$$ECx_{mixture} = \left(\frac{p_1}{ECx_1} + \frac{p_2}{ECx_2} + \cdots + \frac{p_n}{ECx_n} \right)^{-1}$$

Le fait que nous soyons attentifs aux perturbateurs endocriniens ne nous confère aucune compétence médicale. Tel n'est pas notre registre. Les scientifiques ont mis en exergue que les effets combinés et cumulés sur l'organisme pouvaient faire l'objet de modèles de prédiction mathématique. Notre inquiétude sur le sujet concerne les effets collatéraux de ces produits chimiques sur les cours d'eau, sur les espèces piscicoles, puis une seconde fois sur l'homme avec ces micropolluants se retrouvant dans l'eau potable par le biais de la réutilisation des eaux usées ou pompage.

Nous reproduisons ci-dessous quelques extraits de l'étude de l'INSERM:
« *Dans les caractérisations chimiques dangereuses pour les pesticides, les biocides et autres produits chimiques potentiellement toxiques, les substances individuelles sont testées dans des études pertinentes. Ces estimations constituent la base de la dérivation des doses de référence humaines habituellement considérées comme des niveaux d'exposition sûrs. Cet exercice se déroule en considérant un produit chimique à la fois, mais cette approche chimique unique ne tient pas compte de la possibilité que des expositions simultanées à d'autres produits chimiques puissent également contribuer à une toxicité. En conséquence, les expositions chimiques uniques jugées sûres en isolement peuvent en réalité poser des risques importants, en cas de co-exposition à des mélanges de substances ayant des toxicités similaires.*
Cependant, l'impact de ne pas envisager de telles co-expositions sur les estimations des risques sur l'utilisation sécuritaire des médicaments reste mal définie.

Des risques potentiellement plus élevés de mélanges doivent être pris en compte, en particulier lorsque les effets sur la santé sont irréversibles, tels que ceux résultant d'une perturbation de l'action des hormones au cours des étapes clés du développement. Nous étudions ici les effets combinés des produits chimiques qui interfèrent avec l'action des androgènes dans les tissus testiculaires humains. Au cours du premier trimestre de la grossesse, les androgènes fœtaux jouent un rôle clé dans le développement et la croissance du tractus reproducteur masculin, notamment en régulant la descendance testiculaire, le développement pénien et l'organisation de tubules séminifères (Huhtaniemi, 1994). Les études sur la toxicologie animale et les études sur l'épidémiologie humaine ont montré que la perturbation de l'action des androgènes à ce moment peut avoir des conséquences irréversibles à la naissance, y compris les malformations testicales (cryptorchidisme) et le

pénis où l'ouverture urétrale est placée sur le dessous du pénis (hypospadias). L'analyse des tendances séculières chez l'homme a révélé une prévalence croissante de ces troubles dans certains pays industrialisés; De plus, la cryptorchidie et l'hypospadias sont des facteurs de risque accrus pour le cancer du testicule (Cook et al., 2010; Serrano et al. 2013; Skakkebaek et al., 2016).

De nombreux produits chimiques ont été identifiés comme des anti androgènes dans les animaux de laboratoire et les systèmes cellulaires et ont montré qu'ils induisent une insuffisance androgène par plusieurs modes d'action: la suppression de la synthèse des androgènes, le blocage du récepteur des androgènes ou la modification de la signalisation des médiateurs locaux tels que les prostaglandines. Des exemples éminents de produits chimiques anti-androgènes comprennent certains phtalates utilisés comme plastifiants, pesticides et analgésiques doux (Albert et Jégou 2014, Ben Maamar et al., 2017, Kristensen et al., 2016, Mazaud-Guittot et al., 2013, Orton et al. 2011; van den Driesche et al., 2015a)

Les effets combinés des produits chimiques anti-androgènes ont été évalués dans des essais basés sur des cellules qui capturent des réponses proches des événements moléculaires de l'activation des récepteurs d'androgènes ou de la synthèse des stéroïdes (Ermler et al., 2011; Orton et al., 2014; Taxvig et al., 2013) et dans les études sur les animaux en étudiant des points d'extrémité indiquant une perturbation de l'action des androgènes au niveau physiologique (Christiansen et al., 2012; Hass et al., 2007; Howdeshell et al., 2015). Ce groupe de travail a démontré que les produits chimiques présentant des caractéristiques structurelles et des modes d'action très variés peuvent agir ensemble pour produire des effets anti-androgènes de sorte que la toxicité du mélange est supérieure à celle du composant unique.

Par exemple, les effets de suppression de la synthèse des androgènes des phtalates et du bisphénol A (BPA) chez le rat pourraient ne pas être prédictifs des réponses dans les tissus humains fœtaux (Ben Maamar et al., 2015, van den Driesche et al., 2015b). En outre, les études sur la santé humaine ne peuvent fournir de réponses directes concernant la causalité, que ce soit pour des produits chimiques isolés ou des mélanges de produits chimiques (Braun et al., 2016).

Nous avons appliqué une approche de modélisation prédictive des mélanges qui réduit le besoin de tester chaque combinaison de produits chimiques un par un.

Les préoccupations selon lesquelles l'accent traditionnel sur l'évaluation des risques chimiques sur les expositions chimiques simples pourraient sous-estimer les risques associés aux effets néfastes des produits chimiques multiples ont été exprimés (Kortenkamp 2014), mais l'impact sur les estimations des risques s'est avéré difficile à définir.
Notre étude fournit des progrès importants dans l'amélioration de la base scientifique pour

l'évaluation des risques. À notre connaissance, nous démontrons pour la première fois que le concept d'évaluation du mélange d'addition de dose s'applique aux tissus humains.

Notre étude fournit des preuves directes que les co-expositions devraient être envisagées lors de l'évaluation du risque d'un seul produit chimique. Nous montrons que les effets d'un seul produit chimique sont sous-estimés lorsque la co-exposition à des produits chimiques apparentés n'est pas prise en compte et que cette sous-estimation est influencée par le nombre, le type et la puissance des produits chimiques co-présents. Dans cette étude, la surconsommation de ***co-exposition à seulement sept produits chimiques a conduit à une sous-estimation d'un facteur 10****. Un corollaire des principes de l'addition de la dose est que la co-exposition à un plus grand nombre de produits chimiques entraînera l'étendue de ces sous-estimations si ces produits chimiques sont présents aux niveaux équipotent avec les composants que nous avons utilisés dans nos expériences ».*

Discussion

• Une des difficultés liée à la mise en évidence des contaminations chimiques est que l'on ne connait vraiment ni l'ampleur réelle de tout ce qu'il faudrait rechercher dans les milieux aquatiques, ni les concentrations réelles de toutes les substances, ni leur toxicité réelle in situ, chacune à part ou associées en cocktail. Or non seulement **on est en aveugle à tout ce que l'on ne recherche pas**, mais aussi, beaucoup plus sournois et difficile à mettre en lumière, à tout ce que l'on recherche mal, au niveau des fréquences, des périodes des mesures, des panels de substances recherchées, des limites analytiques ou des milieux aquatiques investigués. Plus prosaïquement, les nombres de substances quantifiées dépendent directement des nombres de substances recherchées, mais au moins autant de la limite de quantification (LQ) basse, de la période, de l'endroit où on les recherche et de la fréquence des mesures.

Mesurer des contaminants chimiques saisonniers ou présents de façon intermittente selon les rejets et la pluviométrie implique une stratégie d'échantillonnage adaptée. Le bon sens statistique élémentaire veut que les fréquences de mesure augmentent avec leur variabilité. La fréquence des mesures conditionne beaucoup la qualité de la recherche, que ce soit pour évaluer les contaminations chroniques que pour évaluer les niveaux et les durées réels des pics de concentration.

Métaux, pesticides, HAP, PCB et autres substances synthétiques, sans compter les radioéléments, nanoparticules, perturbateurs endocriniens, les données publiques sur les sources de pollutions sont loin de refléter la réalité de tout ce qui arrive de façon diffuse ou ponctuelle, directe ou indirecte à telle enseigne que les mesures doivent concerner 80 substances listées dans la DCE alors qu'il doit y en avoir ~3000 dans les eaux superficielles,

• Toutes ces substances, dont les effets sur les écosystèmes aquatiques sont inconnus, doivent les impacter à de faibles concentrations et décuplés par effet cocktail. Ces

substances sont persistantes et bio-accumulables dans les sédiments.
• Les stations d’épuration ne sont pas conçues pour éliminer les micropolluants organiques présents dans les systèmes aquatiques,
• La réutilisation des eaux usées va ramener en boucle ces substances au robinet,
• La survie des espèces piscicoles est menacée par ces perturbateurs chimiques. Le sujet sera toujours dévoyé car les empoissonnements massifs annuels prouvent que la « reproduction » ne sert curieusement que d’alibi argumentaire à la restauration de frayères potentielles pour des espèces… incapables de se reproduire.
Nonobstant ce facteur essentiel passé sous silence, les ouvrages hydrauliques continuent d’être stigmatisés.
• La mise en œuvre dogmatique de la continuité écologique n’a apporté aucune preuve scientifique que le programme aveugle de destruction d’ouvrages allait miraculeusement améliorer la qualité chimique des eaux superficielles.

Sources :
•INSERM
http://presse.inserm.fr/alerte-sur-les-melanges-de-perturbateurs-endocriniens-pendant-la-grossesse/29138/
•https://ehp.niehs.nih.gov/ehp1014/
•http://eau-evolution.fr/doc/articles.php
•http://www.assainissement.developpementdurable.gouv.fr/documents/note_technique_RSDE_STEU_2016_signeeDEB.pdf