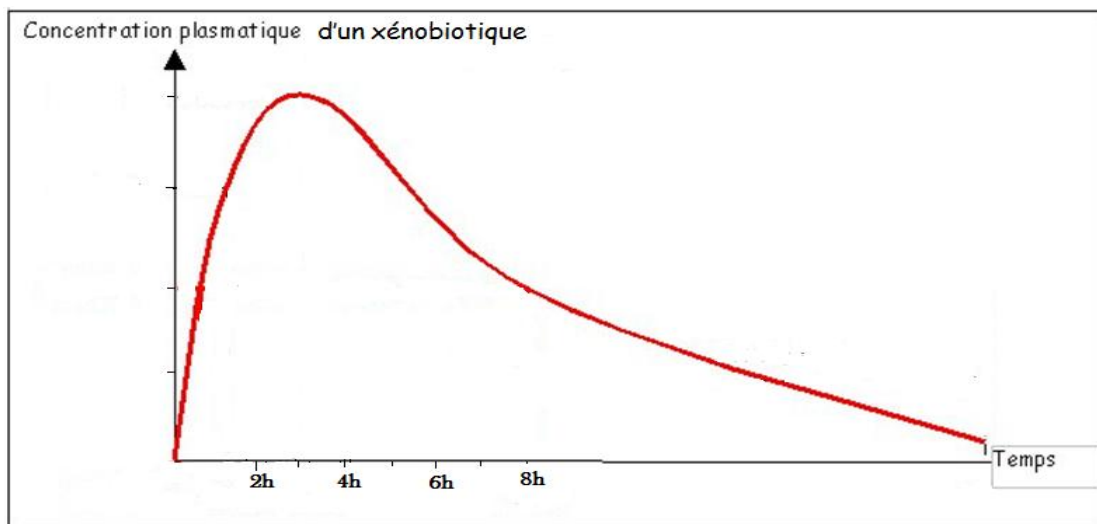
8- Que représente la valeur **99%** indiquée dans cet extrait?

+ Le coefficient d'extraction plasmatique

9- Citer les principaux facteurs qui influencent sur la distribution des xénobiotiques

- + Le débit sanguin
- + La liaison aux protéines plasmatique
- + L'affinité des xénobiotiques pour les protéines tissulaires
- + Les barrières de l'organisme (hémato-encéphalique et hémato-placentaire)

10- Analyser la figure ci-dessous et déterminer le temps de la $\frac{1}{2}$ vie ($T_{\frac{1}{2}}$) en donnant la méthode de calcul



- + La concentration du xénobiotique dans le sang croît (phase d'absorption) jusqu'à une valeur maximale (C_{max} obtenue après un temps $T_{max}=3h$) puis décroît (phase de distribution). La concentration diminue de moitié dans un intervalle de temps caractéristique : la $\frac{1}{2}$ vie ($T_{\frac{1}{2}}$) jusqu'à devenir nulle ou négligeable (phase d'élimination).
- + $T_{C_{max}} = 3h$ et $T_{\frac{1}{2}C_{max}} = 8h$ donc $T_{\frac{1}{2}} = T_{\frac{1}{2}C_{max}} - T_{C_{max}} = 8h - 3h = 5h$

Exercice 6

I- Une étude écotoxicologique est menée sur un Lac proche d'un site industriel afin d'évaluer le niveau de contamination. Les résultats des analyses montrent que l'eau est contaminé par un polluant **X** toxique et à caractère **hydrophobe** (lipophile).

1. Définissez le terme « écotoxicologie »

- ✚ L'écotoxicologie est une branche de la toxicologie qui a pour objet l'étude des **effets toxiques des xénobiotiques**, produits généralement par l'action humaine, sur les **organismes vivants** ainsi que leur mode d'action et leurs effets sur l'ensemble des êtres vivants de la biosphère.

2. Définissez un « polluant »

- ✚ Toute substance naturelle ou d'origine anthropique soit étrangère introduite dans un biotope donné (l'eau, l'air ou les sols) où elle était absente ou dont on modifie la teneur et/ou la structure lorsqu'elle y est spontanément présente.

3. Quels sont les paramètres qui déterminent la toxicité d'un polluant?

- ✚ **la dose du polluant** : (la concentration, ppm ou ppb) plus la dose est élevée plus la toxicité augmente
- ✚ **la nature du polluant** : propriétés physicochimiques (Liposolubilité, degré d'ionisation, structure...)
- ✚ **la demi-vie T1/2 de la substance**. Plus est élevée plus la toxicité est importante.
- ✚ **le pouvoir de bioaccumulation du polluant** : par bioconcentration et bioamplification. Elle dépend de plusieurs facteurs : biodisponibilité, Liposolubilité, espèce, âge, régime alimentaire...
- ✚ **la formation de métabolites** : par biotransformation, le polluant peut donner naissance à des dérivés plus toxiques que la molécule d'origine.

II- L'analyse des teneurs du polluant X dans les graisses de différents organismes vivants dans ou au dépend du Lac révèlent les données rapportées dans le tableau ci-dessous.

Niveau trophique	Organisme	Teneur (en ppm*)	Facteur de concentration (Fc)**
Consommateur secondaire	Goéland (oiseau)	12,8	x 320 000
Consommateur primaire	Anguille (poisson)	0,26	x 6500
Producteur	Plancton	0,028	x 700
Le milieu : Eau du Lac		0,00004	x 1

ppm : partie par million ($\mu\text{g/g}$ ou mg/kg) **** FC** : le facteur de concentration à partir du milieu

1. Quel est le phénomène mis en évidence par cette étude? Définissez-le.

- ✚ Le phénomène mis en évidence est la **bioaccumulation**, selon laquelle les polluants sont accumulés dans les tissus des organismes. Elle résulte de la **bioconcentration** (concentration des polluants dans les organismes à partir du milieu) et la **bioamplification** (la concentration de polluants d'un niveau trophique à un autre).

2. Qu'est ce que vous pouvez en déduire, en analysant les valeurs de Fc?

- ✚ L'analyse des Fc rapportés dans le tableau ci-dessus montre que le polluant X qui a contaminé le Lac est **bioaccumulé dans les tissus des organismes qui vivent dans ou au dépend de ce lac**. En effet, il a été accumulé dans le plancton (producteur) 700 fois plus que l'eau (milieu ambiant), et 6500 fois plus chez les anguilles (consommateur I^{aire}). Ce facteur est beaucoup plus accentué chez les

Goélands (consommateur II^{aire}) et il est de 320 000 fois plus fort que le milieu. Ceci, révèle l'aspect cumulatif du polluant selon la chaîne trophique, autrement dit plus on progresse dans la chaîne trophique dans un écosystème soumis à une pollution plus les polluants sont bioaccumulés, ces teneurs évoluent suivant la pyramide des concentrations (pyramide inversée montrant des concentrations plus importantes vers le sommet).

3. Sachant que les concentrations du polluant X sont assez faibles et n'entraînant pas de mortalités chez les Goélands exposés, **qu'appelle-t-on ce type de pollution?**

+ C'est une pollution **Chronique** puisque les concentrations de X n'entraînent pas de toxicité aiguë chez les Goélands et que ces derniers seraient exposés à ce polluant durant toute leur vie.