

Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens

Rapport révisé sur les effets produits
par la combinaison de toxiques dans l'eau
sur les poissons d'eau douce
et sur d'autres formes de vie aquatique



DOCUMENT
TECHNIQUE
DE LA CECPI

37 Rév. 1



ORGANISATION
DES
NATIONS UNIES
POUR
L'ALIMENTATION
ET
L'AGRICULTURE

Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens

DOCUMENT
TECHNIQUE
DE LA CECPI

37 Rév. 1
CECPI/T 37 Rév. 1

Rapport révisé sur les effets produits
par la combinaison de toxiques dans l'eau
sur les poissons d'eau douce
et sur d'autres formes de vie aquatique

Préparé par le
Groupe de travail de la CECPI
sur les critères de qualité des eaux
pour les poissons d'eau douce européens

COMMISSION EUROPÉENNE CONSULTATIVE
POUR LES PÊCHES
DANS LES EAUX INTÉRIEURES (CECPI)



ORGANISATION
DES
NATIONS UNIES
POUR
L'ALIMENTATION
ET
L'AGRICULTURE
Rome, 1988

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites

M-45

ISBN 92-5-202556-1

Tous droits réservés. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, mise en mémoire dans un système de recherche bibliographique ni transmise sous quelque forme ou par quelque procédé que ce soit: électronique, mécanique, par photocopie ou autre, sans autorisation préalable. Adresser une demande motivée au Directeur de la Division des publications, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Via delle Terme di Caracalla, 00100 Rome (Italie), en indiquant les passages ou illustrations en cause.

© FAO 1988

PREPARATION DU PRESENT DOCUMENT

Le présent document a été préparé par le Groupe de travail sur les critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens de la Commission européenne consultative pour les pêches dans les eaux intérieures (CECPI); il a été soumis à la onzième session de la CECPI (Stavanger, Norvège, 28 mai - 3 juin 1980) qui l'a approuvé. Il a été mis à jour en 1986 à la demande de la treizième session de la CECPI (Aarhus, Danemark, 23-30 mai 1984).

Il est publié dans la série où ont déjà paru les douze premiers rapports du Groupe de travail, à savoir: "Rapport sur les solides finement divisés et les pêches intérieures", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (1):27 p., 1964; "Rapport sur les valeurs extrêmes du pH et les pêches intérieures", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (4):19 p., 1968; "Rapport sur la température de l'eau et les pêches intérieures basé essentiellement sur la documentation slave", EIFAC Tech.Pap., (6):32 p., 1968; "Références bibliographiques sur les effets de la température de l'eau sur le poisson", EIFAC Tech.Pap., (8):8 p., 1969; "Rapport sur l'ammoniac et les pêches intérieures", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (11):13 p., 1971; "Rapport sur les phénols monohydratés et les pêches intérieures", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (15):20 p., 1973; "Rapport sur l'oxygène dissous et les pêches intérieures", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (19):12 p., 1973; "Rapport sur le chlore et les poissons d'eau douce", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (20):12 p., 1973; "Rapport sur le zinc et les poissons d'eau douce", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (21):25 p., 1973; "Rapport sur le cuivre et les poissons d'eau douce" EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (27):23 p., 1976; "Rapport sur l'effet de la pollution par le zinc et le cuivre sur les pêcheries de salmonidés dans un système fluvio-lacustre du centre de la Norvège", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (29):35 p., 1977; "Rapport sur le cadmium et les poissons d'eau douce", EIFAC Tech.Pap., (Fr.) (30):22 p., 1977; "Rapport sur le chrome et les poissons d'eau douce", Doc.Tech.CECPI, (43):34 p., 1983; "Rapport sur le nickel et les poissons d'eau douce", Doc.Tech.CECPI, (45):16 p., 1984; "Rapport sur les nitrites et les poissons d'eau douce", Doc.Tech.CECPI (46):21 p., 1984

Distribution:

Membres du Groupe de travail
Liste de distribution de la CECPI
Département des pêches de la FAO
Fonctionnaires régionaux des pêches
de la FAO

La référence bibliographique de ce document
doit être donnée ainsi:

Commission européenne consultative pour les
1988 pêches dans les eaux intérieures,
Groupe de travail sur les critères
de qualité des eaux pour les pois-
sons d'eau douce européens, Critè-
res de qualité des eaux pour les
poissons d'eau douce européens.
Rapport révisé sur les effets pro-
duits par la combinaison de toxi-
ques dans l'eau sur les poissons
d'eau douce et sur d'autres formes
de vie aquatique. Doc.Tech.CECPI,
(37)Rev.1:65 p.

AVANT-PROPOS

Jusqu'à présent, dans son examen de la documentation sur les conditions de milieu nécessaires aux poissons et aux pêcheries d'eau douce, le Groupe de travail s'est principalement intéressé à l'effet produit sur les organismes aquatiques par différentes caractéristiques qualitatives de l'eau considérées séparément. Toutefois, l'importance de l'action conjointe des produits chimiques a été soulignée et les données sur ce sujet ont été passées en revue (voir rapports réunis et mis à jour par Alabaster et Lloyd, 1980).

Le présent document examine les règles générales qui ont été proposées en ce qui concerne l'effet de combinaisons de toxiques et les démonstrations sur lesquelles elles se fondent. Les relations entre toxicité pour le poisson et caractéristiques qualitatives naturelles de l'eau, telles que pH, température, teneur en oxygène dissous et dureté, ont été examinées dans les précédents rapports consacrés à des toxiques particuliers et la question ne sera pas approfondie ici.

Aux fins de la préparation du présent rapport, les experts ci-après ont été nommés au Groupe de travail CECPI sur les critères de qualité des eaux:

M. J.S. Alabaster, Royaume-Uni (Directeur des débats)
M. P.D. Anderson, Canada
M. D. Calamari, Italie
M. V. Dethlefsen, République fédérale d'Allemagne (Rapporteur de la Sous-Commission III)
M. M. Grande, Norvège
M. R. Lloyd, Royaume-Uni (Vice-Président de la Sous-Commission III)
M. J.L. Gaudet)
M. R.L. Welcomme) Secrétariat FAO

Les projets que le Groupe de travail a commentés et discutés avaient été rédigés par MM. Calamari (Section 1), Alabaster (Sections 2, 5 et 6), Lloyd (Section 3) et Dethlefsen (Section 4); le rapport final a été préparé par M. Alabaster en consultation avec M. Lloyd.

Le Groupe de travail tient à exprimer sa gratitude à tous ceux qui lui ont fourni des données non publiées ou par ailleurs inaccessibles, en particulier, MM. W.K. Besch, S.J. Broderius, G.W. Stratton et P.T.S. Wong. Il remercie également MM. V.M. Brown, D.I. Mount, J.F. de L.G. Solbé et J.P. Sprague de leurs observations constructives, Mme B.C. Alabaster de l'aide apportée pour la mise en forme du document et Mlle I.M. Lamont qui a relu le texte et contrôlé les références.

Monsieur Alabaster a mis le rapport à jour en vue de son inclusion dans la deuxième édition de l'ouvrage "Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce" (Alabaster et Lloyd, 1980). Par la suite, ce rapport a été révisé compte tenu des importants progrès accomplis depuis 1980. Les experts ci-après ont été nommés au Groupe de travail CECPI sur les critères de qualité des eaux pour s'acquitter de cette tâche:

M. le Professeur D. Calamari, Italie (Directeur des débats)
M. H. Konemann, Pays-Bas
M. R. Lloyd, Royaume-Uni
M. J.F. de L.G. Solbé, Royaume-Uni

Monsieur Konemann a remanié les sections appropriées du rapport qui ont été examinées et mises en forme par le Groupe de travail.

Le texte destiné à la reproduction a été préparé par le Water Research Centre, Medmenham, Royaume-Uni.

RESUME

Le présent résumé représente une tentative de généralisation à partir d'informations fragmentaires et, pour toute application pratique, on évitera de se baser directement sur les conclusions dégagées sans s'être reporté au texte même du rapport.

Aux fins du contrôle de la pollution des eaux, le modèle d'addition des concentrations décrit de manière appropriée les effets de mélanges de toxiques sur les organismes aquatiques. Dans ce modèle, la contribution de chaque constituant du mélange est exprimée en proportion de la concentration dans l'eau qui produit une réponse donnée au bout d'un laps de temps donné (par exemple p CL50 96 h).

L'examen des données disponibles d'après ce modèle montre qu'en ce qui concerne les mélanges de toxiques trouvés dans les eaux d'égout et les effluents industriels, la toxicité létale aiguë d'une combinaison donnée à l'égard des poissons et d'autres organismes aquatiques se rapproche de la valeur prévue sur la base de la simple somme des contributions fractionnelles des différents toxiques; la valeur médiane observée pour leur action conjointe sur le poisson est de 95/100 de celle prévue. La valeur correspondante pour l'ensemble: effluents d'eaux usées, eaux de rivière et quelques déchets industriels est, sur la base de la toxicité de leurs constituants, de 85/100 de celle prévue; tandis que pour les pesticides la valeur observée est égale à 1,3 fois celle prévue. L'effet moindre que prévu de certaines combinaisons courantes de toxiques tient peut-être en partie au fait que de petites fractions de leurs CL50 respectives ont une action moins qu'additive. Toutefois, des recherches récentes ont fait apparaître que l'action conjointe, mesurée par la toxicité aiguë, de certains composés organiques qui ont un QSRA commun (corrélations quantitatives structure-activité) est additive à toutes les concentrations.

Les quelques données disponibles (non publiées) concernant la toxicité létale à long terme de mélanges de toxiques à l'égard des poissons permettent de penser que les effets conjoints pourraient être nettement plus qu'additifs; ce phénomène demande à être confirmé et il devra faire l'objet d'études plus poussées.

Par ailleurs, dans les quelques études portant sur la croissance des poissons, l'effet de combinaisons de toxiques s'est révélé uniformément moins que cumulatif, ce qui suggère qu'à mesure que les concentrations de ces produits s'abaissent vers les limites d'effet nul, leur potentiel cumulatif se trouve également réduit. Il ne semble pas qu'il y ait de différences marquées et constantes entre les réponses de diverses espèces à des mélanges de produits toxiques.

Les études en milieu naturel ont montré qu'il est possible de faire des prévisions de la toxicité sur la base de l'analyse chimique si les eaux polluées ont une toxicité létale aiguë pour le poisson, et qu'il peut exister quelque type de population de poissons là où la médiane E_{ps} CL50 (truite arc-en-ciel) est $<0,2$. On ne sait pas si cette condition est équivalente à une E_p CSEO (concentrations sans effet observable) $<1,0$ (c'est-à-dire qu'il y a somme des CSEO fractionnelles pour l'espèce présente) ou à une CSEO $<1,0$ pour chaque toxique individuel (c'est-à-dire qu'il n'y a pas somme des CSEO fractionnelles). En général, les effets létaux et sublétaux de mélanges de toxiques sur le poisson ne sont pas explicables par des variations de l'absorption des toxiques individuels; cette remarque ne vaut peut-être pas pour les composés chimiques qui ont un QSAR commun, quoique l'on possède peu de données expérimentales en la matière.

Il serait nécessaire d'entreprendre dès à présent davantage d'études empiriques sur les effets de mélanges de poisons et notamment sur la contribution de petites fractions des unités toxiques des constituants individuels et sur la relation entre les effets létaux et non létaux à long et à court terme. Cette remarque vaut pour les mélanges de toxiques courants ainsi que pour les composés organiques ayant un QSAR commun. Les données obtenues devraient être corroborées par des études sur les mécanismes d'interaction des toxiques. Il faudrait également effectuer de plus nombreuses études en milieu naturel en vue de déterminer la relation entre la qualité de l'eau et la structure et la productivité des populations de poissons, et procéder notamment chaque fois que possible à des mesures directes des toxicités fractionnelles des eaux de rivière.

En attendant, le modèle d'addition des concentrations semble convenable pour décrire l'action conjointe des constituants courants des eaux d'égout et des déchets industriels et il apparaît utilisable pour procéder aux estimations provisoires de l'effet produit sur les populations de poissons par des mélanges de toxiques présents à des concentrations supérieures à celles recommandées par la CECPI. Toutefois, il est possible que les concentrations de toxiques inférieures aux valeurs recommandées par la CECPI contribuent d'autant moins à la toxicité des mélanges et il pourrait être nécessaire d'ajuster en baisse les critères provisoires de qualité des eaux dans les cas où deux ou plusieurs toxiques sont présents à des concentrations voisines de ces valeurs. Les toxiques qui ont un QSAR commun ont une action conjointe additive et il pourrait donc être nécessaire d'établir des critères de qualité des eaux relatifs à l'ensemble du groupe et non aux composés individuels. On manque encore cependant de données précises sur leurs effets conjoints dans les cas où ils sont de type subléthal.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
1. INTRODUCTION	1
1.1 Concepts fondamentaux et méthodes d'étude adoptées	1
1.2 Modèles et terminologie	2
1.2.1 Modèle d'action convergente de type simple ou modèle d'addition des concentrations (Anderson et Weber, 1975a)	3
1.2.2 Modèle d'addition des réponses (Anderson et Weber, 1975a) ou modèle d'action indépendante (Bliss, 1939)	4
1.2.3 Classification des effets produits par les mélanges	6
1.2.4 Echelles et indices de toxicité des mélanges	6
1.3 Conception des expériences et analyses des données	8
1.3.1 Facteurs modificateurs	10
1.3.2 Etudes multifactorielles	10
1.4 Conclusions	10
2. APPLICATIONS DE L'INDICE DE TOXICITE ADDITIVE AUX ETUDES DE LABORATOIRE	11
2.1 Poisson	11
2.1.1 Toxicité des mélanges contenant des constituants ordinairement présents dans les eaux d'égoût et les déchets industriels	11
2.1.2 Toxicité des déchets industriels des effluents et des eaux de rivière	28
2.1.3 Toxicité des pesticides	33
2.1.4 Toxicité d'autres substances	35
2.1.5 Conclusions relatives à l'effet additif des toxiques sur le poisson	37
2.2 Invertébrés	40
2.2.1 Phénols	40
2.2.2 Cuivre et zinc	40
2.2.3 Zinc et autres substances	40
2.2.4 Cadmium, malathion, méthoxychlore et Arochlor 1245	40
2.2.5 Chrome et autres substances	41
2.2.6 Autres substances	41
2.2.7 Pesticides	41
2.2.8 Résumé	41
2.3 Plantes aquatiques	41
2.3.1 Métaux	41
2.3.2 Pesticides et autres substances	43
2.3.3 Résumé	43
3. ETUDES EN MILIEU NATUREL	44
3.1 Cours d'eau recevant des eaux de gazomètre	44
3.2 Cours d'eau recevant des effluents d'eaux usées contenant des déchets industriels	44
3.3 Systèmes fluviaux-lacustres recevant des métaux lourds	46
3.4 Etudes en cours	47
3.5 Résumé	47

	<u>Page</u>
4. ABSORPTION DE TOXIQUES	47
4.1 Métaux lourds et autres substances	47
4.1.1 Cuivre et zinc	47
4.1.2 Cuivre, cadmium et plomb	47
4.1.3 Zinc et cadmium	48
4.1.4 Zinc et DDT	48
4.1.5 Cadmium et méthoxychlore	48
4.1.6 Cadmium et BPC	48
4.1.7 Mercure et magnésium (et azothydrure et cyanure)	48
4.1.8 Plomb et xanthate	48
4.2 Pesticides	49
4.2.1 DDT, dieldrine et méthoxychlore	49
4.2.2 DDE et époxyde d'heptachlore	49
4.2.3 Carbaryl associé au butylester et au dichloro-nitrosalicylanilide	49
4.2.4 Botoxyde de pipéronyle, aldrine, méthoxychlore et trifluraline	49
4.3 Résumé	49
5. RESUME ET CONCLUSIONS	50
5.1 Récapitulation des données	50
5.2 Nouvelles recherches nécessaires	53
5.3 Critères provisoires de qualité des eaux	54
6. REFERENCES	55

1. INTRODUCTION

Une grande partie de la documentation sur la toxicité de diverses substances pour le poisson et autres organismes aquatiques concerne des produits qui ont été testés isolément dans des conditions de laboratoire ou étudiés séparément en milieu naturel, et pourtant il est rare de trouver un cours d'eau ou un lac qui soit pollué par un unique toxique et l'on observe habituellement dans les eaux polluées la présence simultanée de plusieurs substances nocives en quantités importantes. A l'occasion de la préparation de critères provisoires de qualité des eaux, applicables à des polluants spécifiques, le Groupe de travail a souligné dans ses rapports que les normes correspondantes de qualité de l'eau établies aux fins de protéger les pêcheries peuvent être modifiées du fait de la présence d'autres polluants et, dans son examen de la documentation existante, il s'est intéressé aux données sur les mélanges avec d'autres toxiques; la présente étude a essentiellement pour objet de rassembler les renseignements disponibles sur les effets de tels mélanges sur le poisson, en vue de déterminer dans quelle mesure il conviendrait de modifier les normes de qualité des eaux dans les cas où il s'y déverse plus d'un seul produit toxique.

1.1 Concepts fondamentaux et méthodes d'étude adoptées

Lorsqu'une substance potentiellement toxique est présente dans l'eau, plusieurs phénomènes peuvent intervenir avant qu'un organisme aquatique présente une réaction. Dans la phase aquatique, la substance peut entrer en interaction avec d'autres composants: par exemple, le pH influencera la dissociation des acides et des alcalis, et les acides numiques formeront des complexes avec certains métaux lourds, en particulier le cuivre. Ces réactions ne seront pas explicitement étudiées ici car elles ont déjà retenu l'attention dans des rapports antérieurs. Toutefois, là où ces processus sont insuffisamment compris ou même inconnus, et cela en présence de plus d'une seule substance potentiellement toxique il est possible qu'ils aient un effet primordial sur la réaction ultérieure de l'organisme aquatique et que l'on risque de formuler des conclusions erronées quant au type d'action conjointe des substances en cause. Il est donc indispensable de connaître l'assimilabilité biologique des concentrations de toxiques présentes dans un mélange pour pouvoir dégager des conclusions fermes quant à leur effet combiné.

En deuxième lieu, à l'intérieur de l'organisme, les processus physiologiques - y compris l'absorption (principalement par les ouïes, l'intestin et la peau), le transport et la distribution par le système circulatoire, les transformations métaboliques, l'accumulation en divers sites et l'excrétion - peuvent tous influencer la quantité du toxique et de ses métabolites présente dans les liquides corporels, les tissus et les organes, et, par conséquent, la quantité disponible au(x) site(s) d'action. Ces processus peuvent également être influencés par d'autres caractéristiques qualitatives de l'eau où vit l'organisme considéré, lesquelles ne sont pas forcément nocives en elles-mêmes.

En troisième lieu, lorsqu'un organisme est exposé à deux ou plusieurs substances potentiellement toxiques, il peut se produire une interaction des différents processus physiologiques, et notamment (d'après Sjoquist et Alexanderson, 1972) entre les processus qui régissent l'absorption des produits chimiques, leur fixation aux protéines plasmiques, leur distribution, leur transport et leur libération des tissus, leur action sur les sites récepteurs, leur métabolisme et leur élimination, lesquels peuvent tous contribuer à la réaction de l'organisme pris dans son ensemble, comme par exemple la mort, les modifications de la croissance, le comportement d'évitement et l'accumulation de produits chimiques dans les tissus et les organes.

Pour étudier les interactions aux sites récepteurs dans les tissus, on s'est fondé sur l'hypothèse que l'occupation de ces sites par des produits chimiques est régie par la loi d'action de masse et dépend des concentrations sur ces emplacements. Ce concept a été élaboré en examinant plusieurs possibilités, y compris l'effet de deux substances biologiquement actives, celui d'un composé actif s'il est appliqué isolément et celui d'un autre composé inactif isolément mais modifiant la réponse au premier, ainsi que celui de deux composés inactifs agissant uniquement en combinaison. Pour le perfectionner, on envisage des modalités telles que récepteurs communs et sites communs des effets (sites d'action différents et système-cible commun, récepteurs différents et sites communs des effets). Ces approches ont surtout été mises au point en pharmacologie ainsi que dans la recherche sur les pesticides et jusqu'à présent peu de tentatives ont été faites pour appliquer de tels concepts fondamentaux à l'action de mélanges de polluants courants sur le poisson et autres formes de vie aquatique.

Néanmoins, le problème des mélanges de poisons avait été reconnu par quelques-uns des premiers chercheurs qui avaient procédé à des tests appropriés sur des poissons et constaté qu'il était possible d'expliquer l'effet nocif d'un mélange de toxiques chimiquement analogues présents dans l'eau en faisant la somme des fractions toxiques individuelles (voir par exemple Southgate, 1932; Bucksteeg, Thiele et Stoltzel, 1955; Cherkinsky, 1957; Friedland et Rubleva, 1958); par ailleurs, certaines expériences avaient indiqué l'existence d'effets "plus qu'additifs" ("synergie"), par exemple avec les mélanges de certains métaux lourds (Bandt, 1946; Doudoroff, 1952). Ce dernier résultat a souvent été évoqué pour justifier l'établissement, en ce qui concerne les polluants des normes de qualité de l'eau considérablement plus strictes qu'il n'apparaissait raisonnable à la lumière des tests et des observations concernant les effets de substances isolées. Au cours des vingt-cinq dernières années, cependant, il a été entrepris une quantité considérable d'études plus détaillées et à plus long terme sur la toxicité de mélanges de poisons à l'égard du poisson et, dans une moindre mesure, à l'égard d'autres organismes aquatiques; elles ont souvent fait appel à des méthodes rigoureuses pour les tests statistiques et le traitement des données et cela dans le but de mettre au point des modèles théoriques et empiriques. Ces approches étaient nécessairement pragmatiques et elles ne comportaient pas d'examen fondamental du problème au niveau biochimique mentionné plus haut. La documentation ainsi réunie fait ici l'objet d'un examen critique en vue de déterminer dans quelle mesure il est possible de décrire, représenter par modèles et prévoir l'effet de mélanges de toxiques sur les poissons et autres organismes aquatiques, et d'identifier les points sur lesquels devraient se concentrer les recherches futures.

1.2 Modèles et terminologie

Lorsque l'on étudie, dans l'optique du contrôle de la pollution des eaux, les effets combinés produits sur des organismes par deux ou plusieurs toxiques, il est nécessaire d'établir dans quelle mesure la réaction mesurée est le résultat d'une action additive, ainsi que de déterminer l'intervalle et les limites de concentrations et proportions des toxiques en mélanges qui produisent l'effet mesuré. Divers auteurs ont proposé des méthodes de représentation par modèle et d'analyse des données pour décrire les types d'effets combinés que l'on peut observer. En conséquence, la terminologie est devenue confuse en dépit de révisions et réexamens récents (voir par exemple Ariens, 1972; Fedeli, *et al.*, 1972).

Les bases d'une terminologie et d'une classification ont été posées par Bliss (1939); elles ont ensuite été plus précisément définies dans un certain nombre de publications de Plackett et Hewlett (1948, 1952, 1963, 1967) et de Hewlett et Plackett (1950, 1959, 1964) qui ont défini quatre types d'action conjointe en se fondant sur des réponses quantiques (Plackett et Hewlett, 1952).

	Action convergente	Action non convergente
Absence d'interaction	<u>Action convergente de type simple</u>	<u>Action indépendante</u>
Présence d'interaction	<u>Action convergente de type complexe</u>	<u>Action interdépendante</u>

Une action conjointe est dite convergente ou non convergente selon que les sièges principaux de l'action de deux composés chimiques sont les mêmes ou non, et on parle d'interaction ou d'absence d'interaction selon qu'un composé influence ou non l'action biologique de l'autre. Dans leurs publications, Hewlett et Plackett ont élaboré et discuté en détail des modèles mathématiques permettant de décrire les courbes dose-réponses obtenues pour des mélanges et des complémentaires ont été faites par Finney (1971), Ashford et Cobby (1974), Ashford (1981) et Christensen et Chen (1986). Dans les recherches sur la toxicité en milieu aquatique, l'approche définie par Plackett et Hewlett a été suivie par Anderson et Weber (1976) et Muska et Weber (1977).

L'application de cette classification à des mélanges de plus de deux produits chimiques peut soulever des difficultés parce que le type d'action conjointe de chaque couple de produits peut différer de celui des autres et que les couples produisent en outre des effets combinés.

En conséquence, il n'est possible de décrire mathématiquement la toxicité d'un mélange de n composés ($n > 2$) que dans un petit nombre de cas satisfaisant, semble-t-il, à une condition préalable qui est l'absence d'interaction entre les constituants. Les modèles examinés ici conviennent pour les produits ayant une action convergente de type simple ou une action indépendante, et ils peuvent être appliqués à des mélanges de deux ou plusieurs composés. Les symboles utilisés dans le présent rapport sont ceux du précédent Document technique de la CECPI No. 37, complétés par ceux de Konemann (1981a) et d'autres chercheurs des études de qui ont été tirées les nouvelles informations présentées ici.

1.2.1 Modèle d'action convergente de type simple ou modèle d'addition des concentrations (Anderson et Weber, 1975a)

En théorie, l'explication la plus simple de l'action additive de plusieurs poisons exerçant simultanément leur influence est que le mode d'action de chacun est qualitativement identique, en dépit du fait qu'un effet commun est produit par une concentration différente de chaque poison.

Bliss (1939) a décrit ce mode d'interaction physiologique comme une action convergente; sa méthode d'examen de celle-ci, dans ses études effectuées sur des organismes sains utilisant, en utilisant des régressions de la réponse quantique, a été appliquée aux résultats obtenus avec plusieurs mélanges et leurs constituants, par exemple par Anderson et Weber (1975a). Ils ont utilisé l'expression "addition des concentrations" pour désigner ce modèle empirique.

Si la concentration efficace de chaque toxique est prise comme unité, la concentration efficace d'un mélange est obtenue lorsque la somme des concentrations des différents toxiques exprimées en fractions de leurs concentrations efficaces, est égale à l'unité. Ce modèle d'action conjointe additive a été utilisé pour évaluer l'effet de mélanges de poisons, en utilisant par exemple les proportions de la concentration létale médiane (f_i) que Sprague et Ramsay (1965) ont désigné par l'expression "unité toxique" et leur somme (M). Cette approche a également été utilisée pour les seuils de concentration létale médiane, les CL50 48-h (tableau 1), pour d'autres réponses quantiques telles que la CL10 et la dose efficace 90 pour cent, et pour des réponses graduelles.

En termes mathématiques, l'effet d'addition des concentrations est caractérisé par $M = 1$. Pour un mélange de n produits chimiques ayant des valeurs identiques de f_i (que nous appellerons ci-après mélange équitoxique) provoquant une mortalité de 50 pour cent, les concentrations des différents constituants seront $CL50_i/n$. La connaissance des courbes concentration/réponse n'est pas strictement nécessaire, quoique plusieurs auteurs estiment qu'elle est indispensable pour déterminer si le mélange a une action convergente de type simple.

Konemann (1981a) a développé l'utilisation des corrélations quantitatives structure-activité (QSAR) pour confirmer l'existence d'une action convergente de type simple. Ces QSAR peuvent être identifiés, par exemple, dans une série homologue de composés organiques où la toxicité des composés individuels exprimée en CL50 présente une corrélation positive avec des propriétés physico-chimiques telles que le coefficient de partage octanol/eau. Kaiser (1984) a examiné en détail la valeur et les limitations de cette approche.

Si l'on peut montrer qu'il existe une nette corrélation quantitative structure-activité (QSAR) dans un groupe de composés chimiques, il est probable que ces composés auront en mélange une action convergente de type simple. Cette hypothèse a été appliquée avec succès par Konemann (1981a), Hermens, Leeuwangh et Musch (1984), Hermens *et al.* (1984, 1984a); Hermens, Leeuwangh et Musch (1985), Hermens *et al.* (1985, 1985a) et Broderius et Kahl (1985) pour la sélection des composés devant servir à l'expérimentation de modèles d'action convergente de type simple.

Tableau 1

Symboles utilisés dans le présent document

<u>Composés considérés séparément</u>	
c_i	concentration de la substance i
f_i	$c_i/CL50_i$
$pCL50/48h$	$c_i/CL50_i 48h$
$ptCL50$	c_i /seuil de $CL50_i$; la concentration seuil est létale pour 50 pour cent des organismes testés au cours d'une période d'exposition prolongée (on l'utilise notamment en sus des données relatives de brèves périodes d'exposition)
UT	Unité toxique; équivalent à f_i et plus particulièrement à $ptCL50$
s_i	écart-type de $\log CL50_i$ (mesure de la reproductibilité)
Q_i	probabilité de survie d'un organisme exposé à f_i
<u>Mélanges</u>	
n	nombre de constituants du mélange
M	$\sum_{i=1}^n f_i$, lorsque la réponse-type est obtenue
$\Sigma ptCL50$	équivalent à M quant $f_i = c_i$ /seuil de $CL50$. De manière analogue, $\Sigma pCL50/48h$ est équivalent à M lorsque $f_i = c_i/CL50 48h$ et que le nombre d'unités toxiques est égal à $\sum_{i=1}^n IUT$
f_{\max}	valeur la plus élevée de f_i dans le mélange de n composés
M_o	M/f_{\max}
\hat{M}	valeur prévue de M dans un certain modèle

Note (a) Etant donné que le présent document n'a été que partiellement révisé, il n'a pas été possible de normaliser la terminologie utilisée d'un bout à l'autre.

1.2.2 Modèle d'addition des réponses (Anderson et Weber, 1975a) ou modèle d'action indépendante (Bliss, 1939)

En théorie, il existe un autre type, plus compliqué, d'action d'un mélange de poisons lorsque chacun d'eux agit sur un système physiologique ou biochimique différent, mais contribue à une réponse commune; divers auteurs, par exemple Plackett et Hewlett (1984, 1952) et Finney (1971) ont abordé ce problème du point de vue quantitatif. La proportion escomptée d'individus réagissant à un mélange dépend de la corrélation entre les sensibilités des organismes individuels à chaque toxique présent; la plus faible réponse se produit lorsque les sensibilités sont en corrélation positive et la plus forte lorsqu'elles sont en corrélation négative, c'est-à-dire lorsque les constituants du mélange agissent indépendamment. L'hypothèse retenue est que, puisque la réponse a une distribution log-normale pour chaque constituant, on peut escompter qu'elle se présente comme une distribution log-normale à deux variables pour l'action conjointe des deux constituants (Plackett et Hewlett, 1948). Si un organisme est exposé simultanément à deux poisons A et B qui agissent indépendamment, il peut être tué par une dose létale de l'un ou de l'autre, ou par une combinaison des deux. Mais, pour prévoir la proportion d'organismes qui seront probablement tués par le mélange, il est nécessaire de savoir dans quelle mesure la tolérance de l'organisme en cause à l'égard de A est en corrélation avec sa tolérance à l'égard de B. S'il y a une corrélation complètement négative, tous les organismes vulnérables à A seront tolérants à B et vice versa; le mélange aurait alors plus d'effet que s'il existait entre A et B une corrélation complètement ou partiellement positive. Ce modèle a été appliqué aux résultats obtenus avec divers mélanges, par exemple par Anderson et Weber (1975a, 1976) et par Broderius et Smith (1979).

Lorsqu'on ajoute un troisième poison au mélange, la corrélation avec les tolérances à l'égard des deux premiers ne peut pas être négative dans les deux cas s'il y a une corrélation complètement négative entre les tolérances à l'égard des deux premiers. En conséquence, le concept de corrélation négative ne trouve aucune application dans le cas des mélanges à plusieurs constituants. Pour ces derniers, le coefficient de corrélation r peut varier entre 0 et +1. Nous examinerons ici les deux cas extrêmes.

Action indépendante, $r = 0$

Lorsqu'il n'y a pas de corrélation entre les tolérances ($r = 0$), la probabilité de survie lors de l'exposition à un mélange, Q_{mix} , peut être obtenue en multipliant les valeurs de Q_i pour chacun des composés du mélange (Finney, 1971):

$$Q_{\text{mix}} = Q_1 \cdot Q_2 \cdot Q_3 \cdots Q_n$$

Pour un mélange de 10 composés ayant des valeurs identiques de Q_i , la valeur de Q_i qui produira la réponse type $Q_{\text{mix}} = 0,5$ est de 0,93, et pour un mélange de 100 composés elle est de 0,993 (ce qui est conforme au taux de mortalité de 0,7 pour cent résultant d'une exposition séparée aux différents composés). En admettant que la représentation graphique log-probit soit linéaire pour chacun des composés et en admettant que la pente de tous les tracés log-probit (conformément à la distribution donnée par Litchfield et Wilcoxon, 1949) soit de 1,2, alors pour un mélange de 100 composés chimiques, il faudrait une concentration égale à 0,6 x CL50 de chacun des composés pour produire une mortalité de 50 % parmi les organismes exposés au mélange. A ce niveau toutefois, les courbes concentration-réponse ne sont habituellement pas très fiables. En conséquence, le modèle d'addition des réponses avec $r = 0$ ne peut pas être utilisé pour prévoir la toxicité de mélanges à plusieurs constituants avec un degré de précision acceptable.

Action indépendante, $r = +1$

Lorsque la corrélation entre les tolérances est complètement positive ($r = +1$), Q_{mix} est égal à la plus petite valeur de Q_i , si bien $Q_{\text{mix}} = 0,5$ lorsque $f_{\text{max}} = 1$. L'effet total d'un mélange conforme à cette hypothèse, évalué sur la base de M , est M tel que défini au tableau 1. Pour des mélanges équitoxiques de n produits chimiques, $M_0 = n$. Ce modèle que nous appellerons "absence d'addition" peut être utilisé sans qu'il soit nécessaire de connaître les courbes concentration-réponse.

La notion d'action indépendante appelle une observation. Pour reprendre les termes de Plackett et Hewlett (1967): "...on peut donc penser qu'une action interdépendante a plus de chances d'être observée dans la réalité qu'une action indépendante, parce qu'un organisme est, pour une grande partie au moins, un ensemble coordonné. Néanmoins, la notion d'action indépendante, même si l'on en observe seulement des approximations occasionnelles dans la réalité, est importante sur le plan théorique parce qu'elle permet de construire un modèle mathématique limitant qui semble être un pas essentiel vers la construction d'autres modèles rendant mieux compte de la réalité courante".

Anderson et Weber (1975a) font ressortir que le parallélisme entre les courbes de réponse aux différents composés présents dans un mélange peut être une condition préalable de l'application du modèle d'addition des concentrations, mais que l'on ne peut se fonder sur ce parallélisme pour faire la distinction avec une action conjointe du type addition des réponses.

Anderson et d'Apollonia (1978) ont suggéré que la réponse commune à un mélange ayant une action du type addition des réponses n'est jamais supérieure à la réponse prévue sur la base de l'effet produit par des concentrations-seuils ou des concentrations supérieures au seuil de chaque constituant du mélange. En théorie, donc, les critères de qualité des eaux qui fixent des niveaux "inoffensifs" (inférieurs au seuil) pour les substances individuelles agissant indépendamment devraient assurer la protection des organismes contre l'action de leurs mélanges.

1.2.3 Classification des effets produits par les mélanges

La classification ci-après est fondée sur celle qui a été donnée dans le Document technique CECPI N° 37 pour un mélange à deux constituants. Les données recueillies au cours d'épreuves de toxicité effectuées avec les substances A et B isolément et en mélange (A + B) sont utilisées pour résoudre l'équation suivante:

$$\underline{x} TU_A + \underline{y} TU_B = 1 TU_{(A+B)}$$

	<u>Valeurs trouvées pour x et y</u>	<u>Classification des effets produits par le mélange</u>
1	\underline{x} ou $\underline{y} > 1,0$	Antagonisme
2	\underline{x} et $\underline{y} < 1,0$ et $\underline{x} + \underline{y} > 1,0$	Action conjointe moins qu'additive ou interaction infra-additive (Warren, 1971; Anderson et Weber, 1975a)
3	$\underline{x} + \underline{y} = 1,0$	Action additive
4	$\underline{x} + \underline{y} < 1,0$	Action conjointe plus qu'additive ou synergie supra-additive (Ariens et Simonis, 1964) ou interaction supra-additive (Anderson et Weber, 1975a)

Aux fins de la présente révision du document, on a tenu compte de nouvelles informations sur les mélanges de plusieurs substances ayant une action convergente ou non convergente et le modèle ci-après mis au point par Konemann (1981a) nous paraît plus approprié. En outre, il présente des avantages dans le cas des mélanges dont les constituants ont un large éventail de valeurs de f_1 parce qu'il permet d'identifier un toxique dominant dans un mélange non équitoxique.

	<u>Valeurs trouvées pour M, M_o et f_{max}</u>	<u>Classification des effets produits par les mélanges</u>
1	$M > M_o, f_{max} > 1$	Antagonisme
2a	$M = M_o, f_{max} = 1$	Absence d'addition
2b	$M_o > M > 1, f_{max} < 1$	Addition partielle
3	$M = 1, f_{max} < 1$	Addition
4	$M < 1, f_{max} < 1$	Supra addition

1.2.4 Echelles et indices de toxicité des mélanges

Des échelles numériques ont été mises au point par plusieurs auteurs pour mesurer les effets produits par les mélanges. Quelques-unes des échelles prenant pour base les unités toxiques sont indiquées à la figure 1.

Pour les mélanges à deux constituants, les unités toxiques sont portées en ordonnées à la figure 1. Les écarts observés par rapport à l'unité ne sont pas forcément les mêmes pour toutes les combinaisons des deux toxiques d'un mélange particulier, ainsi qu'il a été constaté, par exemple par Bianucci et Legnani (1973), Herbes et Beauchamp (1977) et Sprague et Logan (1979) et ainsi que l'illustrent à la figure 2 par les isoplèthes de toxicité égale observée (Loewe, 1953 et Gaddum, 1953) pour deux exemples hypothétiques d'un mélange de deux toxiques. L'aire située au-dessus et à droite d'une telle courbe représente les conditions dans lesquelles la mortalité escomptée serait supérieure à 50 pour cent, tandis que l'aire située au-dessous et à gauche représente les conditions dans lesquelles cette mortalité serait inférieure à 50 pour cent. Dans l'exemple 1, l'action conjointe est toujours moins qu'additive, mais un mélange particulier contenant 0,5 unité toxique de A et 1,5 unité toxique de B (la somme des toxicités observées/prévues étant égale à 2), apparaît moitié moins toxique qu'on pouvait l'escompter sur la base d'une action conjointe strictement additive, ce qui indique un antagonisme marqué. Dans l'exemple 2, l'action conjointe des toxiques est légèrement plus qu'additive pour la plupart des proportions de leurs unités toxiques respectives, l'effet le plus marqué (1,11 fois plus toxique qu'escompté) étant obtenu avec un mélange de 0,4 unité toxique du poison A et 0,5 unité toxique du poison B; toutefois, pour le mélange contenant 1,5 unité toxique de A et 0,1 unité toxique de B, on observe un antagonisme marqué entre les poisons.

Quoique l'effet de poisons exerçant simultanément leur influence puisse être additif si l'on se réfère à un seuil de concentration létale médiane, les plus courtes durées de survie à des concentrations élevées et rapidement létales sembleraient suggérer une action plus qu'additive. Ce phénomène a quelquefois été décrit par l'expression "synergie" et il a été constaté, par exemple, avec des mélanges de cuivre et de zinc (Lloyd, 1961; Sprague et Ramsay, 1965) et de cuivre et de détergent (Calamari et Marchetti, 1970).

Idéalement, une échelle servant à mesurer la toxicité d'un mélange devrait satisfaire aux exigences ci-après (Konemann, 1981):

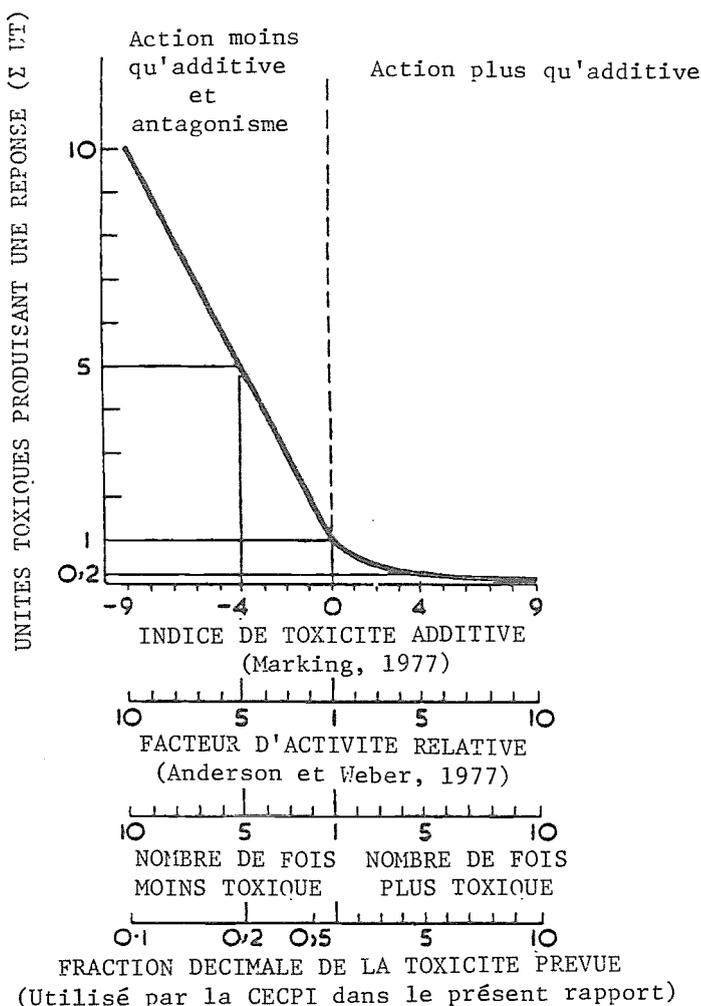


Figure 1 Relation entre différentes définitions utilisées dans des études sur des mélanges de toxiques

- (a) elle devrait fournir des valeurs constantes pour les deux points de référence - "absence d'addition" et "addition" - indépendamment du nombre de constituants du mélange et du rapport entre les concentrations exprimé sur la base f_i ou UT;
- (b) elle devrait avoir une forme logarithmique, étant donné la distribution log-normale des concentrations toxiques au regard de l'effet toxique.

Aucune des échelles ci-dessus ne satisfait à ces deux exigences; Konemann (1981) a proposé l'indice ci-après de toxicité des mélanges (ITM), qui permet de surmonter les difficultés liées à la conception d'une échelle largement applicable.

$$ITM = \frac{\log M_0 - \log M}{\log M_0} = \frac{1 - \log M}{\log M_0}$$

La représentation graphique est impossible étant donné que la variable f_{\max} est incorporée dans l'indice. Toutefois, l'échelle associée aux divers possibilités d'action conjointe se présente comme suit:

<u>Antagonisme</u>	<u>Absence d'addition</u>	<u>Addition partielle</u>	<u>Addition</u>	<u>Supra-addition</u>
Valeur négative	0	>0 à <1	1	>1

A noter que cet indice tient indirectement compte du nombre de constituants du mélange, spécialement lorsqu'ils sont présents à des concentrations peu élevées, équitoxiques. Dans les cas de ce genre, l'échelle des valeurs de M représentant la fourchette allant de la simple addition à l'absence d'addition est de 1 à 20 pour un mélange équitoxique de vingt substances, tandis qu'elle est de 1 à 2 pour un mélange équitoxique de deux substances. Ainsi, un mélange équitoxique à vingt constituants pour lequel M est égal à 1,5 ($f_{\max} = 0,075$) a un ITM de 0,86, tandis qu'un mélange équitoxique à deux constituants ayant une même valeur de M a un ITM de 0,41. Cet indice tient également compte de l'effet d'une substance toxique dominante (c'est-à-dire ayant une valeur élevée de f_{\max}) dans des mélanges de toxicité inégale.

1.3 Conception des expériences et analyses des données

Les difficultés rencontrées dans l'interprétation des résultats tirés de cette revue de la documentation existante ont souvent été dues au manque d'uniformité dans la conception des expériences et à l'absence d'une analyse statistique convenable. Brown (1978) a examiné les normes qu'il faudrait appliquer à ces deux points de vue dans les études sur les doses et les effets correspondants. Par exemple, il y a deux aspects particulièrement importants de l'analyse des données qui ne sont pas toujours convenablement pris en considération par les expérimentateurs, à savoir le choix de transformations appropriées pour la dose et la réponse et le testage de la signification statistique des différences entre les résultats observés et prévus.

Diverses transformations ont été suggérées pour les unités de dose et de réponse, mais Finney (1964) recommande d'utiliser celles qui semblent s'ajuster aux données observées, sans négliger les renseignements additionnels pertinents sur les mécanismes d'action. Brown (1978) a comparé les relations dose-réponse pour trois modèles (probabilité normale, logistique et sinusoïde) et, s'ils présentaient peu de différences sur près de trois ordres de grandeur de la dose, par contre les extrapolations à des doses inférieures à la médiane de trois ordres de grandeur produisaient d'importantes divergences. Hodson *et al.* (1977) ont souligné la nécessité de répéter les tests.

Il faudrait également disposer de tests statistiques appropriés pour déterminer les écarts importants par rapport à l'unité dans un indice d'addition des concentrations. Par exemple, il y a une méthode qui englobe dans les calculs la détermination de l'écart-type à la réponse médiane (par exemple CL 50), sans prendre en considération les différences possibles entre les pentes des courbes de dose-réponse des constituants individuels (Abt, Grauwiler and Schön, 1972). Ainsi donc, toute conclusion relative à l'action conjointe au niveau de la médiane risque de ne pas être applicable à la totalité de l'intervalle de réponse, à moins qu'il n'y ait parallélisme entre les relations dose-réponse.

Pour classer les mélanges sur la base de leur toxicité conformément à la terminologie proposée à la section 1.2.4, il est nécessaire de vérifier la différence statistique entre l'effet toxique mesuré sur des organismes exposés à un mélange de substances et l'effet toxique prévu sur la base de l'addition des concentrations ou de l'addition des réponses. Une méthode a été proposée par Konemann (1981a) pour la conduite de cette analyse statistique. Lorsque l'on fait la comparaison entre les effets observés et les effets escomptés, deux sources d'erreur doivent être prises en considération: l'erreur entachant les données expérimentales obtenues pour le mélange (M) et l'erreur portant sur l'effet escompté (\hat{M}), qui découle des erreurs entachant l'évaluation de la toxicité de chacun des constituants du mélange (f_i).

L'écart par rapport aux deux points de référence de l'ITM (absence d'addition et addition) peut être contrôlé statistiquement lorsque l'on connaît l'écart-type s_i (qui est utilisé pour indiquer les limites de confiance 68 pour cent de log CL50). L'écart type s_i , qui est important dans ce contexte, ne peut pas être déduit d'une unique mesure de la CL50, mais seulement de la reproductibilité de la CL50 (Finney, 1971). Dans les sections qui suivent, la valeur de s_i est supposée constante pour toutes les CL50 en vue de simplifier la discussion, mais il est évident que l'utilisation de différentes valeurs peut être nécessaire dans la pratique.

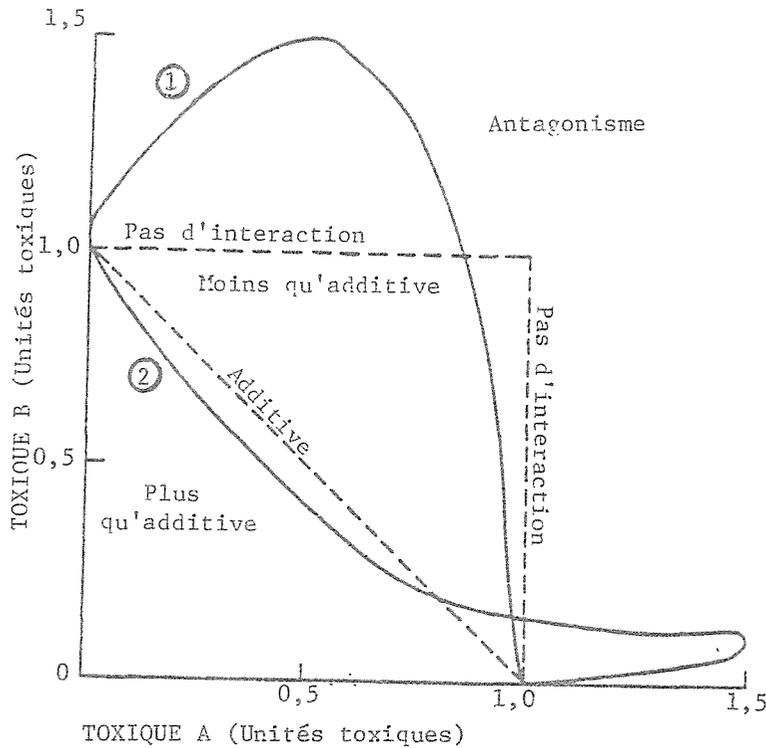


Figure 2 Types d'action conjointe de deux toxiques en mélange illustrés par les courbes de toxicité égale observée pour deux exemples hypothétiques

Absence d'addition (résultat escompté pour une action indépendante avec $r = +1$):
 Cette situation est possible lorsque \hat{M} ne diffère pas sensiblement de M_0 c'est-à-dire lorsque $\log f_{\max}$ se situe à l'intérieur des limites de confiance 68 % de M_0 .

Addition des concentrations (résultat escompté pour une action convergente de type simple).

En théorie, il n'est pas possible de calculer \hat{M} en additionnant simplement les valeurs de f_i parce que la distribution de f_i est log normale. La valeur de \hat{M} n'est donc pas l'unité mais $10^{1,1552}$ (Diem et Lentner, 1968). Toutefois, lorsque S est de l'ordre de 0,1 (valeur usuelle pour les déterminations faites dans un même laboratoire), cet écart par rapport à l'unité peut être négligé, et l'erreur portant sur \hat{M} peut être traité comme si la distribution était normale. L'erreur portant sur f_i est approximativement $f_i \cdot 10^S$, si bien que l'erreur pour \hat{M} est donnée par $\hat{M} = \pm 10^S \frac{1}{\sqrt{n}} \sum f_i^2$. La valeur de $\frac{1}{\sqrt{n}} \sum f_i^2$ diminue à mesure que n augmente et elle atteint son minimum dans le cas des mélanges équitoxiques; pour une certaine valeur de n , l'erreur pour \hat{M} est donnée par $\hat{M} = 1,0 + (1/\sqrt{n}) \cdot 10^S$. Ainsi, lorsque $n \geq 10$ dans un mélange équitoxique, l'erreur portant sur \hat{M} est négligeable en comparaison avec l'erreur portant sur M .

Lorsqu'un mélange a un petit nombre de constituants ou bien lorsque certains constituants sont présents à des concentrations relativement élevées, il est possible que les limites de confiance de ces deux modèles se chevauchent. Toutefois, même lorsqu'une expérience, fournit des données qui sont en accord avec l'un ou l'autre des modèles, on ne peut admettre en l'absence d'informations complémentaires que les constituants du mélange ont eu une action convergente de type simple ou une action indépendante avec $r = +1$. Il est possible que les constituants d'un mélange qualitativement hétérogène produisent un effet combiné concordant avec l'un ou l'autre de ces modèles. En conséquence, pour ce qui concerne la toxicité des mélanges comprenant de nombreux constituants, il faut préférer les études quantitatives aux études qualitatives.

Etant donné ces aspects de la toxicité des mélanges, il apparaît d'autant plus nécessaire de prévoir l'analyse statistique des données dans le protocole des expériences sur la toxicité des mélanges, même si en général les résultats obtenus avec des mélanges équitoxiques sont plus faciles à interpréter que ceux obtenus avec des mélanges dans d'autres proportions. En outre, l'interprétation quantitative est facilitée par l'accroissement du nombre de constituants du mélange, plus spécialement lorsque l'on a affaire à des séries de composés chimiques présentant de fortes corrélations quantitatives structure-activité (QSAR).

1.3.1 Facteurs modificateurs

Plusieurs facteurs peuvent influencer les résultats des expériences visant à déterminer si l'action conjointe de toxiques est additive. Ce sont notamment le type de réponse (c'est-à-dire à long ou à court terme, létale ou sub-létale), l'ampleur de la réponse, le type de constituants chimiques et leurs proportions relatives, et les variables biologiques (par exemple, stade du cycle biologique, taille, acclimatation, histoire, régime) et écologiques (par exemple dureté de l'eau, pH, etc.).

1.3.2 Etudes multifactorielles

Les études multifactorielles sont l'une des méthodes utilisées pour évaluer l'influence de facteurs modificateurs sur la toxicité de mélanges. En théorie, elles permettent de mesurer toutes les interactions possibles sans qu'il soit nécessaire d'examiner toutes les combinaisons possibles. Leurs caractères complexes ont été discutés par Street, Mayer et Wagstaff (1970). Des plans d'expérience appropriés ont été décrits par Kempthorne (1952) et Cochran et Cox (1957) pour les problèmes statistiques généraux, et par Finney (1964) et Das et Kulkarni (1966) pour les tests de toxicité; ils permettent de réduire les dimensions de telles études en admettant que certaines interactions entre la dose et la réponse sont négligeables, mais la complexité de l'analyse statistique s'en trouve accrue. Quelques tentatives ont cependant été faites, par exemple par Marubini et Bonanomi (1970), Benijts-Claus et Benijts (1976), et Gray et Ventilla (1973) pour appliquer un plan expérimental purement factoriel à des réponses quantitatives. Alderdice et Forrester (1968) ont utilisé une approche multifactorielle de la réponse, donnant une représentation de la surface de régression, pour démontrer les effets de facteurs concomitants de modifications de l'environnement sur la toxicité des polluants pour le poisson au cours de son développement. Toutefois, ces expériences étaient limitées à une brève période d'exposition.

Une autre approche qui combine certains aspects de la méthode multifactorielle avec la méthode de la quantification de la réponse à des mélanges binaires utilisée par Anderson et Weber (1975a), est celle de Fedeli *et al.* (1972). Ces auteurs ont supposé que toute concentration d'une substance peut être exprimée comme une concentration équivalente d'une autre lorsque l'on se trouve devant des courbes dose-réponse qui ne sont pas parallèles. L'étude d'un certain nombre de mélanges a permis d'obtenir des lignes de régression curvilinéaires, qui peuvent être représentées de manière empirique par une régression parabolique exponentielle. L'action conjointe maximale que peuvent avoir les deux constituants d'un mélange peut être prévue pour un rapport particulier de leurs concentrations respectives. Enfin, les auteurs sont arrivés à une équation représentée graphiquement par un paraboloïde dont ils montrent que les sections horizontales équivalentes correspondent à une série d'ellipses coaxiales.

Dans la pratique, l'utilisation d'un modèle multifactoriel peut se révéler difficile, notamment lorsque certaines combinaisons de facteurs peuvent conduire à de longs délais de réponse et qu'il devient difficile de maintenir constants les paramètres invariables. Il est quelquefois plus simple et plus instructif de commencer avec des expériences bifactorielles et de passer à des modèles plus compliqués lorsque la nécessité de données multifactorielles se fait sentir.

1.4 Conclusions

Le choix du modèle le mieux adapté pour étudier les effets de combinaisons de toxiques sur les poissons et sur d'autres organismes dépend du type de renseignements dont on a besoin. Le modèle d'addition des réponses a été largement utilisé dans la mise au point de pesticides où l'objectif premier est d'obtenir une létalité maximale; par contre, on

a estimé qu'aux fins de contrôle de la pollution des eaux, le modèle d'addition des concentrations se justifie mieux dans l'optique de l'établissement de normes de qualité des eaux. Pour cette raison, les données expérimentales examinées ci-dessous sont principalement tirées d'expériences utilisant le modèle d'addition des concentrations et, en particulier d'expériences visant à identifier les cas qui s'écartent d'un modèle d'addition.

2. APPLICATIONS DE L'INDICE DE TOXICITE ADDITIVE AUX ETUDES DE LABORATOIRE

Dans la présente partie du rapport, l'action conjointe des toxiques d'un mélange est décrite comme "plus qu'additive" (voir figure 1) lorsque les épreuves effectuées pour mesurer la somme des unités toxiques (UT) des poisons individuels en les testant ensemble pour la production d'un effet donné montrent que cette somme est inférieure à l'unité. Un facteur, qui est l'inverse de UT, a été retenu pour indiquer de combien l'effet est plus qu'additif; inversement, lorsque la somme des unités toxiques est supérieure à l'unité, il est donné un facteur indiquant de combien l'effet est "moins qu'additif". On indique également s'il existe ou non des preuves d'une absence d'interaction physiologique et d'antagonisme, tels que définis à la Section 1 et illustrés aux figures 1 et 2. Chaque fois que possible le rapport approximatif des UT des toxiques constituants de mélanges est également donné. En outre, notamment si les UT ne peuvent être citées ou calculées, l'interaction est quelquefois décrite en termes d'addition des réponses (durée de survie à court terme et réponse en pourcentage).

2.1 Poisson

2.1.1 Toxicité des mélanges contenant des constituants ordinairement présents dans les eaux d'égoût et les déchets industriels

Les constituants des eaux d'égoût et des déchets industriels sont examinés dans l'ordre suivant: ammoniac, phénols, cyanure, cuivre, zinc, cadmium, nickel, chrome, mercure et autres métaux lourds, autres substances; chaque fois qu'un mélange a déjà été pris en considération le lecteur est renvoyé au paragraphe approprié. Des données concernant des espèces non européennes et des espèces marines sont incluses dans les cas où les renseignements concernant les poissons d'eau douce européens sont rares ou font complètement défaut et où il semble qu'elles contribuent utilement à la présente étude.

2.1.1.1 Ammoniac et autres substances

(i) Ammoniac et phénols

Herbert (1962) a procédé à des tests sur la truite arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*) en utilisant des phénols d'eau de gasomètre préparés en laboratoire, de l'ammoniac et un mélange des deux ayant une concentration d'oxygène dissous proche de l'indice de saturation de l'air (ISA). Les résultats ont été assez variables, peut-être parce que le rapport de la ps CL50 de l'ammoniac non ionisé à celle des phénols s'était modifié pendant les essais, passant de 1:1 à 1:2, mais l'effet de la combinaison des deux produits a été approximativement additif (entre 0,7 et 1,0 fois celui escompté sur la base de la Σ pt CL50); des résultats analogues ont également été obtenus à 33 et 66 pour cent de l'ISA.

Jenkins (1964) a procédé à des tests statiques sur le méné à grosse tête (*Pimephales promelas*) en utilisant du chlorure d'ammonium et du phénol, séparément et en deux mélanges différents; sur la base des données pour les CL50 24-h (dans son tableau VI), l'action conjointe des deux poisons n'a pas été uniforme, s'échelonnant de 0,72 et 0,69 fois moins qu'additive, respectivement pour un rapport de 1:0,1 et 1:0,3 entre les p CL50 24-h de ces deux toxiques et un pH de 8 et de 8,5 à 1,19 et 1,0 fois plus qu'additive pour des rapports correspondants de 1:0,7 et 1:0,3, respectivement.

Lloyd et Swift (1976) ont examiné l'interaction entre l'ammoniac et le phénol et leur conclusion a été que le taux d'absorption et de concentration du phénol dans les muscles du poisson n'était pas en rapport avec de fortes concentrations ambiantes d'ammoniac et qu'aucune base physiologique ne pouvait être trouvée pour expliquer l'action toxique additive observée en présence de ces deux poisons.

(ii) Ammoniac et cyanure

Les expériences avec des solutions contenant à la fois de l'ammoniac et du cyanure ont montré que le mélange était plus toxique que les produits isolés (Wuhrmann et Woker, 1948). Plus récemment, la toxicité létale aiguë pour la truite arc-en-ciel de mélanges d'ammoniac non ionisé et d'acide cyanhydrique dans la proportion de 1:1 des p CL50 96-h respectives a été testée dans une eau dure (220 mg/l en CaCO_3) à 10°C et s'est révélée légèrement (1,16 fois) plus qu'additive (Broderius et Smith, 1979). Des résultats analogues ont été obtenus avec des jeunes saumons (*Salmo salar*) en eau douce et à l'indice de saturation de l'air (ISA), et on a obtenu des valeurs situées entre 0,61 et 1,25 à un moindre pourcentage de l'ISA, et avec une salinité plus élevée (J.S. Alabaster, D.G. Shurben et M.J. Mallett, comm. pers.). L'examen de la figure 1 de Broderius et celui des données de Smith *et al.* (1979) pour ce qui concerne la croissance en 30 jours (limite d'effet nul et réduction de 50 %, en comparaison avec des témoins) suggère que l'effet toxique d'un mélange à raison de 1:0,7 des PDE (p doses efficaces) respectives de l'ammoniac et de l'acide oxyanhydrique est à peu près 0,6 fois moins qu'additif.

(iii) Ammoniac et cuivre

Vamos et Tasnadi (1967) ont utilisé du sulfate de cuivre pour réduire la toxicité de l'ammoniac dans des étangs à carpe et ils ont suggéré que les composés de cupro-ammonium formés n'étaient pas toxiques. En revanche, Herbert et Vandyke (1964), qui ont mesuré la CL50 48-h de l'ammoniac non ionisé, du cuivre et de mélanges des deux dans la proportion de 1:1 des p CL50 48-h, pour des truites arc-en-ciel placées dans une eau dure (320 mg/l en CaCO_3), ont constaté que l'effet de la combinaison n'était pas sensiblement différent d'une action additive; par contre, sur la base de la CL25 et de la CL10, il était respectivement 1,2 et 1,4 fois plus qu'additif. Les auteurs ont fait ressortir qu'ils avaient calculé que 75 % du cuivre et 0,3 % de l'ammoniac étaient présents sous forme d'ions cuprammonium, avec prédominance de $\text{Cu}(\text{NH}_3)_3^{2+}$, et ils ont suggéré en conséquence que les ions cuivre et cuprammonium avaient une toxicité analogue, peut-être en raison de la dissociation d'une importante proportion des ions cuprammonium en ions cuivre et en ammoniac à la surface des œufs.

(iv) Ammoniac et zinc

Herbert et Shurben (1964) ont mesuré le s CL50 (seuil de CL50) de l'ammoniac non ionisé et du zinc et d'un mélange des deux à raison de 1,0:0,5 et 1:2 de leurs ps CL50 respectives, en utilisant des truites arc-en-ciel placées dans une eau dure (320 mg/l en CaCO_3) à l'ISA, et ils ont observé que l'action des combinaisons était 0,96 et 0,97 fois moins qu'additive; à 40 % de l'ISA et avec un mélange à raison de 1:1 des ps CL50 respectives l'effet toxique était 0,85 fois moins qu'additif et, à l'ISA et en utilisant le même mélange mais dans une eau douce (dureté: 44 mg/l en CaCO_3) l'action conjointe était 0,8 fois moins qu'additive.

(v) Ammoniac, phénol et zinc

Brown, Jordan et Tiller (1969) ont mesuré les CL50 48-h pour la truite arc-en-ciel de l'ammoniac, du phénol, du zinc et de mélanges des trois en diverses proportions des p CL50 48-h respectives. L'action conjointe a été: additive lorsque le rapport entre les concentrations exprimées en proportions des p CL50 48-h était de 1,0:1,0:0,5; 1,2 fois plus qu'additive avec un rapport de 1:7:1; 0,7 fois moins qu'additive avec un rapport de 1:1:6, et cela dans deux cas, enfin, 0,9 fois moins qu'additive avec un rapport de 1:0, 2:0,1). Les auteurs ont signalé que des résultats légèrement différents sont obtenus en utilisant les valeurs publiées ailleurs pour les CL50 48-h des trois toxiques; toutefois, l'action conjointe reste 1,4 fois plus qu'additive avec le mélange 1:7:1 et 0,7 fois moins qu'additive avec le mélange 1:1:6.

(vi) Ammoniac, phénol et sulfure

Jenkins (1964) a procédé à des tests statiques sur la méné à grosse tête en utilisant du chlorure d'ammonium, du phénol et du sulfure de sodium, séparément et en deux mélanges différents; sur la base des données pour les CL50 24-h (cf. tableau VI de l'auteur), l'action conjointe des trois toxiques s'est échelonnée de 0,47 et 0,61 fois moins qu'additive pour les mélanges de 1:0, 1:1,1 et 1:0,02:0,1 des p CL50 24-h, à pH 8 et 8,5 respectivement, à 0,6 et 0,83 fois moins qu'additive pour les mélanges dans les proportions correspondantes de 1:0,7:2 et 1:0,3:0,3.

(vii) Ammoniac et sulfure

Jenkins (1964) a également effectué des tests de 24 heures en utilisant du chlorure d'ammonium et du sulfure de sodium, séparément et combinés en deux mélanges différents; ses données pour les valeurs de la CL50 montrent que l'action conjointe était 0,56 et 0,64 fois moins qu'additive pour des mélanges à raison de 1:2,2 et 1:0,3 des p CL50 24-h de ces deux toxiques à pH 8 et 8,5 respectivement, et qu'elle était 0,78 et 0,81 fois plus qu'additive pour des mélanges dans les proportions correspondantes de 1:11 et 1:1,4.

(viii) Ammoniac et nitrate

Rubin et Elmaragy (1977) ont utilisé des alevins de poisson arc-en-ciel (*Poecilia reticulatus*) pour tester les effets individuels et conjoints du nitrate de potassium et de l'ammoniac non ionisé. Leurs résultats ont indiqué que l'action toxique de la combinaison était seulement 1,13 fois plus qu'additive sauf pour les mélanges où la p CL50 72-h de l'ammoniac était inférieure ou égale à 0,35 et pour lesquels l'action conjointe des deux toxiques atteignait alors une valeur minimale de 0,7 fois moins qu'additive. Dans ce dernier cas, il semble qu'il n'y ait pas d'interaction entre les deux substances, et que la toxicité soit entièrement imputable au nitrate de potassium présent dans le mélange, l'ammoniac n'y contribuant pas du tout.

2.1.1.2 Phénols monohydratés et autres substances

(i) Phénols monohydratés

Southgate (1932) mesura la durée de survie de la truite arc-en-ciel en effectuant des tests de quelques heures en présence de p-crésol, de phénol et de mélanges des deux. Il remarqua que le poisson avait un comportement analogue dans les deux toxiques et il constata que l'effet de la combinaison de phénol et de p-crésol sur la survie à court terme (11-12 1/2 mm) de la truite arc-en-ciel était additif. Il entreprit également des tests analogues avec du p-crésol et du xylénol-2,6, et des mélanges des deux. Le comportement du poisson dans les deux toxiques se révéla alors différent et l'auteur observa que la toxicité du p-crésol augmentait en présence de xylénol, mais que l'inverse ne se vérifiait pas. Le calcul des valeurs de la CL50 1-h montre que l'action conjointe du p-crésol et du xylénol-2,6 dans un mélange à raison de 1:1,5 de leurs CL50 1-h respectives était 1,5 fois plus qu'additive.

Herbert (1962) a comparé la durée de survie de la truite arc-en-ciel à 9°C dans des lessives usées de gas de distillation préparées en laboratoire et simulant celles d'une usine à gaz et d'un four à coke, constituées de divers phénols monohydratés (dont 13 pour cent de p-crésol et 0,5 pour cent de xylénol-2,6), avec sa durée de survie dans le phénol pur. Dans une expérience, la toxicité (exprimée en p CL50 24-h) a été respectivement d'environ 1,3 et 1,1 fois la toxicité dans le phénol seul, et dans une autre, elle n'a pas été sensiblement plus grande.

(ii) Phénol, ammoniac et zinc - voir 2.1.1.1 (v)

(iii) Phénol, ammoniac et sulfure - voir 2.1.1.1 (vi)

(iv) p-crésol et cyanure

Southgate (1932) a également mesuré la survie à court terme de la truite arc-en-ciel en présence de cyanure de potassium, de p-crésol et de mélanges des deux. Il constata que la toxicité du p-crésol augmentait en présence de cyanure, mais que l'inverse ne se vérifiait pas. Le calcul des CL50 26 mn montre que l'action conjointe du p-crésol et du cyanure dans un mélange à raison d'environ 1:1,2 de leurs CL50 26 mn respectives était 1,7 fois plus qu'additive.

(v) Phénol et cuivre

Brown et Dalton (1970) ont mesuré la CL50 48-h pour la truite arc-en-ciel du phénol du cuivre et de mélange des deux dans une eau dure (240 mg/l en CaCO₃ à raison de 1:1 de leurs p CL50 48-h respectives, et ils ont observé que l'action conjointe des deux toxiques était 0,85 fois moins qu'additive.

(vi) Phénol, cuivre et zinc

Brown et Dalton (1970) ont mesuré la CL50 48-h pour la truite arc-en-ciel du phénol, du cuivre, du zinc et de mélanges des trois dans une eau dure (240 mg/l en CaCO₃) à raison de 1:1:1 de leurs p CL50 48-h respectives et ils ont constaté que l'effet toxique de la combinaison était 0,9 fois moins qu'additif.

(vii) Phénol et sulfure

Jenkins (1964) a procédé à des tests statistiques sur le méné à grosse tête en utilisant du phénol et du sulfure de sodium, séparément et en deux mélanges différents. D'après les données pour la CL50 24-h (tableau VI de l'auteur), l'action de la combinaison va de 0,82 et 0,81 fois moins qu'additive pour les mélanges à raison de 1:3,5 et 1:11 des p CL50 24-h des deux toxiques à pH 8 et 8,5, respectivement, à 0,71 et 0,85 fois plus qu'additive pour des proportions correspondantes de 1:3 et 1:1.

(viii) Phénol et chlore

Dans de l'eau à la température ambiante, le phénol réagit avec le chlore pour former des phénols chlorés qui sont plus toxiques que le phénol; par exemple, la CL50 96-h du pentachlorophénol est de 0,21 mg/l pour le cyprin doré (*Carassius auratus*) et le méné à grosse tête (Adelman et Smith, 1976), et pour le gambusie (*Gambusia affinis*), la CL50 6-j est à peu près le tiers de celle du phénol (Katz et Cohen, 1976).

(ix) Phénol, nickel et vanadium - voir 2.1.1.7 (v)

(x) Phénol, pentachlorophénol et dinitrophénol

Verma, Rani et Dalela (1981) ont procédé à des tests statistiques sur le poisson *Notropis notropis* en utilisant du phénol, du pentachlorophénol et du dinitrophénol et ils ont évalué les CL50 96-h. Ils ont également testé tous les mélanges de deux de ces composés et des mélanges des trois en diverses proportions des CL50 96-h respectives. L'examen de leurs données montre que l'effet toxique des mélanges a été en moyenne 0,78 fois moins qu'additif, la fourchette allant de 0,34 à 1,47 (les données détaillées sont reproduites au tableau 1 de ces auteurs). Pour l'interprétation de ces résultats, il convient de noter que les limites de confiance pour chacun des tests différaient d'un facteur de 1,5 en moyenne, allant d'un chiffre proche de l'unité à 1,8.

2.1.1.3 Cyanure et autres substances

(i) Cyanure et ammoniac - voir 2.1.1.1 (ii)

(ii) Cyanure et p-crésol - voir 2.1.1.2 (iv)

(iii) Cyanure et zinc

La toxicité pour le méné à grosse tête de solutions contenant du cyanure de sodium et du sulfate de zinc a été principalement rapportée à la concentration du cyanure moléculaire présent dans le mélange (Doudoroff, Leduc et Schneider, 1966).

Cairns et Scheier (1968) ont mesuré la CL50 96-h du cyanure, du zinc et d'un mélange des deux pour la perche soleil (*Lepomis macrochirus*) et ils ont constaté que l'action de la combinaison était 0,42 fois moins qu'additive. Par ailleurs, Broderius et Smith (1979) ont effectué des mesures analogues - en double - avec le méné à grosse tête placé dans une eau dure (220 mg/l en CaCO₃) à 25°C, en utilisant des mélanges à raison de 1:1 des p CL50 96-h respectives et ils ont montré que l'action conjointe était 1,4 fois plus qu'additive. Toutefois, l'examen de la figure 1 de ces auteurs et des données brutes de Smith, *et al.* (1979) suggère que l'effet sur la croissance du poisson en 30 jours (seuil d'effet nul) d'un mélange à raison de 1:0,6 des pDE (dose efficace 50 %) respectives est environ 0,4 fois moins qu'additif.

(iv) Cyanure et BPC

Anderson et Weber (1975a) ont constaté que, dans la majorité des cas, l'interaction entre le cyanure et le BPC est du type addition des réponses.

(v) Cyanure, zinc et BPC

Anderson et Weber (1975a) ont montré qu'il était possible d'expliquer par une addition des réponses les résultats obtenus par Negilski et Davies (1974) en ce qui concerne la réduction de la biomasse de juvéniles de saumon royal (*Oncorhynchus tshawytscha*) maintenus dans des cours d'eau artificiels et exposés à un mélange contenant 2/10 des CL50 96-h respectives du cyanure, du zinc et du BPC, en comparaison avec les réductions observées avec 2/10 de la CL50 96-h de chaque produit séparément. Une conclusion analogue peut être tirée de l'examen des données sur la production d'ichtyomasse (tableau 4 des auteurs). Toutefois, dans le courant d'eau exposé à 1/10 de la CL50 96-h du cyanure seul, la production d'ichtyomasse s'était accrue, mais si cette situation est considérée comme égale à une absence de réduction de la production on peut établir que la réduction observée dans le courant d'eau contenant les trois toxiques représente environ 6/10 de celle prévisible sur la base d'une action conjointe strictement additive.

(vi) Cyanure et chrome

Broderius et Smith (1979) ont montré que la toxicité létale aiguë pour le méné à grosse tête de mélanges de chrome et de cyanure à raison de 1:1 des CL50 96-h respectives, dans une eau dure (220 mg/l en CaCO_3) à 25°C, est légèrement (0,76 fois) moins qu'additive. La figure 1 de ces auteurs et les données brutes (Smith, *et al.*, 1979) suggèrent que l'effet sur la croissance en 30 jours (seuil d'effet nul) de mélanges dans les proportions correspondantes de 1:0,8 et 1:0,1 est aussi légèrement (0,6 à 0,8 fois) moins qu'additif.

2.1.1.4 Cuivre et autres substances

(i) Cuivre et ammoniac - voir 2.1.1.1 (iii)

(ii) Cuivre et phénol - voir 2.1.1.2 (v)

(iii) Cuivre et zinc

Doudoroff (1952) a constaté que, si le méné à grosse tête survit ordinairement à 3 h d'exposition à 8 mg/l de Zn ou à 0,2 mg/l de Cu en solution dans une eau douce, la plupart des sujets succombent s'ils passent le même nombre d'heures dans une eau contenant simultanément les deux toxiques au huitième de ces concentrations. Lloyd (1961) a obtenu des résultats assez analogues avec des truites arc-en-ciel placées dans une eau douce (dureté: 14 mg/l en CaCO_3), mais il a constaté qu'à des concentrations relativement faibles de cuivre et de zinc, inférieure à la CL50 72-h et à la CL50 7 jours respectives, l'effet de la combinaison était simplement additif, aussi bien dans ladite eau douce que dans une eau dure (320 mg/l en CaCO_3). Sprague et Ramsay (1965), qui ont expérimenté avec ces deux métaux dans une eau ayant une dureté équivalente à 14 mg/l de CaCO_3 , ont également observé que la toxicité de leurs mélanges pour les juvéniles de saumon de l'Atlantique (*Salmo salar*) pouvait être rendue par la simple addition de leurs p CL50 7 jours respectives. Récemment, Thompson, Hendricks et Cairns (1980) sont parvenus à la même conclusion lors d'expériences sur la perche soleil dans une eau ayant une dureté de 21 à 60 mg/l exprimée en CaCO_3 .

La Roche, *et al.* (1973) ont mentionné que l'examen histologique du fondule (*Fundulus heteroclitus*) exposé à des mélanges de cuivre et de zinc montrait que les effets du cuivre sur la ligne latérale n'étaient pas aggravés par la présence de zinc.

Des résultats assez différents ont été obtenus avec d'autres espèces. Lewis (1978) a mesuré la CL50 96-h du cuivre, du zinc et d'un mélange des deux dans une eau dure (218 mg/l en CaCO_3) pour le cyprinidé *Agosia chrysogaster* et ils ont constaté que l'effet toxique de la combinaison était 1,2 fois plus qu'additif. Anderson, Horovitch et Weinstein (1979), qui ont expérimenté sur le petit danio (*Brachydanio rerio*) ont indiqué que, tandis que les toxicités du zinc et du cuivre exprimées en CL50 96-h, diminuaient avec l'accroissement de la teneur en ions calcium et magnésium dans un intervalle de dureté allant de 20 à 300 mg/l en CaCO_3 , par contre la toxicité d'un mélange des deux restait pratiquement la même dans tout cet intervalle; cela signifie que l'action conjointe du cuivre et du zinc était strictement additive dans une eau douce, mais devenait progressivement plus qu'additive à mesure que la dureté de l'eau augmentait. Dans ces expériences, le pH et l'alcalinité étaient maintenus constants, alors que, normalement, ils augmentent avec la dureté.

Eisler et Gardner (1973) ont mesuré le pourcentage de survie du fondule dans de l'eau de mer préparée en laboratoire (20‰ desalinité) en présence de cuivre de zinc et de mélanges des deux. Quoique les auteurs aient opéré dans des conditions statiques en sachant que les concentrations de cuivre dissous diminuaient considérablement au cours des tests, les résultats, tout en n'étant pas entièrement cohérents permettent de penser que l'interaction entre le cuivre et le zinc était de nombreuses fois plus qu'additive.

Anderson et Weber (1975a) ont effectué des tests sur des poissons arc-en-ciel mâles parvenus à maturité et ils ont constaté que la toxicité d'un mélange de cuivre et de zinc était 2,65 fois plus qu'additive; l'explication qu'ils ont suggérée ultérieurement (Anderson et Weber, 1976) est que les deux métaux auraient un mode d'action toxique analogue, qui serait peut-être à mettre en corrélation avec une affinité analogue pour les coordinats contenant du soufre qui sont présents à des concentrations élevées dans les ouïes. Les tests de ces auteurs ont été effectués dans une eau de dureté moyenne (126 mg/l en CaCO_3) et ils ont fait ressortir que les résultats obtenus par Sprague (1964) et Lloyd (1961) avec les deux métaux dans une eau douce (à peu près 20 mg/l en CaCO_3) faisaient également apparaître une action plus qu'additive à court terme, tandis que dans une eau beaucoup plus dure (à peu près 320 mg/l en CaCO_3) Lloyd, 1961 et Brown et Dalton, 1970) les effets étaient simplement additifs.

(iv) Cuivre, zinc et nickel

Brown et Dalton (1970) ont mesuré les CL50 48-h pour la truite arc-en-ciel du cuivre, du zinc et du nickel, ainsi que de mélanges des trois dans une eau douce (240 mg/l en CaCO_3) à raison de 1:1:1 de leurs p CL50 48-h respectives, et ils ont constaté que l'action conjointe était approximativement additive. Marking (1977) a également constaté que l'effet de la combinaison était approximativement additif (CL50 non spécifiée).

(v) Cuivre et nickel

Weinstein et Anderson (1978), qui ont expérimenté sur le petit danio (*Brachydanio rerio*) ont montré que l'effet de la combinaison de cuivre et de nickel était plus qu'additif, aussi bien aux doses létales (action conjointe plus de deux fois plus qu'additive) qu'aux doses sub-létales, et il a également été signalé (Anderson, Horovitch et Weinstein, 1979) que l'effet toxique était nettement influencé par les proportions relatives des deux substances dans le mélange: plus forte était la proportion de nickel, plus faible était le pourcentage de mortalité. Toutefois, Muska et Weber (1977) ont brièvement rapporté que, dans des tests de 7 jours visant à déterminer l'effet du cuivre, du nickel et de leurs mélanges sur la croissance et la consommation alimentaire de juvéniles de poisson arc-en-ciel à 7°C et 25°C, l'interaction entre les deux substances était légèrement plus qu'additive avec une ration alimentaire restreinte et approximativement additive avec une alimentation sans restriction.

(vi) Cuivre et cadmium

Quoique La Roche *et al.* (1973) aient mentionné que l'examen histologique du fondule exposé à des mélanges de cuivre et de cadmium montrait que les effets du cuivre sur la ligne latérale n'étaient pas aggravés par la présence du cadmium, Eisler et Gardner (1973) mesurèrent le pourcentage de survie du fondule dans de l'eau de mer synthétique (salinité 20‰ en présence de cuivre et de cadmium et de mélanges des deux: leurs résultats suggèrent que l'action conjointe des deux toxiques était plusieurs fois plus qu'additive aussi bien sur la base des réponses que sur celle des concentrations.

Hewitt et Anderson (1979) et P.D. Anderson (communication personnelle) ont effectué des tests de 96-h sur le petit danio; ils ont constaté que l'effet léthal des mélanges de cuivre et de cadmium était approximativement deux fois plus qu'additif.

(vii) Cuivre, zinc et cadmium

Eisler et Gardner (1973) ont mesuré le pourcentage de survie de la fondule dans de l'eau de mer préparée en laboratoire (salinité 20‰) présence de cuivre, de zinc, de cadmium et d'un mélange des trois; les résultats permettent de penser que l'effet de la combinaison était plusieurs fois plus qu'additif sur la base des réponses comme sur celle des concentrations, sauf peut-être dans un unique cas, à savoir le mélange à raison de 1:1:0,1 des p CL30 96-h respectives pour lequel l'action conjointe de trois substances est apparue approximativement, additive.

Eaton (1973) a testé la toxicité pour le méné à grosse tête d'un mélange de cuivre, de zinc et de cadmium à raison de 1:0,1:1,2, respectivement de la CL50 96-h du cuivre et des seuils de concentration létale du cadmium et du zinc, et les données montrent que l'action conjointe au bout de 96-h était 1,3 fois plus qu'additive. L'auteur a également utilisé les mêmes proportions de ces trois métaux pour des tests d'une durée de 12 mois et demi qui lui ont permis de mesurer plusieurs effets sub-létaux qu'il a comparés qualitativement avec les effets sub-létaux du zinc qu'il avait lui-même testé séparément, et avec ceux du cuivre et du cadmium qui avaient été testés séparément par d'autres chercheurs. Les résultats présentés (figure 1 de l'auteur) suggèrent que, pour une réduction de 90 % du nombre d'oeufs produits par femelle, l'action conjointe pourrait être plus qu'additive, mais que, pour une réduction de 50 %, elle pourrait être moins qu'additive, le zinc jouant le rôle nocif prédominant. En outre, une réduction de la taille du poisson et une inhibition du développement sexuel ont été observées à une concentration de cuivre dans le mélange s'élevant à environ 3/10 de la concentration de cuivre seul nécessaire pour produire les mêmes effets, ce qui suggère un effet plus qu'additif; par contre, l'éclosion des alevins a été en fait meilleure en présence du mélange qu'en présence d'une concentration presque identique de cadmium seul, ce qui suggère une interaction moins qu'additive (peut-être avec le zinc).

(viii) Cuivre et mercure

Des tests ont été effectués avec la truite arc-en-ciel à l'Istituto di Ricerca sulle Acque (Institut italien de recherche sur les eaux) (1975) (D. Calamari et R. Marchetti, communication personnelle) en vue de mesurer les CL50 96-h du cuivre, du mercure et de mélanges des deux; les poissons étaient placés dans une eau à 15°C, qui avait une dureté de 320 mg/l en CaCO₃; on a constaté que l'action conjointe des deux métaux était additive.

Roales et Perlmutter (1974a) ont mesuré la CL50 96-h du cuivre et du méthylmercure pour le gourami bleu (*Trichogaster trichopterus*), ainsi que le pourcentage de mortalité en 96-h en présence de mélanges des deux dans de l'eau du robinet dont le pH avait été ajusté à 7,4 par adjonction de bicarbonate de sodium. Une action conjointe moins qu'additive a été observée dans les cas où le rapport entre les p CL50 96-h du cuivre et du méthylmercure se situait entre 1:0,25 et 1:1,5. Ces mêmes auteurs ont montré ultérieurement (Roales et Perlmutter, 1977) que l'exposition de ladite espèce pendant une semaine à 1/10 de la CL50 96-h du cuivre du méthylmercure ou d'un mélange des deux, produisant un net abaissement de la réaction immunitaire aux antigènes du virus de la nécrose pancréatique infectieuse et de *Proteus vulgaris*; la réponse à la combinaison de cuivre et de méthylmercure était probablement trop importante pour que l'on puisse reconnaître le type d'interaction entre les deux substances, mais rine n'indiquait que celle-ci ne soit pas simplement additive.

(ix) Cuivre et manganèse

Lewis (1978) a mesuré la CL50 96-h du cuivre et du manganèse et d'un mélange des deux dans une eau dure (218 mg/l comme CaCO₃) pour le cyprinidé *Angosia chrysogaster* et il a observé que l'effet de la combinaison était 0,67 fois moins qu'additif.

(x) Cuivre et agent tensioactif

Calamari et Marchetti (1970) mesurant la CL50 96-h de ces substances pour le cyprin doré placé dans une eau dure (190 à 240 mg/l en CaCO₃) à la température de 14,7 à 15,9°C, ont constaté que l'action conjointe du cuivre et de l'alcoylbenzène sulfonate de sodium (ABS) était plus qu'additive et que cet effet s'intensifiait avec l'augmentation du rapport des p CL50 96-h respectives du cuivre et de l'ABS la toxicité allant de 1,3 fois plus qu'additive pour un mélange dans les proportions 1:0,1 à 2,1 fois plus qu'additive pour un mélange dans les proportions 1:0,6. Ces mêmes auteurs (1973), effectuant des tests avec la truite arc-en-ciel placés dans une eau dure (290 à 310 mg/l de CaCO₃) à la température de 15 à 15,6°C ont également observé des réductions marquées des durées de survie en comparaison avec celles prévisibles en supposant une action conjointe additive et cela aussi bien avec des mélanges de cuivre et d'ABS qu'avec des mélanges de cuivre et de LAS. Dans ce dernier cas, l'action conjointe exprimée en Σ p CL50 96-h était 1,25 fois plus qu'additive. Toutefois, avec des mélanges de cuivre et d'éthoxylate de nonylphenol, l'action conjointe était légèrement (probablement 0,8 fois) moins qu'additive.

Tsai et McKee (1980) ont expérimenté avec des cyprins dorés et constaté que la toxicité des mélanges de cuivre et de LAS était additive, sauf pour les mélanges dans les proportions de 1:0,5 des CL50 96-h respectives où elle était deux fois plus qu'additive.

(xi) Cuivre et autres substances

Tsai et McKee (1980) ont également constaté que, selon les proportions de toxiques présentes, la toxicité des mélanges de cuivre et de chloramines, et des mélanges de cuivre, de chloramines et de LAS était de 1,3 à 1,7 fois plus qu'additive.

Cairns et Scheier (1968) ont signalé une action additive d'un mélange d'acide acétique d'acétaldéhyde, d'acétone et de cuivre sur la perche soleil placée dans une eau douce.

Sun et Gorman (1973) ont mesuré la CL50 24-h du sulfate de cuivre, du paraquat et d'un mélange des deux dans les proportions de 1:0,25 pour *Poecilia mexicana* placé dans une eau douce (dureté: 32 mg/l exprimée en CaCO₃); l'action conjointe s'est révélée 1,3 fois plus qu'additive. Par ailleurs, Fitzgerald (1963) a constaté que la CL50 24-h du sulfate de cuivre pour le ventre pourri (*Hyborthynchus notatus*) et divers poissons-lune était de 0,5 mg/l, alors qu'une concentration de 500 mg/l en présence de 1 000 mg/l d'acide citrique à pH 6 ou 8,5 n'entraînait la mort d'aucun poisson en 24 h.

2.1.1.5 Zinc et autres substances

- (i) Zinc et ammoniac - voir 2.1.1.1 (iv)
- (ii) Zinc, ammoniac et phénol - voir 2.1.1.1 (v)
- (iii) Zinc, phénol et cuivre - voir 2.1.1.2 (vi)
- (iv) Zinc et cyanure - voir 2.1.1.3 (iii)
- (v) Zinc, cyanure et BPC - voir 2.1.1.3 (v)
- (vi) Zinc et cuivre - voir 2.1.1.4 (iii)
- (vii) Zinc, cuivre et nickel - voir 2.1.1.4 (iv)
- (viii) Zinc, cuivre et cadmium - voir 2.1.1.4 (vii)
- (ix) Zinc et cadmium

Les tests effectués avec la truite arc-en-ciel dans une eau dure (J.F. de L.G. Solbé et V.A. Cooper, communication personnelle) ont montré que la CL50 48-h pour le zinc était d'à peu près 3,8 mg/l en la présence de cadmium à des concentrations allant jusqu'à 2 mg/l et qu'aux concentrations de zinc plus faibles (s'abaissant jusqu'à 0,5 mg/l) les durées de survie étaient déterminées uniquement par la concentration de cadmium. En outre, dans une autre expérience au cours de laquelle des truites arc-en-ciel d'un an ont été exposées pendant quatre semaines à des mélanges contenant 30 ou 40 µg de Cd/l et des concentrations de zinc allant jusqu'à 500 µg/l, dans une eau dure (245 mg/l en CaCO₃) et à des pH d'à peu près 7,8, on a observé que le minimum de mortalité tendait à se situer aux concentrations intermédiaires de zinc, ce qui suggère une action conjointe moins qu'additive des deux métaux (Cooper et Solbé, 1978). Par ailleurs, l'exposition préalable des poissons à 109 µg/l de Zn pendant 5 jours, suivie d'une exposition intermittente à des concentrations de Cd allant jusqu'à 35 µg/l (six fois 2-h d'exposition au cadmium en 72 h) protégeait tous les poissons des effets létaux d'une exposition ininterrompue à 35 µg/l de Cd pendant 44 jours. Au cours de cette période, un taux de mortalité de 50 % a été constaté dans un lot de poissons exposé à 35 µg de Cd/l, mais qui n'avaient pas été pré-traités comme indiqué.

Spehar, Leonard et DeFoe (1978) ont exposé le "flagfish" (*Jordanella floridae*) pendant deux semaines à partir du stade des larves d'un jour et pendant 100 jours à partir du stade des embryons, à du zinc, à du cadmium et à des mélanges des deux. La suivie des larves (qui n'avaient pas été exposées à l'état d'oeufs) en présence des mélanges a été

réduite dans des proportions analogues à celles observées dans l'étude antérieure de R.L. Spehar citée par les auteurs et effectuée avec du zinc seul. Les auteurs ont suggéré que, le poisson étudié étant un indicateur sensible de la toxicité, il était permis de conclure que la toxicité chronique de mélanges de cadmium et de zinc serait également imputable dans une large mesure à l'effet du zinc. Cela serait conforme aux observations d'Eaton (1973) concernant l'effet de mélanges de zinc, de cuivre et de cadmium sur la production d'embryons qui est essentiellement déterminé par le zinc. Avec des larves de *Jordanella floridae* initialement exposées à l'état d'embryons à du zinc et du cadmium (Spehar, Leonard et DeFoe, 1978), il n'a pas été démontré d'action additive de la combinaison.

Eisler et Gardner (1973) ont mesuré le pourcentage de survie du fondule dans de l'eau de mer synthétique (salinité 20 ‰, en présence de zinc, de cadmium et de mélanges des deux; les résultats suggèrent que l'action de la combinaison a été de nombreuses fois plus qu'additive, aussi bien sur la base des réponses que sur celle des concentrations.

Anderson, Horovitch et Weinstein (1979) ont signalé que la toxicité de la combinaison de cadmium et de zinc semblait différente selon le stade du cycle biologique.

Gallimore et Anderson (1979) et P.D. Anderson (communication personnelle) ont constaté que le zinc était plus toxique que le cadmium pour les oeufs de petit danio, mais que l'inverse se vérifiait pour les stades larvaires, juvéniles et adultes. Toutefois, à chaque stade du cycle biologique, la toxicité létale de la combinaison de zinc et de cadmium était uniformément du type addition des concentrations. La diminution de la sensibilité du petit danio depuis le stade larvaire jusqu'au stade adulte lorsqu'on l'expose au zinc, au cadmium et à des mélanges de ces substances, a été mise en corrélation avec un abaissement du métabolisme spécifique du poids.

(x) Zinc et détergent

Brown, Mitrovic et Stark (1968) ont exposé des truites arc-en-ciel à des mélanges d'un détergent contenant 55 % d'ABS et de zinc à la concentration fixe de 0,8 mg/l; la comparaison conjointe des deux toxiques (dans un mélange à raison de 1:3,8 des p CL50 72-h) était l'action conjointe des deux toxiques (dans un mélange à raison de 1:3,8 des p CL50 72-h) était 0,9 moins qu'additive. Ces auteurs ont aussi effectué des expériences analogues avec des poissons préalablement acclimatés pendant 100 jours à 0,8 mg/l de Zn et la comparaison de leurs résultats avec ceux obtenus par Edwards et Brown (1967) avec le zinc seul et des poissons acclimatés pendant 60 jours suggère que, dans le cas présent, l'action conjointe du zinc et du détergent était 1,5 fois plus qu'additive.

(xi) Zinc et cygon

Roales et Perlmutter (1974) ont mesuré la CL50 72-h du zinc et du cygon (0,0-diméthyl-S-(N-méthyle) carbamylméthyle phosphorodithionate) pour les embryons de petit danio et le pourcentage de mortalité au bout de 72-h dans des mélanges des deux dans l'eau distillée; les résultats indiquent que l'action conjointe est additive dans le cas d'un mélange à raison de 1:0,7 des p CL50 72-h respectives du zinc et du cygon, mais moins qu'additive dans un mélange à 1:4.

2.1.1.6 Cadmium et autres substances

(i) Cadmium et cuivre - voir 2.1.1.4 (vi)

(ii) Cadmium, cuivre et zinc - voir 2.1.1.4 (vii)

(iii) Cadmium et zinc - voir 2.1.1.5 (ix)

(iv) Cadmium, chrome et nickel

D. Calamari (communication personnelle) a maintenu des truites arc-en-ciel de grande taille (220 g) dans une eau dure (320 mg/l en CaCO₃) contenant 0,01 mg/l de Cd, 0,2 mg/l de Cr et 1,0 mg/l de Ni, séparément et en combinaison, pendant une période de six mois faisant suite à une période initiale d'un mois dans de l'eau propre; les poissons ont été placés dans l'eau propre pour une période de récupération de trois mois. L'auteur

n'a pas observé de mortalité importante, mais les résultats préliminaires indiquent l'apparition d'effets physiologiques défavorables (sur la teneur en acide sialique des œufs, sur les glucides du foie et sur l'activité protéolytique dans le foie et les globules rouges) dans les quatre traitements, mais rien ne montre que les effets des mélanges soient plus marqués que ceux d'un seul des métaux. Cela suggère que la combinaison des trois métaux a un effet sub-létal moins qu'additif.

(v) Cadmium et mercure

Anderson, Horovitch et Weinstein (1979) ont suggéré que des doses apparemment inoffensives de toxiques à médiocre accumulation, tels que le cadmium, pourraient accroître la toxicité aiguë de toxiques à forte accumulation tels que le mercure. L.A. Hewitt et P.D. Anderson (communication personnelle) ont montré que, tandis que l'action létale conjointe des deux métaux est additive au bout de 96-h, elle est deux fois plus qu'additive au bout de 10 jours.

2.1.1.7 Nickel et autres substances

(i) Nickel et cuivre - voir 2.1.1.4 (v)

(ii) Nickel, cadmium et chrome - voir 2.1.1.6 (iv)

(iii) Nickel et chrome

Les données fournies par F.S.H. Abram (communication personnelle) relativement à la survie de la truite arc-en-ciel dans des mélanges de nickel et de chrome dans une eau dure (dureté: 270 mg/l en CaCO₃) à 15°C, montrent qu'en ce qui concerne la CL50 96-h dans un mélange à raison de 3:1 des p CL50 de Cr et Ni, l'action conjointe est additive, tandis qu'en ce qui concerne la CL50 10 semaines dans le même mélange, ainsi que dans un mélange dans les proportions 1:1, l'action conjointe apparaît, respectivement, 13 à 21 fois plus qu'additive.

(iv) Nickel et vanadium

Anderson *et al.* (1979) ont observé que les effets létaux de mélanges de nickel et de vanadium devenaient progressivement moins qu'additifs au fur et à mesure que la proportion de vanadium augmentait.

(v) Nickel, vanadium et phénol

En contraste avec les résultats ci-dessus, Anderson *et al.* (1979) ont constaté que lorsque les concentrations de nickel et de vanadium augmentaient parallèlement à celle du phénol dans des mélanges ternaires, l'effet létal du mélange devenait progressivement plus qu'additif (2 fois).

2.1.1.8 Chrome et autres substances

(i) Chrome et cyanure - voir 2.1.1.3 (vi)

(ii) Chrome et nickel - voir 2.1.1.7 (iii)

(iii) Chrome et agent tensioactif

Bianucci et Legnagni (1973) ont utilisé l'ablette (*Alburnus albidus*) pour tester la toxicité de mélanges de dichromate de potassium et de benzène sulfonate de sodium dans une eau dure (dureté: 200 mg/l en CaCO₃) à 20°C; ils ont constaté que, pour une large gamme de mélanges, à savoir pour des rapports des fractions des CL50 96-h respectives allant de 1:17 à 1:0,8, l'effet de la combinaison sur la CL50 était entre 0,6 et 0,7 fois moins qu'additif; des résultats analogues ont été obtenus pour les CL50 24 et 48-h.

2.1.1.9 Mercure et autres substances

(i) Mercure et cuivre - voir 2.1.1.4 (viii)

(ii) Mercure et sélénium

Huckabee et Griffith (1974) ont montré que si la présence de 1 mg/l de sélénium (ajouté sous la forme de SeO_2) ou de mercure (ajouté sous la forme de HgCl_2) entraîne une réduction de l'éclosion des oeufs de carpe (*Cyprinus carpio*) de seulement 0,4 et 0,6 %, respectivement, par contre la présence d'un mélange des deux, chacun à la concentration de 1 mg/l (la plus faible dose testée, qui est toutefois irréaliste élevée si l'on considère les concentrations signalées dans les eaux de surface) avait un effet toxique nettement plus qu'additif déterminant une réduction de l'éclosion de plus de 80 %. Les auteurs suggèrent que, quoique les deux toxiques aient une affinité pour les groupes sulfhydryles (SH), ils réagissent ensemble, lorsqu'ils sont métabolisés, pour former des complexes ou des composés moins réactifs, ce qui, pourrait-on penser, devrait déterminer une interaction moins qu'additive; les résultats toutefois obtenus font penser que la réaction avec les groupes SH pourrait avoir lieu directement dans la membrane extérieure de l'oeuf.

Kim, Birks et Heisinger (1977) ont cependant montré qu'après traitement préalable de *Semotilus atromaculatus* avec 3 mg/l de Se (4/10 de la concentration létale) pendant 48 heures, une exposition consécutive de 48 heures à une série de concentrations de mercure entraînait un moindre pourcentage de mortalité que chez les poissons non traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si la protection conférée par ce traitement résultait ou non de l'effet du sélénium sur l'accumulation de mercure dans le poisson.

Plus récemment toutefois, Heisinger, Hansen et Kim (1979) ont montré qu'en présence de concentrations équimoléculaires de bioxyde de sélénium, la CL50 48-h du chlorure mercurique pour le cyprin doré n'était que de 8/10 de la CL50 48-h en l'absence de SeO_2 , et de 7/10 lorsque l'exposition au mercure et au sélénium faisait suite à un traitement préalable de 24-h avec le sélénium.

(iii) Mercure et agent tensioactif

Calamari et Marchetti (1973) ont mesuré la CL50 96-h du mercure et du LAS et ils ont indiqué que l'action conjointe était plus qu'additive, mais leurs données font apparaître que cet effet n'était pas important (1,1 fois) et qu'il n'était probablement pas statistiquement significatif.

2.1.1.10 Etudes sur des mélanges complexes de substances organiques

Les données ci-après ont été publiées depuis 1980 et sont donc utiles pour la mise à jour du présent rapport. Etant donné les principes appliqués pour effectuer ces études, les données sur *Daphnia* et sur des bactéries sont incluses à l'appui des conclusions dégagées des études sur des poissons. L'évaluation des données a été effectuée comme indiqué à la section 1.2 et les résultats en sont récapitulés au tableau 3.

(i) Chlorobenzènes

Konemann (1981) a mesuré la CL50 14 jours de mélanges équitoxiques de 3 et de 10 chlorobenzènes (diCB - pentaCB) pour des poissons arc-en-ciel. La toxicité de ces mélanges a été légèrement moins qu'additive, M s'établissant, respectivement à 1,4 et 1,5 (ITM = $0,68 \pm 0,23$ et $0,82 \pm 0,10$). Sur la base d'une analyse des QSAR, on escomptait une action convergente de type simple.

(ii) Chlorophénols

La toxicité d'un mélange équitoxique de phénol et de 10 chlorophénols (CL50 14-j) pour des poissons arc-en-ciel s'est révélée être entièrement du type addition des concentrations (Konemann, 1981). Ce résultat était escompté étant donné qu'une analyse des QSAR indiquait une action convergente de type simple.

(iii) Chloro et alcoylanilines

Hermens, Leeuwangh et Musch (1984) ont déterminé la toxicité (CL50 14-j) de mélanges d'anilines substituées pour des poissons arc-en-ciel. La toxicité d'un mélange de six alcoylanilines à des concentrations équitoxiques a été du type addition des concentrations ($M = 1,1$; $ITM = 0,95 \pm 0,13$), de même que celle d'un mélange d'aniline et de dix chloro-anilines ($M = 1,1$; $ITM = 0,96 \pm 0,10$). De plus, la toxicité du mélange contenant toutes ces 17 anilines à des concentrations équitoxiques a été entièrement du type addition des concentrations (la valeur de M étant à nouveau de 1,1; $ITM = 0,96 \pm 0,08$). Une analyse des QSAR avait indiqué la probabilité d'une action convergente de type simple.

(iv) Halogénures organiques réactifs

Hermens, Leeuwangh et Musch (1985) ont montré que la toxicité (CL50 14-j) pour le poisson arc-en-ciel d'un mélange contenant des concentrations équitoxiques de neuf composés halogénés organiques réactifs (tels que le 1,4-dichloro-2-butène, la chloroacétone et le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène) était strictement du type addition des concentrations ($M = 1,0$). Les composés avaient été choisis sur la base de leur réactivité à l'égard de la 4-nitrobenzopyridine (réaction de substitution sur le noyau). Cette réactivité explique dans une large mesure les différences de toxicité entre les divers composés, qui ressortaient du calcul des QSAR. Une action convergente de type simple était donc escomptée à priori.

(v) Composés chimiques ayant des structures différentes mais des modes d'action analogues

Konemann (1981a) a montré que la toxicité de nombreux composés organiques non dissociables et non réactifs n'est pas très spécifique de la structure et peut être prévue par une simple analyse des QSAR. Il est probable que ces composés ont un mode d'action commun, fondé sur une perturbation de la membrane, qui peut entraîner une anesthésie. C'est là l'effet toxique minimum, étant donné que tous les composés organiques peuvent probablement le produire en principe, quoi qu'il soit souvent masqué par des modes d'action plus spécifiques observables à des concentrations plus faibles. La validité et la large applicabilité de cette approche ont été confirmées par d'autres auteurs, notamment Veith, Call et Brooke (1983), Lipnick et Dunn (1983) et Hermens *et al.* (1984). Dans le cas d'un mélange de cinquante de ces composés non réactifs (composés aromatiques chlorés, chloroalcane, alcools et éthers) à des concentrations équitoxiques, la toxicité s'est révélée être strictement du type addition des concentrations ($M = 1,0$). Il semble donc que des concentrations représentant à peine les 2/100 de la CL50 contribuent à la létalité du mélange.

Broderius et Kahl (1985) ont obtenu des résultats analogues en ce qui concerne les CL50 4-j de mélanges équitoxiques de 2 à 21 composés chimiques (alcools, cétones, éthers, alcoylhalogénures, benzènes, nitriles et amines aromatiques tertiaires) pour le vairon à grosse tête, M variant de 0,9 à 1,2 (ITM de $0,93 \pm 0,08$ à $1,2 \pm 0,3$). Broderius et Kahl ont vérifié la similitude des modes d'action de ces composés en comparant les pentes de leurs courbes concentration/réponse qui se sont révélées semblables. Ces auteurs ont également expérimenté avec huit mélanges binaires (consistant chacun en 1-octanol et un autre composé chimique appartenant au groupe ci-dessus), et sept rapports de concentrations différents pour chacun. Les valeurs de M pour tous ces mélanges se sont situées pour la plupart dans l'intervalle 0,8 à 1,3.

Hermens et ses collaborateurs ont étudié les effets de mélanges équitoxiques de composés analogues à ceux utilisés par Konemann (1981) en ce qui concerne la dose efficace 50 % 48-h (immobilisation), la CL50 16-j et la dose efficace 50 % 16-j (reproduction) pour *Daphnia magna* (Hermens *et al.*, 1984), ainsi que la croissance de cette espèce (concentrations sans effets observables au bout de 16 jours). Pour des mélanges de dix composés, les effets ont à nouveau été strictement du type addition des concentrations en ce qui concerne l'immobilisation et la mortalité, mais ils ont été nettement moins qu'additifs en ce qui concerne la réduction de la croissance ($M = 1,8$; $ITM = 0,74 \pm 0,11$; Hermens *et al.*, 1985a). Dans ce dernier cas, une certaine dissimilitude des modes d'action a été indiquée par l'écart-type relativement important de l'équation QSAR. En outre, les effets sur la reproduction d'un mélange de cinq composés ont été moins qu'additifs ($M = 2,0$; $ITM = 0,57 \pm 0,17$).

Hermens *et al.* (1985a) ont également déterminé la dose efficace 50 % (inhibition de la bioluminescence) pour *Photobacterium phosphoreum* d'un mélange équitoxique de 21 composés chimiques de la même catégorie que plus haut, en utilisant le test Microtox (mis au point par Beckman Instruments Inc.). La toxicité du mélange a été inférieure à celle indiquée par le modèle d'addition des concentrations ($M = 2,0$; $ITM = 0,77 \pm 0,08$) ce qui suggère des différences entre les modes d'action de ces composés. C'est ce qui a également été confirmé dans une certaine mesure par l'écart-type relativement important obtenu lors du calcul de l'équation QSAR.

(vi) Composés chimiques ayant des modes d'action différents

Konemann (1980a) a déterminé la toxicité d'un mélange équitoxique de neuf produits chimiques sélectionnés en raison de leurs modes d'action très différents (2 métaux, 2 pesticides non chlorés et quelques hydrocarbures chlorés des groupes fonctionnels différents). La toxicité de ce mélange a été inférieure à ce qu'indiquait le modèle d'addition des concentrations ($M = 2,5$; $ITM = 0,58 \pm 0,12$).

Hermens et Leeuwangh (1982) ont déterminé la toxicité d'un mélange très hétérogène de 24 composés (entre autres l'allylcool, l'acrylamide, la dieldrine, le malathion, le menthol, le chlorure de triphénylétain, la dècaméthrine, le phénol, etc.) et de cinq mélanges différents de 8 composés choisis parmi ces 24, à des concentrations équitoxiques. La toxicité de quatre des mélanges de 8 composés ne différait pas beaucoup de ce qu'indiquait le modèle d'addition des concentrations, M allant de 1,1 à 1,3 et ITM de 0,87 à 0,85 ($\pm 0,11$). La toxicité de l'autre mélanges de 8 composés ($M = 1,7$; $ITM = 0,74 \pm 0,11$) et celle du mélange de 24 composés ($M = 2,3$; $ITM = 0,74 \pm 0,08$) ont été moins qu'additive.

La toxicité pour *Daphnia magna* d'une série différente de 14 composés chimiques ayant probablement des modes d'action différents a été étudiée par Hermens *et al.* (1984). En ce qui concerne la CL50 48-h, le mélange équitoxique s'est comporté conformément au modèle d'addition des concentrations ($M = 1,2$; $ITM = 0,92 \pm 0,11$). L'effet sur la reproduction (dose efficace 50 %) a été moins qu'additif ($M = 2,6$; $ITM = 0,43 \pm 0,18$).

Hermens *et al.* (1985) ont déterminé la toxicité pour *Photobacterium phosphoreum* de combinaisons de 2 et 3 composés chimiques, ayant chacun probablement un mode d'action différent. Les composés étudiés appartenaient à 4 groupes différents. Sur la base des OSAR calculés, une similitude du mode d'action a été supposée à l'intérieur de chaque groupe. Les quatre groupes consistaient, respectivement, en 11 chloroanilines (A), 11 chloro-phénols (B), 11 hydrocarbures non réactifs (C) et neuf halogénures organiques réactifs (B). Quatre combinaisons différentes d'un seul composé du groupe A et d'un seul composé du groupe B ont eu un effet moins qu'additif (M s'établissant entre 1,4 et 1,5, et ITM entre 0,42 et 0,51). Des résultats analogues ont été obtenus pour des combinaisons de produits des groupes B et C et des groupes A, B et C. La toxicité des mélanges de produits appartenant aux groupes A et C était plus variable (M allant de 0,7 à 1,3 et ITM de 0,15 à 1,15). Dans la même communication, Hermens *et al.* ont également rendu compte de la détermination en quatre fois de la toxicité de tous les membres des groupes A et B, B et C, C et D, et A, B et C. La toxicité de toutes ces combinaisons a été conforme au modèle d'addition des concentrations ou bien légèrement moins qu'additive (M allant de 1,01 à 1,5; ITM allant de 0,87 à 1,0).

2.1.1.11 Résumé

Les résultats des épreuves de laboratoires effectuées sur des poissons avec des mélanges de toxique communément trouvés dans les eaux d'égout et les déchets industriels, qui sont résumés au tableau 2, montrent que les concentrations létales aiguës se situent entre 0,4 et 2,6 fois la valeur prévue en faisant simplement la somme des p CL50 individuelles avec une valeur médiane approximative de 0,9. Des données plus récentes sur des mélanges complexes de produits organiques, reproduites au tableau 3, indiquent que l'action conjointe est soit additive soit légèrement moins qu'additive. Rien ne montre donc l'existence d'antagonismes marqués ou d'effets plus qu'additifs ("synergie"). Quoique les résultats de deux expériences dont le compte rendu n'a pas été publié suggèrent la possibilité d'une action conjointe nettement plus qu'additive en cas d'exposition prolongée à certains métaux lourds. Ces observations n'ont pas été confirmées par la suite.

Tableau 2

Résumé des données de laboratoire sur les effets de mélanges de toxiques sur le poisson

Toxiques	Espèces	Période d'exposition et réaction	Proportions relatives des toxiques (doses efficaces 50%)	Action conjointe	Multiple de l'action conjointe additive	Référence
Ammoniac + phénol	Truite arc-en-ciel Méné à grosse tête Idem	Seuil de CL50	1:1 à 1:2	Additive	0,7 à 1,0	Herbert (1962)
		CL50 24-h	1:0:0,1 et 0,3	Moins qu'additive	0,7	Jenkins (1964)
		Idem	1,0:0,3 et 0,7	Additive	1,0 à 1,2	Idem
Ammoniac + cyanure	Truite arc-en-ciel	CL50 96-h	1:1	Additive	1,2	Broderius et Smith (1979)
		Dose efficace 50% 30 j (croissance)	1,0:0,7	Moins qu'additive	0,6	Smith et al. (1979)
Ammoniac + cuivre	Truite arc-en-ciel	CL50 48-h	1:1	Additive	1,0	Herbert et Vandyke (1964)
		CL25	1:1	Plus qu'additive	1,2	
		CL10	1:1	Idem	1,4	
Ammoniac + zinc	Truite arc-en-ciel	Seuil de CL50 {	1,0:0,5	Additive	1,0	Herbert et Shurben (1964)
		Eau dure	1:2	Additive	1,0	
		Eau douce	1:1	Moins qu'additive	0,8	
Ammoniac + phénol + zinc	Truite arc-en-ciel	CL50 48-h	1,0:1,0:0,5	Additive	1,0	Brown, Jordan et Tiller (1969)
			1:7:1	Plus qu'additive	1,2	
			1:1:6	Moins qu'additive	0,7	
			1,0:0,2:0,1	Additive	0,9	
Ammoniac + phénol + sulfure	Méné à grosse tête	CL50 24-h	1,0:0,1:1,1	Moins qu'additive	0,5	Jenkins (1964)
			1,0:0,02:0,1	Idem	0,6	
			1,0:0,7:2,0	Idem	0,6	
			1,0:0,3:0,3	Idem	0,8	
Ammoniac + sulfure	Méné à grosse tête	CL50 24-h	1,0:2,2	Moins qu'additive	0,6	Jenkins (1964)
			1,0:0,3	Idem	0,6	
			1:11	Idem	0,8	
			1,0:1,4	Idem	0,8	
Ammoniac + nitrate	Poisson arc-en-ciel	CL50 72-h	1,0: >0,55	Additive	< 1,1	Rubin et Elmaraghy (1977)
			1,0: < 0,35	Moins qu'additive	> 0,77	

Tableau 2 (suite)

Toxiques	Espèces	Période d'exposition et réaction	Proportions relatives des toxiques (doses efficaces 50%)	Action conjointe	Multiple de l'action conjointe additive	Références
Phénol + cuivre	Truite arc-en-ciel	CL50 48-h	1:1	Moins qu'additive	0,85	Brown et Dalton (1970)
Phénol + cuivre + zinc	Truite arc-en-ciel	CL50 48-h	1:1:1	Moins qu'additive	0,9	Brown et Dalton (1970)
Phénol + sulfure	Méné à grosse tête	CL50 24-h	1:3,5 1:11 1:3 1:1	Moins qu'additive Idem Idem Additive	0,8 0,8 0,7 0,9	Jenkins (1964)
Cyanure + zinc	Perche soleil	CL50 96-h	1:1 1,0:0,6	Moins qu'additive	0,4	Calms et Scheier (1968) Broderius et Smith (1979) Smith <u>et al.</u> (1979)
	Méné à grosse tête	CL50 96-h Dose efficace 50% 30 j (croissance)		Moins qu'additive	1,4 0,4	
Cyanure + chrome	Méné à grosse tête	CL50 96-h	1:1	Moins qu'additive	0,8	Broderius et Smith (1979) Smith <u>et al.</u> (1979)
		Dose efficace 50% 30 j (croissance)	1,0:0,8 1,0:0,1	Idem Idem	} 0,6 à 0,8	
Cuivre + zinc	Truite arc-en-ciel	CL50 3 j (eau dure)	1:1	Additive	1,0	Lloyd (1961)
		CL50 7 j (eau douce)	1:1	Idem	1,0	Idem
	Saumon de l'Atlantique <u>Agosia chrysogaster</u>	CL50 7 j (eau douce)	1:1	Idem	1,0	Sprague et Roussey (1965) Lewis (1978)
		CL50 96-h	1:0,75	Plus qu'additive	1,2	
Cuivre + zinc + nickel	Truite arc-en-ciel	CL50 48-h	1:1:1	Additive	0,7	Brown et Dalton (1970) Marking (1977)
	Idem	Non spécifiés	1:1:1	Idem	(0,4 à 1,2)	
Cuivre + nickel	Poisson arc-en-ciel	Dose efficace 50% 7 j (croissance, ration restreinte) Dose efficace 50% j (croissance, ration restreinte)	?	Légèrement plus qu'additive Additive	? -	} } Maska et Weber (1977)

Tableau 2 (suite)

Toxiques	Espèces	Période d'exposition et réaction	Proportions relatives des toxiques (doses efficaces 50%)	Action conjointe	Multiple de l'action conjointe additive	Référence
Cuivre + cadmium	Fondule (salinité 20‰/oo) Idem	Effet sur la ligne latérale 96-h	?	Moins qu'additive	?	La Roche et al. (1973) Eisler et Gardner (1973) Hewitt et Anderson (1979)
	Petit danio	CL50 96-h	Divers ?	Plus qu'additive Idem	?	
Cuivre + zinc + cadmium	Fondule (salinité 20‰/oo) Néné à grosse tête	CL50 96-h	Divers	Plus qu'additive	?	Eisler et Gardner (1973) Eaton (1973)
		CL50 96-h (Cu) Seuil de CL50 (Cd et Zn) Dose efficace 50% (12 mois et demi)	1,0:0,1:1,2	Idem	1,3	
		90% de réduction du nombre d'oeufs 50% idem	1,0:0,1:1,2 1,0:0 1:1,2	Variee suivant la réponse mesurée Plus qu'additive Moins qu'additive	> 0,6 < 0,9	
Cuivre + mercure + (méthyl) mercure	Traite arc-en-ciel	CL50 96-h	?	Additive	?	D. Calamari et R. Marchetti (comm. pers.) Reales et Perinutter (1977)
	Gourami bleu	CL50 96-h	1,0:0,25 & 1,0:1,15	Moins qu'additive	?	
Cuivre + manganèse	<u>Arosia chrysogaster</u>	CL50 96-h		Moins qu'additive	0,67	Lewis (1978)
Cuivre + agent tensioactif ABS LAS + éthoxylate de nonyl-phénol	Cyprin doré	CL50 96-h	1,0:0,1	Plus qu'additive	1,3	Calamari et Marchetti (1970) Idem Calamari et Marchetti (1973) Idem
	Traite arc-en-ciel	Idem	1,0:0,6 1:1	Idem Idem	2,1 1,3	
		Idem	1:1	Moins qu'additive	0,8	
	Traite arc-en-ciel	Idem				
Cuivre + paraquat	<u>Poecilia mexicana</u>	CL50 24-h	1:0,25	Plus qu'additive	1,3	Sun et Gorman (1973)

Tableau 2 (suite)

Toxiques	Espèces	Période d'exposition et réaction	Proportions relatives des toxiques (doses efficaces 50%)	Action conjointe	Multiple de l'action conjointe additive	Référence
Zinc + cadmium (voir texte)				Diverse		
Zinc + détergent (55% d'ABS) voir texte pour tests additionnels	Truite arc-en-ciel	CL50 72-h	1:3,8	Additive	0,9	Brown, Nitrovic et Stark (1968)
Cadmium + chrome nickel	Truite arc-en-ciel	3 mois physiologique	?	Moins qu'additive	?	D. Calamari (communication personnelle)
Cadmium + mercure	?	CL50 96-h CL50 10 j	? ?	Additive Plus qu'additive	1,0 2,0	Hewitt et Anderson (communication personnelle)
Mercure + agent tensioactif (LAS)	Truite arc-en-ciel	CL50 96-h	Divers	Additive	1,1	Calamari et Marchetti (1973)
Chrome + nickel	Truite arc-en-ciel	CL50 96-h	1:0,3	Additive	0,9	F.S.H. Abram (communication personnelle)
	Idem	CL50 10 semaines	1:0,3	Plus qu'additive	13	Idem
	Idem	Idem	1:1	Idem	21	Idem
Chrome + agent tensioactif	Ablette	CL50 96-h	1:17 & 1,0:0,8	Moins qu'additive	0,6 & 0,7	Bianucci et Legnani (1973)

2.1.2 Toxicité des déchets industriels des effluents et des eaux de rivière

2.1.2.1 Effluents d'eaux usées

La méthode prévisionnelle d'estimation de la toxicité sur la base de ZUT a été utilisée pour évaluer l'importance relative des poisons communément trouvés (ammoniac, phénols monohydratés, zinc, cuivre et cyanure libre) dans les effluents d'eaux usées de zones industrielles du Royaume-Uni; les échantillons avaient été prélevés dans toute une variété de dispositifs d'évacuation correspondant à divers procédés de traitement et où se déversaient différents types de déchets industriels (Lloyd et Jordan, 1963 et 1964); la toxicité des effluents pour la truite arc-en-ciel a été mesurée dans des conditions contrôlées et les prévisions ont été faites en admettant que la toxicité du mélange des cinq poisons pouvait être calculée sur la base d'analyses chimiques, de même que dans les études de laboratoire. Pour 13 effluents toxiques sur 18, les toxicités calculées se sont situées dans l'intervalle de $\pm 30\%$ des valeurs observées et, pour 6 effluents l'absence de toxicité a été correctement prévue; 2 effluents seulement étaient plus toxiques que prévu, probablement à cause de la présence de poisons non identifiés. Les facteurs selon lesquels les ZUT observées différaient de l'unité étaient les suivants: 0,63, 0,73, 0,8, 0,81, 0,83, 0,9, 1,0, 1,06 et 1,18 (Lloyd et Jordan, 1963); et 0,48, 0,83, 0,89, 0,91, 1,04, 1,3, 1,4, 1,5 et 3,0 (Lloyd et Jordan, 1964).

Esvelt, Kaufman et Selleck (1973) ont mesuré la CL50 96-h de déchets municipaux déversés dans la baie de San Francisco en effectuant 43 tests sur la chatte (*Notemigonus crysoleucas*) et ils ont trouvé une valeur moyenne de 2,2 UT dont seulement 0,74 UT n'était pas attribuable, d'après la corrélation statistique, à l'ammoniac ou au MBAS, ce qui signifie que ces deux poisons rendaient compte de 66/100 de la toxicité observée; les données sur d'autres caractéristiques qualitatives de l'eau étaient trop peu nombreuses pour permettre d'évaluer leurs contributions possibles.

Servizi, Martens et Gordon (1978) ont mesuré la CL50 96-h pour le saumon rouge *Oncorhynchus nerke* des effluents d'une installation de traitement primaire des eaux usées. Ils ont pu attribuer à peu près 4/10 de la toxicité à des agents tensioactifs anioniques et au cyanure, mais un examen plus poussé de leurs données suggère que ce chiffre serait plus élevé - entre 54/100 et 84/100 - si l'on prenait également en considération les contributions de l'ammoniac non ionisé (1/100), du zinc (5/100) et du cuivre (38/100 à 8/100 selon le chiffre admis pour la toxicité du cuivre en présence de matières organiques.

Ainsi donc, les quelques indications dont on dispose pour les effluents d'eaux usées contenant des déchets industriels montrent qu'une importante proportion de la toxicité létale aiguë observée peut être représentée par la Σ CL50 des toxiques communément présents.

2.1.2.2 Eau ammoniacale usée

Herbert (1962) a montré dans des tests sur la truite arc-en-ciel que la toxicité d'une lessive usée provenant d'une usine à gaz était, comme on s'y attendait, essentiellement imputable à la teneur de celle-ci en ammoniac et en phénols monohydratés, puisqu'elle était très analogue à celle escomptée en additionnant les toxicités de l'ammoniac et du phénol.

2.1.2.3 Effluents d'usines de papier kraft

Se fondant sur des analyses chimiques et des essais biologiques, Leach et Thakore (1975) ont conclu que les composés isolés à partir de deux fractions acides d'effluents d'usines de papier kraft étaient responsables de l'essentiel de la toxicité d'autres fractions acides de ces effluents.

2.1.2.4 Fluide de forage

Sprague et Logan (1979) ont testé des truites arc-en-ciel dans trois échantillons de fluide de forage usé dont la composition a été estimée plutôt que mesurée et ils ont constaté que la toxicité de ces échantillons (sur la base de la CL50 96-h) était égale à 1,4, 1,2 et 0,8 fois la toxicité prévue en faisant la somme des valeurs estimatives

Tableau 3

Résumé des données de laboratoire sur les effets de mélanges complexes de substances organiques sur le poisson

Toxiques	Espèce	Réponse	Proportions dans le mélange	n	M	ITM + écart-type	Référence
1,4-dichlorobenzène 1,2,3-trichlorobenzène, 1,2,3,4-tétrachlorobenzène	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	3	1,4	0,69 ± 0,23	Konemann (1981)
Tous di-, tri, tétra et pentachlorobenzènes	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	10	1,5	0,82 ± 0,10	Konemann (1981)
3 chlorobenzènes, 2 chlorotoluènes, 3 chloroalcanes, diéthyléther, acétone	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	10	1,1	0,96 ± 0,10	Konemann (1981)
50 aromatiques chlorés chloroalcanes, alcools et éthers	Poisson arc-en-ciel	CL50 7 j et 14 j	Equitoxique	50	0,9	1,02 ± 0,06	Konemann (1981)
Phénol et 10 chlorophénols	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	11	1,8	1,0 ± 0,1	Konemann (1981)
10 chlorobenzènes et toluènes	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation CI50 48 h	Equitoxique	10	1,0	1,0 ± 0,1	Hermens <i>et al.</i> (1984)
Dérivés du benzène et composés aliphatiques	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation CI50 48 h	Equitoxique	10	0,9	1,05 ± 0,1	Hermens <i>et al.</i> (1984)
4 chlorobenzènes et un chlorotoluène	<i>Daphnia magna</i>	Reproduction CE50 16 j	Equitoxique	5	2,0	0,57 ± 0,17	Hermens <i>et al.</i> (1984)
4 chlorobenzènes et un chlorotoluène	<i>Daphnia magna</i>	CE50 16 j	Equitoxique	5	1,0	1,00 ± 0,14	Hermens <i>et al.</i> (1984)
10 hydrocarbures non réactifs (principalement alcools et chlorobenzènes)	<i>Daphnia magna</i>	Concentration sans effet observable sur la croissance au bout de 16 j	Equitoxique	10	1,8	0,74 ± 0,11	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
6 alcoylanilines	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	6	1,1	0,95 ± 0,13	Hermens, Leeuwangh et Musch (1984)
Aniline et 10 chloro-anilines	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	11	1,1	0,96 ± 0,10	Hermens, Leeuwangh et Musch (1984)

Tableau 3 (suite)

Toxiques	Espèces	Réponse	Proportions dans le mélange				Référence
			n	M	ITM \pm écart-type		
Aniline, 6 alcoylanilines et 10 chloroanilines	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	17	1,1	0,96 \pm 0,08	Hermens, Leeuwangh et Musch (1984)	
9 halogénures organiques	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	9	1,0		Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)	
1-pentanol et 1-hexanol	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	2	0,87	1,20 \pm 0,33	Broderius et Kahl (1985)	
Idem et 1-heptanol	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	3	0,89	1,11 \pm 0,21	Broderius et Kahl (1985)	
Idem et 1-octanol	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	4	0,88	1,09 \pm 0,17	Broderius et Kahl (1985)	
Idem et 1-nonanol	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	5	0,97	1,02 \pm 0,14	Broderius et Kahl (1985)	
3 alcools et 1 cétone	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	4	1,07	0,95 \pm 0,17	Broderius et Kahl (1985)	
1 alcool et 1 cétone	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	2	1,04	0,94 \pm 0,33	Broderius et Kahl (1985)	
Idem et 1 éther	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	3	0,96	1,04 \pm 0,21	Broderius et Kahl (1985)	
Idem et 1 nitrile	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	4	0,89	1,08 \pm 0,17	Broderius et Kahl (1985)	
1 alcool, cétone, éther, nitrile et 1 amine aromatique tertiaire	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	5	1,04	1,98 \pm 0,14	Broderius et Kahl (1985)	
Idem et 1 alcoylhalogénure	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	6	0,87	1,08 \pm 0,13	Broderius et Kahl (1985)	
Idem et 1 chlorobenzène	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	7	0,89	1,06 \pm 0,12	Broderius et Kahl (1985)	

Tableau 3 (suite)

Toxiques	Espèces	Réponse	Proportions dans le mélange	n	M	ITM ± écart-type	Référence
14 alcools, cétones, éthers, alcoylhalogénures, benzènes, nitriles, amines aromatiques tertiaires	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	Equitoxique	14	1,15	0,95 ± 0,09	Broderius et Kahl (1985)
21 des composés ci-dessus	Vairon à grosse tête	CL50 96 h	Equitoxique	21	1,23	0,93 ± 0,08	Broderius et Kahl (1985)
Benzène substitué, phénol, aniline, xylène, alkène, 2 pesticides, 2 métaux	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	9	2,5	0,58 ± 0,12	Konemann (1981)
14 composés chimiques hétérogènes organiques et minéraux	<i>Daphnia magna</i>	CL50 48 h	Approximativement équitoxique	14	1,2	0,92 ± 0,11	Hermens et al. (1984a)
Idem	<i>Daphnia magna</i>	CL50 16 j	Approximativement équitoxique	14	2,6	0,43 ± 0,18	Hermens et al. (1984a)
5 sélections de 8 composés effectuées parmi 24 composés organiques hétérogènes	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	8	1,1-2,7	0,74 ± 0,95	Hermens et Leeuwangh (1982)
24 composés organiques hétérogènes	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	24	2,3	0,74 ± 0,08	Hermens et Leeuwangh (1982)
4 combinaisons différentes d'un hydrocarbure non réactif avec une chloroaniline	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	2	0,7-1,3	0,62-1,51	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
11 hydrocarbures non réactifs et 11 chloroanilines (en mélanges quaternaires)	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	22	1,2-1,5	0,87 - 0,94	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
4 combinaisons différentes d'un hydrocarbure non réactif avec un chlorophénol	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	2	1,2-1,5	0,42 - 0,74	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)

Tableau 3 (suite)

Toxiques	Espèces	Réponse	Proportions dans le mélange	n	M	ITM + écart-type	Référence
11 hydrocarbures non réactifs et 11 chlorophénols (en mélanges quaternaires)	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	22	1,2-1,5	0,87 - 0,94	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
4 combinaisons différentes d'un chlorophénol avec une chloroaniline	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	2	1,4-1,5	0,42 - 0,51	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
11 chlorophénols et 11 chloroanilines (en mélanges quaternaires)	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	22	1,0-1,2	0,94 - 1,00	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
4 combinaisons différentes d'un hydrocarbure non réactif avec un halogénaire organique réactif	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	2	0,8-1,8	0,15 - 1,15	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
9 hydrocarbures non réactifs et 9 halogénures organiques réactifs (en mélanges quaternaires)	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	18	1,1-1,4	0,88 - 0,97	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
4 combinaisons différentes d'un hydrocarbure non réactif avec un chlorophénol et une chloroaniline	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	3	1,4-1,6	0,57 - 0,69	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
11 hydrocarbures non réactifs et 11 chlorophénols et 11 chloroanilines (en mélanges quaternaires)	Poisson arc-en-ciel	CL50 14 j	Equitoxique	33	1,2-1,5	0,88 - 0,95	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)
21 hydrocarbures non réactifs (et alcools, chloroalcanes et composés aromatiques chlorés)	Photobacterium phosphoreum	Inhibition de la bioluminescence CE50	Equitoxique	21	2,0	0,77 ± 0,8	Hermens, Leeuwangh et Musch (1985)

des p CL50 96-h, quoique les différences par rapport à l'unité n'avaient pas semblé statistiquement significatives. Toutefois, testant un fluide de forage simulé contenant du sulfate de baryum, du chlorure de potassium, du lignosulfonate de ferrocchrome, de la bentonite, une gomme xanthate industrielle, du paraformaldéhyde et du sulfate chromique de potassium, ces mêmes auteurs ont constaté (de manière statistiquement significative) que la toxicité de ce fluide était égale à 0,6 fois celle prévue. Des différences significatives avec la toxicité prévue ont également été observées lorsque l'on a ajouté isolément 7 autres constituants à ce dernier fluide. Pour chaque substance ajoutée, trois mélanges ont été testés, les proportions relatives de la substance et du fluide initiale étant respectivement de 1:0,43, 1:1 et 1:2,3. Dans tous les cas, un antagonisme a été observé avec l'un des trois mélanges, le moins toxique ayant 0,3 fois la toxicité prévue sur la base d'une simple addition. L'action conjointe est apparue moins qu'additive dans huit des douze mélanges restants et plus qu'additive dans les quatre autres, mais on n'a observé en aucun cas de différence notable avec une action conjointe additive. Les auteurs ont suggéré que la capacité d'absorption de la bentonite pourrait expliquer dans une certaine mesure la réduction de toxicité constatée.

2.1.2.5 Eaux de rivière

J.F. de L.G. Solbé et F.H. Davies (communication personnelle) ont étudié la toxicité pour la truite arc-en-ciel d'échantillons d'eau provenant de la rivière Churnet (Royaume-Uni), prélevés en cinq occasions différentes alors que la CL50 48-h prévue sur la base de la teneur en ammoniac, en phénol, en cyanure, en cuivre et en zinc était inférieure à l'unité (Σ p CL50 48-h de 0,08 en moyenne). Après que l'on ait ajouté soit du zinc (les cinq fois), soit du nickel (quatre fois), soit du cuivre (une fois) soit de l'ammoniac (une fois), pour porter la valeur prévue au dessus de l'unité, les CL50 48-h mesurées n'étaient en moyenne que de 66/100 de celles escomptées.

Pour des données sur les tests effectués avec des eaux de rivière sur les lieux mêmes, voir section 3 - Etudes en milieu naturel.

2.1.3 Toxicité des pesticides

2.1.3.1 Mélanges de pesticides

Macek (1975) a mesuré le pourcentage de mortalité au bout de 1 à 4 jours de la perche soleil exposée à 29 mélanges différents de paires de pesticides à des concentrations individuelles présumées produire une mortalité inférieure à 40 % en 72 heures. Les résultats ont été exprimés en proportion de la mortalité totale dans toutes les concentrations des deux produits testés séparément par rapport à la mortalité totale dans toutes les concentrations correspondantes des produits testés ensemble, et ils ne se prêtent pas à une analyse de type classique. Les proportions allaient de 0,28 à 11,7 et leur distribution est approximativement log-normale, avec une valeur médiane de 1,25, et des limites supérieure et inférieure de l'écart-type de, respectivement, 0,66 et 2,3. Six des mélanges ont également été testés avec la truite arc-en-ciel pour laquelle ils ont apparemment donné des résultats analogues. Cela pourrait signifier qu'en moyenne l'addition des réponses a été légèrement plus que cumulative.

Marking et Mauck (1975) ont mesuré la toxicité pour la truite arc-en-ciel de 20 sur 21 mélanges possibles de paires de 7 insecticides, effectués à raison de 1:1 des p CL50 96-h respectives (durée non spécifiée). Pour 9 paires, l'effet toxique conjoint a été entre 0,5 et 0,7 fois moins qu'additif, pour 9 autres il n'a pas été sensiblement différent d'une action additive, et pour les 2 paires restantes il a été 1,4 et 1,7 fois plus qu'additif.

Statham et Lech (1976) ont mesuré le pourcentage de survie de la truite arc-en-ciel exposée pendant 4 h au 2,4-D butyl ester, à la dieldrine, au roténone ou au pentachlorophénol - dans chaque cas en présence de carbaryl qui est un inhibiteur de la cholinestérase - à la concentration de 0,11 de la CL50 96-h, à laquelle le poisson avait été exposé pendant 2 h immédiatement auparavant. Une action conjointe plus qu'additive a été observée dans tous les cas et, dans celui du 2,4-D, la toxicité (exprimée en CL50 4,5-h) a été multipliée par 2,7. On a pu constater que l'effet plus qu'additif du carbaryl sur la dieldrine et le 2,4-D était considérablement réduit en présence de 10 mg/l d'atropine, et que l'effet additif de l'arécoline sur la toxicité du 2,4-D et du BPC était également réduit par l'atropine. Les auteurs (Statham et Lech, 1976) ont suggéré que l'effet du

carbaryl était en rapport avec son action de muscarine et, ultérieurement (Statham et Lech, 1976), ils ont montré que la présence de carbaryl à une concentration qui augmente la toxicité létale aiguë du 2,4-D ainsi que du Bayer 73 (2,3 fois en termes de CL50 4,5-h) a également pour effet d'accroître notablement la concentration de ces substances dans le sang et dans tout l'organisme du poisson, peut-être en affectant la perméabilité de l'ouïe plutôt que la circulation sanguine mais non de réduire leurs taux d'élimination. L'atropine, seule de plusieurs agents de blocage, inhibe également l'augmentation de la concentration du 2,4-D et du Bayer 73 dans le sang provoquée par le carbaryl.

Anderson et Weber (1975) ont constaté que les effets du BPC et du HEOD étaient du type addition des réponses tandis que Marking et Dawson (1975), qui ont mesuré la CL50 96-h du malathion et du delnac pour la perche soleil, ont constaté que l'action conjointe de ces deux substances était nettement (8,2 fois) plus qu'additive.

La CL50 24-h du 2,4-D (tributyl ester) et de la trifluraline pour des souches de gambusie résistantes aux insecticides était approximativement deux fois plus élevée que les CL50 24-h correspondantes pour des poissons sensibles aux insecticides (Fabacher et Chambers, 1974), ce qui suggère que les pesticides induisent peut-être des modifications physiologiques dans ces organismes.

Fabacher, Davis et Fabacher (1976) ont montré que la mortalité de la gambusie dans un mélange de méthyl parathion et du défoliant tributyl phosphorotrithioate à raison de 1:2 des fractions de leurs CL50 48-h et 24-h respectives était plusieurs fois plus qu'additive.

Dethlefsen (1977) a conclu, après des études poussées sur le développement des oeufs et la mortalité des larves de morue (*Gadus morhua*) en présence de DDT et DDE, que les effets nocifs de la combinaison des deux produits étaient en général légèrement plus qu'additifs selon le paramètre mesuré.

Koenig (1977) a nourri des adultes d'*Adinia xenica* avec des rations contenant du pp DDT, du mirex ou les deux et il a observé la mortalité parmi les embryons et les larves de la descendance (exprimée en DL50 de la dose administrée aux femelles reproductrices). L'action conjointe de ces toxiques est approximativement 1,6 fois plus qu'additive. Ce résultat confirme l'action indépendante des deux poisons puisque la mortalité imputable au DDT est observée plus tôt après la fertilisation que celle imputable au mirex, et que les symptômes de l'empoisonnement par l'un ou l'autre (qui ont été étudiés par l'auteur) sont tout à fait différents.

La mortalité de truites arc-en-ciel recevant dans leur alimentation des doses de DDT ou de méthoxychlore en présence de dieldrine a été moindre que celle observée avec le DDT seul (Mayer, Street et Neuhold, 1972).

Krieger et Lee (1973) ont montré que le traitement simultané de la gambusie avec du diquat et un insecticide ne modifie pas la toxicité du DDT, de l'aldrine ou du parathion, mais augmente fortement celle du carbaryl et inhibe l'époxydation de l'aldrine.

Ludke, Gibson et Lusk (1972) ont observé sur plusieurs espèces de poisson un effet toxique moins qu'additif de mélanges de parathion et d'aldrine; des résultats analogues ont été obtenus par Ferguson et Bringham (1966) avec des gambusies exposées à toutes les combinaisons possibles de l'endrine, du DDT, du toxaphène et du méthylparathion, pris deux par deux.

Bender (1969) a rendu compte de tests sur le méné à grosse tête qui ont indiqué l'existence d'une interaction plus qu'additive entre le malathion et chacun de ses deux principaux produits d'hydrolyse.

2.1.3.2 Pesticides et agents tensioactifs

Solon, Lincer et Nair (1969) ont mesuré la CL50 96-h pour le méné à grosse tête du parathion, du DDT et de l'endrine, isolément et en présence de 1 mg/l de LAS (0,003 de la CL50 96-h). L'action conjointe du LAS et de chacun des insecticides a été approximativement 1,9, 1,2 et 0,9 fois celle prévue sur la base de la simple addition des toxicités.

Solon et Nair (1970) ont procédé à d'autres tests avec des pesticides phosphatés et ils ont confirmé le résultat obtenu par Solon, Lincer et Nair (1969) pour le parathion. Ils ont également constaté que l'action conjointe du LAS et du pesticide était plus qu'additive dans le cas du méthylparathion (2,1 fois), du ronnel (1,2 fois), du trithion (1,7 fois) et du trichloronat (1,7 fois), additive dans le cas du guthion, et moins qu'additive dans celui de l'EPN (0,85 fois) et du dicapton (0,85 fois) toujours sur la base des p CL50 48-h. De l'avis de ces auteurs, il n'y a pas de corrélation entre le type d'interaction observée et la structure chimique, et, étant donné la faible solubilité dans l'eau de tous les produits testés, ils se sont demandés si l'effet toxique additif de leur combinaison avec le LAS pourrait être imputé au fait que ce dernier accroît leur solubilité au niveau de l'ouïe ou de la membrane cutanée; toutefois, ils ont également envisagé un effet possible du LAS sur les enzymes intervenant dans l'oxydation de ces produits et leur détoxication.

Dugan (1967) a montré que des cyprins dorés qui avaient été exposés à 4 µg/l d'alcoyl-benzène sulfonate (ABS) pendant plusieurs mois avaient tendance à être plus sensibles que des sujets non traités de la sorte à une exposition ultérieure à 50 µg/l de dieldrine en présence de 4 µg/l d'ABS.

2.1.3.3 Pesticides et substances diverses

Howland (1969) a signalé une action conjointe additive en ce qui concerne les p CL50 96-h du roténone et de l'antimycine, mais ses résultats suggèrent en fait que l'interaction serait même moins qu'additive (0,72 fois).

Marking (1977) a décrit une action conjointe plus qu'additive du roténone et du butoxyde de pipéronyle (2,4 fois), et du roténone et du sulfoxyde (entre 1,4 et 3,1 fois suivant les proportions relatives des deux substances), dans des tests de toxicité (non spécifiés) à l'égard de la truite arc-en-ciel.

Un certain nombre d'autres exemples dans lesquels la toxicité létale de mélanges de pesticides et de substances variées est supérieure à la toxicité prévue sur la base des p CL50 des constituants ont également été donnés par Alabaster (1969) pour des produits formulés.

2.1.3.4 Résumé

Si nombre de résultats concernant la toxicité létale aiguë de mélanges de pesticides et d'autres substances à l'égard du poisson indiquent une action conjointe approximativement additive, on constate toutefois une interaction plusieurs fois plus qu'additive dans une proportion des cas relativement plus élevée que pour les toxiques trouvés communément dans les eaux d'égouts et les déchets industriels.

2.1.4 Toxicité d'autres substances

2.1.4.1 Chlore et autres substances

Schaut (1939) constata que les effets produits sur les "vairons" après chloration de solutions contenant du thiocyanure de potassium à la concentration de 6 mg/l étaient analogues à ceux produits par 3,6 mg/l de cyanure de sodium et il vit là une conséquence de la production d'acide cyanhydrique. Toutefois, après avoir étudié le même phénomène, Allen, Blezard et Wheatland (1948) conclurent que le poison était plus vraisemblablement du chlorure de cyanogène. Le chlore peut se combiner avec une grande variété de substances organiques pour former des composés organochlorés stables (Jelley, 1973) dont quelques-uns peuvent avoir un effet nocif sur le poisson à des concentrations d'à peine 0,001 mg/l (voir par exemple, Gehrs *et al.*, 1974). On ne possède aucune donnée sur les effets du chlore en présence d'autres poisons avec lesquels il ne réagit pas chimiquement.

2.1.4.2 Trifluorométhyl nitrophénol et Bayer 73

Bills et Marking (1976) ont mesuré la toxicité d'un mélange de 3-trifluorométhyl-4-nitrophénol (TEM) et de 2,5-dichloro-4-nitrosalicylanilide (Bayer 73), dans les proportions de 49:1, à l'égard de juvéniles de truite brune (*Salmo trutta*), de truite arc-en-ciel, de truite de lac américaine (*Salvelinus namaycush*), d'omble de fontaine (*Salvelinus*

fontinalis), de poisson-chat (*Ictalurus punctatus*), de perche soleil et de perche canadienne (*Perca flavescens*) dans une eau douce à 12°C ainsi qu'à l'égard de la truite arc-en-ciel dans une eau dure, et à l'égard des oeufs et des alevins de saumon argenté (*Onchorhynchus kisutch*); dans tous les cas, l'action conjointe des deux poisons a été additive sauf sur la truite arc-en-ciel testée à pH 6,5 et à pH 8,5 où elle a été respectivement 0,7 et 0,6 fois moins qu'additive. Quoique Howell *et al.* (1964) aient signalé qu'un mélange de ces substances était mortel pour des ammocètes de grande lamproie marine (*Lampetra marinus*) à des concentrations qui n'étaient pas toxiques lorsqu'elles étaient appliquées isolément, Dawson, Cumming et Gilderhus (1977) ont quant à eux observé une action conjointe additive ou moins qu'additive sur cet organisme.

2.1.4.3 Antimycine et autres substances

Berger (1971), cité par Marking et Dawson (1975), avait indiqué que des mélanges d'antimycine et de TFM étaient "synergistiquement toxiques" pour la barbotte (*Ictalurus melas*) pour la "Largemouthbass" (*Micropterus salmoides*) et pour la perche canadienne; toutefois, Marking et Dawson (1975) constatèrent que les p CL50 96-h de l'antimycine et du TFM étaient additives dans des tests sur la perche soleil, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir des différences d'une espèce à l'autre.

Marking et Dawson (1975) ont également observé une action conjointe additive de l'antimycine et du dibrom dans des tests sur la truite arc-en-ciel, et, par contre, un antagonisme marqué entre l'antimycine et le permanganate de potassium (le mélange ayant une toxicité de 1/100 de l'effet additif prévu).

Marking (1969) a montré que l'interaction entre les p CL50 96-h de l'antimycine et de la rhodamine B était additive.

2.1.4.4 Sulfate de quinaldine et MS-222

Dawson et Marking (1973) ont mesuré les CL50 24-h et 96-h de mélanges de sulfate de quinaldine et de MS 222, préparés dans les proportions de 1:2 et 1:4 des p CL50 96-h respectives pour les tests sur la truite arc-en-ciel, la truite brune, la truite de fontaine et la perche soleil et uniquement dans la proportion 1:4 pour les tests sur la truite de lac, ils ont constaté en se rapportant à leurs résultats antérieurs pour les deux substances testées isolément, que l'action conjointe était en moyenne 1,3 fois plus qu'additive (1,11 à 1,41), sans différences marquées ou significatives entre les mélanges employés et les espèces. Berger (1969), cité dans Gilderhus *et al.* (1973), a étudié l'effet toxique du MS 222, du sulfate de quinaldine et d'un mélange des deux, et il a apparemment constaté que l'action conjointe était légèrement (1,3 fois) plus qu'additive.

2.1.4.5 Autres substances

Letaux et Mayer (1972) ont signalé que l'efficacité thérapeutique du vert de malachite et du formaldéhyde se trouvait renforcée (à peu près 1,8 fois) par leur présence simultanée dans un mélange. Devlaminck (1960) a montré qu'il était possible d'additionner les toxicités fractionnelles des poisons individuels présents dans les mélanges de 2,3 et 4 substances dissemblables, sur une période d'exposition de 6 h.

Abram et Wilson (1979) ont étudié la toxicité aiguë de l'o-chlorobenzaldéhyde et du malono-nitrile; leurs résultats montrent l'existence d'une action conjointe plus qu'additive (1,4 à 2,7 fois) pour des mélanges correspondant aux concentrations létales médianes après un intervalle de temps de 12 à 96 heures et à des proportions relatives des CL50 des deux substances allant de 1,3:1 à 8,7:1 (la durée a été assimilée aux concentrations relatives).

Tsai et McKee (1980) ont utilisé des cyprins dorés pour mesurer les CL50 96-h du LAS, des chloramines et de mélanges de ces produits en proportions de 1:0,5 à 1:2 des p CL50 96-h respectives et ils ont constaté que la toxicité était légèrement (1,2 à 1,4 fois) plus qu'additive.

2.1.4.6 Résumé

Les données sur la toxicité de mélanges de substances autres que les pesticides et les toxiques communément trouvés dans les eaux d'égout et les déchets industriels montrent que l'action conjointe est souvent approximativement additive.

2.1.5 Conclusions relatives à l'effet additif des toxiques sur le poisson

La mesure dans laquelle la toxicité d'un mélange de poisons à l'égard des poissons d'eau douce s'écarte de la toxicité additive peut dépendre de plusieurs facteurs, parmi lesquels le type de réponse (par exemple à long ou à court terme, létale ou non létale), l'ordre de grandeur (pourcentage) de la réponse, le type de toxique et la proportion dans laquelle il est présent dans un mélange, les caractéristiques qualitatives de l'eau (telles que la dureté), l'espèce, le stade du cycle biologique du poisson et son acclimatation préalable au toxique, ainsi que l'importance de la ration alimentaire.

2.1.5.1 Additivité des toxicités létales aiguës

Soixante-seize séries de données sur les concentrations létales aiguës de mélanges de toxiques pour le poisson d'eau douce, dont 62 séries relatives à des paires de toxiques et les autres à des mélanges de trois toxiques, concernant toutes des produits communément trouvés dans les eaux d'égouts et les déchets industriels (à savoir ammoniac, phénol, cyanure, cuivre, zinc, cadmium, nickel, chrome, mercure et autres métaux, ainsi que d'autres substances) ont été examinées. Il est apparu que les concentrations létales aiguës sont de 0,4 à 2,6 fois celles prévues en faisant la somme des proportions des unités toxiques respectives des constituants, avec une valeur médiane de 0,95; 87 % des résultats se situaient entre 0,5 et 1,5 fois les valeurs prévues. Des résultats assez analogues ont été obtenus pour: 18 effluents d'eaux usées, sur la base de la toxicité des poissons dont la présence était connue; 8 échantillons d'eau de rivière dont on a augmenté expérimentalement la toxicité en leur ajoutant: des quantités connues d'ammoniac, de phénol, de cyanure, de cuivre et de zinc; plusieurs fluides de forage; enfin, une eau de gazomètre. La valeur médiane pour l'ensemble de ces produits est de 0,85 fois la valeur prévue. Toutefois, avec les pesticides et d'autres substances, les mélanges tendent à être quelque peu plus toxiques que prévu, avec une valeur médiane de 1,3. Les résultats sont résumés au tableau 1 et illustrés à la figure 3. Les données plus récentes récapitulées au tableau 3 viennent à l'appui de la conclusion générale pour les toxiques autres que les pesticides.

2.1.5.2 Ampleur de la réponse

La plupart des données fournies sur les concentrations létales se rapportent à des valeurs médianes, mais dans une étude sur l'ammoniac et le cuivre (Herbert et Vandyke, 1964) l'action conjointe, tout en étant additive du point de vue de la médiane, a été 1,2 et 1,4 fois plus qu'additive pour les valeurs de la CL25 et de la CL10, respectivement. En outre, pour ce qui est de l'effet toxique de mélanges de cuivre, de zinc et de cadmium sur la production d'oeufs par le méné à grosse tête, l'action conjointe a été approximativement additive dans le cas d'une réduction de 90 % de cette production, mais moins qu'additive pour une réduction de 50 %. Toutefois, il est possible qu'un tel résultat soit un état de choses artificiel déterminé par des différences progressives dans la bio-assimilabilité proportionnelle de ces trois produits parallèlement à l'augmentation de la concentration totale.

2.1.5.3 Temps de réponse

On ne possède pas beaucoup de données sur la relation entre l'action conjointe à court et à long terme des toxiques constituants de mélanges. Toutefois, il a été montré pour des mélanges de cadmium et de mercure (L.A. Hewitt et P.D. Anderson, communication personnelle) et pour des mélanges de chrome et de nickel (F.S.H. Abram, communication personnelle) que, si l'action conjointe peut être additive à court terme (CL50 4 jours), elle peut être plus qu'additive à plus longue échéance (deux fois plus au bout de 10 jours pour le cadmium et le mercure, et jusqu'à 21 fois au bout de 10 semaines pour le chrome et le nickel).

2.1.5.4 Type de réponse

Broderius et Smith (1979) ont constaté, en étudiant des mélanges d'ammoniac et de cyanure, de cyanure et de zinc, et de cyanure et de chrome, que le type de toxicité conjointe observé pour les poissons exposés à des concentrations létales de ces mélanges ne se retrouvait pas lorsqu'ils étaient exposés à des doses sub-létales des mêmes toxiques. Par exemple, alors que la toxicité létale aiguë de la combinaison d'ammoniac et de cyanure pour la truite arc-en-ciel était 1,16 fois plus qu'additive, l'action conjointe de ces produits sur la croissance en 30 jours était moins qu'additive (0,6 fois). Les chiffres

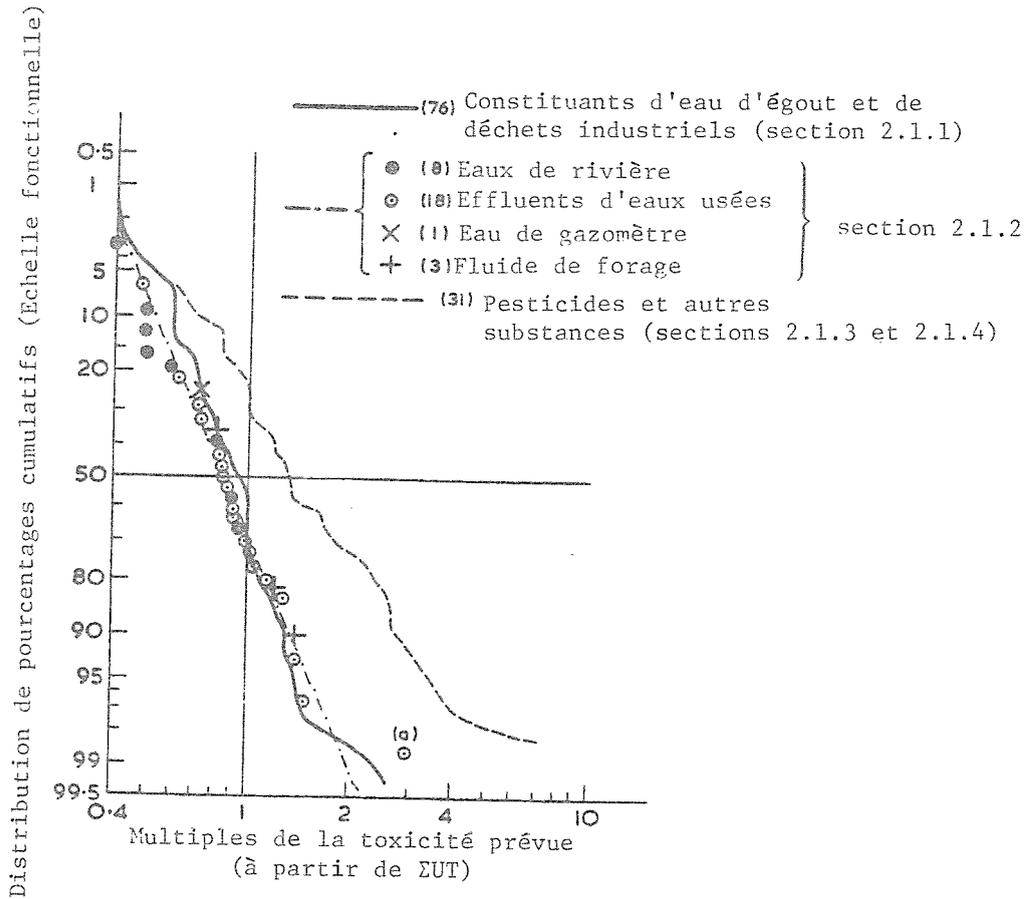


Figure 3 Récapitulation des données de laboratoire sur la somme prévue observée des unités toxiques pour le poisson d'eau douce. Le nombre de systèmes de données est indiqué entre parenthèses. Les résultats concernent pour la plupart les valeurs de la CL50 à court terme pour la truite arc-en-ciel, mais ils englobent des données sur d'autres espèces et des effets sur la croissance (voir texte)

"(a)" représente un effluent ayant une teneur élevée en déchets industriels, y compris des pesticides

correspondants pour le méné à grosse tête exposé au zinc et au cyanure étaient respectivement de 1,4 et 0,4, mais lorsque cette même espèce était exposée au chrome et au cyanure, les chiffres étaient respectivement de 0,8 et entre 0,6 et 0,8. On ne possède pas beaucoup d'autres données concernant l'effet des mélanges sur la croissance; les facteurs selon lesquels l'effet observé diffère de l'effet prévu vont de 0,4 à 1,0; pour une série de données concernant la production de poisson (sans données comparables sur les effets létaux aigus), le chiffre est de 0,6 (Neglinski et Davis, 1974), tandis que pour une autre série concernant la croissance en présence d'HCN et d'arsenic (G. Leduc, communication personnelle) il va de 0,6 à 0,8.

Il est donc possible que, à mesure que les concentrations de toxiques s'abaissent vers la concentration sans effet observable (CSEO), leur potentiel d'addition se trouve également réduit.

Toutefois, cette observation ne vaut peut-être pas pour les effets physiologiques sub-létaux sur l'ensemble de l'organisme. Alors que l'action conjointe du zinc et du cuivre est additive du point de vue du seuil de CL50 pour le saumon de l'Atlantique (Sprague et Ramsay, 1965), leur action conjointe sur le comportement d'évitement est légèrement (à peu près 1,3 fois) plus qu'additive (Sprague, Elson et Saunders, 1965).

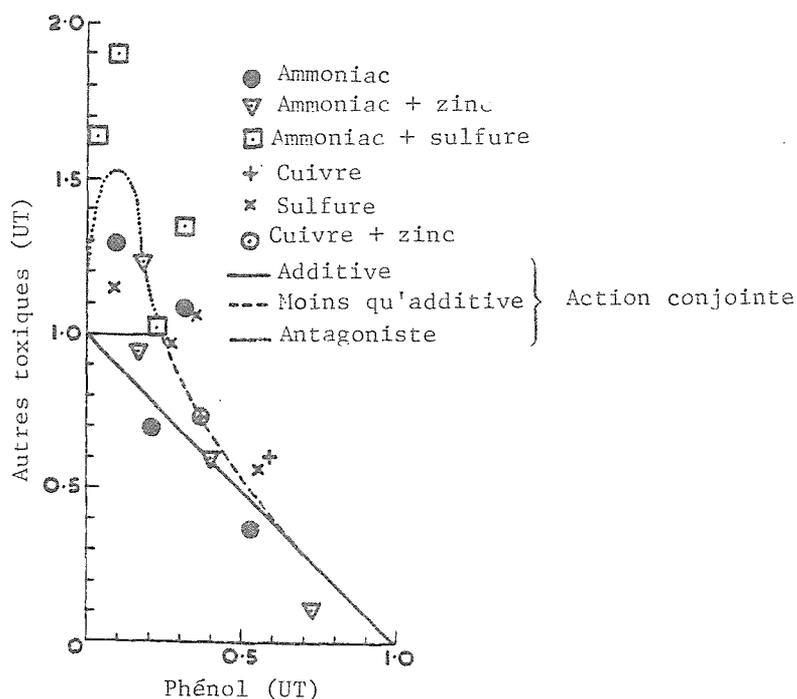


Figure 4 Unités toxiques du phénol et des autres poisons dans des mélanges produisant une réponse létale donnée chez le poisson (données calculées à partir de celle du tableau 2)

2.1.5.5 Proportions relatives des toxiques

L'influence des proportions relatives des poisons en mélange sur leur toxicité conjointe a été relativement peu étudiée, quoiqu'il ait été amplement démontré qu'elle peut être très importante dans certains cas (voir par exemple Sprague et Logan, 1979). Il a été établi que lorsqu'un constituant est présent à des concentrations inférieures à une certaine p CL50 il est possible qu'il ne contribue pas de tout à l'effet toxique; il en est ainsi, par exemple, avec les mélanges d'ammoniac et de nitrate (Rubin et Elmaragy, 1977) et avec les mélanges de cuivre et d'agent tensioactif (Calamari et Marchetti, 1972). Cette observation vient à l'appui de la suggestion faite à la section précédente.

Sprague (1970) a signalé que la toxicité de mélanges d'ammoniac, de phénol et de zinc a été surestimée par Brown, Jordan et Tiller (1969) dans trois des quatre cas où deux des toxiques étaient présents à raison de 0,1 à 0,14 UT, tandis que, lorsqu'ils étaient présents en raison de 0,2 UT ou davantage, l'action conjointe était additive; à son avis, leurs données suggèrent que la limite d'effet nul pour la toxicité aiguë est d'à peu près 0,2 UT pour les métaux. S'il s'agissait d'un phénomène général, on s'attendrait à ce que leurs résultats représentés graphiquement comme sur la figure 2 viennent se situer à droite de la ligne marquée "additive" et parallèlement à celle-ci, mais à l'intérieur du triangle marqué "moins qu'additif". Toutefois, l'examen de toutes les données récapitulées au tableau 1 ne fait apparaître qu'une légère tendance dans cette direction.

Le tableau le plus net est celui donné par les mélanges de phénol et d'autres substances (figure 4). Dans ce cas, un nombre relativement important de tests ont été effectués avec de faibles UT de phénol et, si la figure peut être interprétée comme indiquant une action conjointe moins qu'additive lorsque l'UT du phénol est inférieure à environ 0,3, elle montre également qu'à une UT de phénol d'approximativement 0,1, il y a un antagonisme marqué manifeste entre le phénol et d'autres toxiques. Toutefois, on ne possède pas assez de résultats de telles expériences pour pouvoir dégager des conclusions générales quant à la contribution de faibles UT des autres toxiques présents dans les mélanges.

2.1.5.6 Espèces de poisson

On ne possède pas beaucoup de résultats permettant de comparer, pour un mélange donné, l'additivité des toxicités à l'égard de deux ou plusieurs espèces de poisson et on n'en possède aucun qui permette de faire cette comparaison pour des conditions expérimentales identiques. Cependant, le tableau 1 permet de voir que, pour les mélanges d'ammoniac et de phénol expérimentés avec la truite arc-en-ciel et le méné à grosse tête, et pour les mélanges de cuivre et de zinc expérimentés avec la truite arc-en-ciel, le saumon de l'Atlantique et *Agosia chrysogaster*, les résultats obtenus sont analogues. Par contre, pour les mélanges de cyanure et de zinc, l'action conjointe correspond apparemment à 0,4 fois la toxicité additive pour la perche soleil, et 1,4 fois celle-ci pour le méné à grosse tête, tandis que pour le cuivre, le zinc et le cadmium, les résultats sont équivoques. En tout état de cause, rien n'indique formellement qu'il existe de très nettes différences entre les réponses de diverses espèces à des mélanges de toxiques.

2.2 Invertébrés

Les données disponibles relativement à l'action de mélanges de toxiques sur les invertébrés aquatiques sont moins nombreuses que pour le poisson.

2.2.1 Phénols

Dans des expériences effectuées avec *Daphnia magna*, Herbes et Beauchamp (1977) ont démontré l'existence d'une action conjointe moins qu'additive, et même d'un antagonisme, de la méthylquinoline et du résorcinol, selon les p CL50 48-h de chacune présentes dans le mélange, la plus faible CL50 observée pour la combinaison des deux produits étant d'à peu près 6/10 de celle prévue en admettant une toxicité additive.

2.2.2 Cuivre et zinc

Buikema, See et Cairns (1977) ont mesuré la réponse en pourcentage (immobilité) du rotifère *Philodina acuticornis* à des mélanges de cuivre et de zinc; ils ont obtenu des résultats assez variables, mais ils n'ont trouvé aucune indication que l'action conjointe ne soit pas additive. Biesinger, Andrew et Arthur (1974) donnent un exemple d'une réduction chimique de la toxicité du cuivre et du zinc par suite d'une chélation avec le NTA, dans des tests sur *Daphnia*.

2.2.3 Zinc et autres substances

Gray et Ventilla (1973) ont mesuré la réduction du taux de croissance d'un protozoaire marin vivant dans les sédiments, *Cristigera* sp., en présence de zinc, de plomb et de mercure, isolément et dans toutes leurs combinaisons, et ils ont constaté que l'action conjointe était plus ou moins qu'additive selon les concentrations testées.

Maksimov (1979) a mesuré le nombre de rotifères présents dans une communauté planctonique naturelle à la fin d'une période d'exposition de 17 j à des mélanges de zinc et de chrome. L'examen de ses données suggère que l'action conjointe de ces deux toxiques correspondants à une réduction de l'effectif de la communauté d'un ordre de grandeur, est environ 4,2 fois plus qu'additive.

2.2.4 Cadmium, malathion, méthoxychlore et Arochlor 1245

Bahner et Nimmo (1975) ont expérimenté sur la crevette *Penaeus duorarum* qui vit dans les estuaires et ils ont conclu que dans les mélanges contenant du cadmium et du malathion, ou du cadmium et du méthoxychlore, ou du cadmium, du méthoxychlore et de l'Arochlor 1254 (BPC), ainsi que dans un déchet industriel complexe contenant du cadmium, l'interaction entre les toxiques était additive. Ces auteurs ont également mesuré (Nimmo et Bahner, 1977) la survie de la crevette après un minimum de 25 j en présence de cadmium et de méthoxychlore à diverses concentrations, ainsi que d'un mélange des deux. L'examen des résultats sur la base des CL50 26 j estimatives suggère que l'action conjointe de ces deux toxiques était plus qu'additive. D'autres expériences, d'une durée de 10 j effectuées avec des proportions différentes des deux produits n'ont pas fait apparaître d'interaction plus qu'additive.

2.2.5 Chrome et autres substances

Buikema, See et Cairns (1977) ont mesuré la réponse en pourcentage (immobilité) du rotifère *Philodina acuticornis* exposé à des mélanges binaires; les résultats ont été assez variables, mais les auteurs ont constaté que l'action conjointe du chrome et du chlore était plus qu'additive et que l'action de mélange de chrome et de fluorure, ainsi que de chrome et de cuivre, ne s'écartait pas sensiblement d'une action additive.

2.2.6 Autres substances

Le nitrosalicylanilide et le 4-nitro-3-trifluorométhyl phénol ont été testés individuellement et dans des mélanges en vue de déterminer leur toxicité à l'égard de l'ostracode (*Cyprretta kawatai*) (Kawatski, 1973); l'examen des CL50 96-h montre que l'action conjointe des deux toxiques est approximativement 1,4 fois plus qu'additive dans leurs mélanges à raison de 1:1 et 49:1 de leurs p CL50 96-h respectives.

Une toxicité additive, une toxicité moins qu'additive ou une action indépendante de deux ou trois produits chimiques en mélange ont été observées par Freeman et Fowler (1953) qui ont exposé *Daphnia magna* à des substances minérales ou à des composés organiques très analogues.

On trouvera des données additionnelles pour les composés organiques à la section 2.1.1.10.

2.2.7 Pesticides

Lichtenstein, Liang et Anderegg (1973) ont mesuré le pourcentage de mortalité de larves du troisième stade du moustique *Aedes aegypti* placées pendant 24 heures dans des solutions statiques contenant des concentrations initiales de 0,016 mg/l de parathion ou de 0,18 mg/l de DDT, isolément (les taux de mortalité respectifs ont alors été de 15 % et 10 %) et en présence de 10 mg/l d'un seul des quatre herbicides. L'action conjointe du parathion et de chacun des herbicides a été plus qu'additive (x 5,3 pour l'atrazine, x 4,5 pour la simazine, x 3,5 pour le monuron et x 3,2 pour le 2,4-D); par contre, l'action conjointe du DDT et de chacun des produits a été approximativement additive, quoique la concentration nominale de DDT utilisée ne se soit probablement pas maintenue car elle était supérieure à l'indice de solubilité.

Lichtenstein *et al.* (1974) ont montré qu'un extrait aqueux d'aneth (*Anethum graveolus*) et un constituant de cette plante, le d-carvone, accroissent le pourcentage de mortalité de larves du troisième stade du moustique *Aedes aegypti* au cours d'une période de 24 heures en présence de carbaryl, de carbofuran, de parathion et de DDT.

2.2.3 Résumé

Les quelques données disponibles relativement à l'action conjointe de toxiques sur des invertébrés aquatiques montrent en général, comme pour les poissons, qu'en ce qui concerne les constituants habituels des eaux d'égoût et des déchets industriels pour lesquels le modèle d'addition des concentrations peut être testé, la toxicité est approximativement additive. Par ailleurs, dans le cas des pesticides, l'action conjointe est généralement nettement plus qu'additive.

2.3 Plantes aquatiques

Les données concernant les effets de combinaisons de toxiques sur les plantes aquatiques sont moins nombreuses que pour les autres organismes.

2.3.1 Métaux

2.3.1.1 Zinc et cadmium

Hutchinson et Czyska (1973) ont montré qu'en présence de cadmium à la concentration de 10 µg/l, la croissance de *Salvinia natans* dans diverses conditions (excepté lorsqu'elle était testée isolément) et celle de *Lemna valdiviana* étaient habituellement légèrement inhibées; cet effet était renforcé par la présence de 50 ou 80 µg/l de Zn excepté lorsque *Lemna* était testée en concurrence avec *Salvinia*) en dépit du fait que ces concentrations de zinc aient eu un effet stimulant lorsque Zn était présent isolément. Des résultats

analogues ont cependant été obtenus avec *Salvinia* (testée seule) en présence de 30 µg/l de Cd, isolément et en combinaison avec 30 ou 80 µg/l de Zn, ainsi qu'avec *Lemna* (en concurrence avec *Salvinia*) en présence de 30 µg/l de Cd et de 80 µg/l de Zn. Par ailleurs, il ressort des données de Say (1977), que l'action conjointe du cadmium et du zinc en ce qui concerne l'inhibition de la croissance de l'algue *Homidium rivalare* était entre 1,4 et 1,7 fois plus qu'additive, un seuil de réponse étant obtenu par exemple avec des mélanges à raison de 1:0,4 et 1:5 des ps DE 50 % de Cd et Zn.

Laborey et Lavollay (1967) ont mesuré la réduction en pourcentage de la croissance d'*Aspergillus niger* en présence de cadmium et de zinc, isolément et réunis au sein de divers mélanges, et l'examen de leurs données montre que l'action conjointe de ces deux toxiques était 0,4 et 0,5 fois moins qu'additive en la présence de, respectivement, 70 et 25 mg/l de Mg.

Ainsi, les résultats obtenus avec des mélanges de zinc et de cadmium sont contradictoires et dépendent des espèces; toutefois, ils se situent dans la fourchette de 0,4 à 1,7 fois la toxicité prévue.

Hutchinson et Czyska (1973) ont observé que la présence de zinc semble déterminer une plus forte absorption du cadmium par *Lemna*.

2.3.1.2 Zinc et sulfure

Un exemple d'effet moins qu'additif, attribuable à une interaction chimique dans l'eau, est donné par Hendricks (1978) et concerne l'effet de la combinaison de zinc et de sulfure sur la production d'oxygène par l'algue *Selenastrum capricornutum*.

2.3.1.3 Cuivre et nickel

Hutchinson et Czyska (1973) ont constaté que lorsque du nickel et du cuivre étaient présents simultanément les taux d'absorption des deux métaux par *Lemna* étaient augmentés.

2.3.1.4 Cadmium et nickel

Stratton et Corke (1979) ont mesuré la réponse en pourcentage de l'algue *Anabaena inaequalis* à des mélanges de cadmium et de nickel et un examen de leurs données - y compris celles concernant les toxiques testés isolément (tirées de leurs autres communications citées) pour calculer les concentrations correspondant à une réduction de 50 % de la réponse en comparaison avec des témoins - fait penser que l'action conjointe est moins qu'additive aussi bien en ce qui concerne la croissance en 10 jours (0,5-0,74 fois) que la réduction de l'acétylène (jusqu'à 0,63 fois); les résultats sont toutefois contradictoires pour ce qui est de l'absorption de gaz carbonique.

2.3.1.5 Cadmium, nickel et mercure

Stratton et Corke (1979) ont mesuré la réponse en pourcentage d'*Anabaena inaequalis* à des mélanges de cadmium, de nickel et de mercure, et l'examen de leurs données - y compris celles concernant les toxiques testés isolément (tirées de leurs autres communications citées) pour calculer les concentrations correspondant à une réduction de 50 % de la réponse en comparaison avec des témoins - suggère que l'action conjointe est 0,4 fois moins qu'additive (le mélange des trois toxiques étant effectué à raison de 1:0,9:1,1 de leurs p DF 50 % respectives). Les résultats sont toutefois contradictoires en ce qui concerne la réduction de l'acétylène puisque l'action conjointe est plus qu'additive (1,2 fois) lorsque le mélange des trois toxiques est effectué à raison de 1:3,6:0,4 de leurs p DF 50 % respectives et moins qu'additive (0,6 fois) avec un mélange à raison de 1:3,5:2; les résultats sont également contradictoires en ce qui concerne l'absorption de gaz carbonique, l'effet toxique étant plus qu'additif avec un mélange à raison de 1:1,2 des DE 50 % respectives et moins qu'additif (0,5 fois) avec un mélange à raison de 1:1:1.

2.3.1.6 Cadmium et mercure

Stratton et Corke (1979) ont mesuré la réponse en pourcentage d'*Anabaena inaequalis* à des mélanges de cadmium et de mercure; l'examen de leurs données - y compris celles concernant les toxiques testés isolément (tirées de leurs autres communications citées)

pour calculer les concentrations correspondant à une réduction de 50 % de la réponse en comparaison avec des témoins - suggère que l'action conjointe est moins qu'additive en ce qui concerne la croissance en 10 jours (0,46 fois) et l'absorption de gaz carbonique (jusqu'à 0,7 fois), et plus qu'additive pour ce qui est de la réduction de l'acétylène (1,1 à 2,3 fois). Les résultats étaient toutefois différents lorsque l'algue était exposée successivement plutôt que simultanément aux deux métaux; ils dépendaient également des concentrations de chacun.

2.3.1.7 Cadmium et plomb

Pietiläinen (1975) a expérimenté en laboratoire sur des communautés naturelles de phytoplancton. Il a mesuré la réduction de la production primaire pendant une période de 24 h en présence de cadmium, de plomb et de mélanges des deux. Les valeurs de la DE 50 % calculées à partir de ces données ont montré que l'action conjointe était 0,7 fois moins qu'additive lorsque le mélange de cadmium et de plomb était effectué à raison de 1:0,1 de leurs DE 50 % respectives, et approximativement 0,2 fois moins qu'additive avec un rapport correspondant de 1:11.

2.3.1.8 Nickel et mercure

Stratton et Corke (1979) ont mesuré la réponse en pourcentage d'*Anabaena inaequalis* à des mélanges de cadmium et de nickel; l'examen de leurs données - y compris celles concernant les toxiques testés isolément (tirées de leurs autres communications citées) pour calculer les concentrations correspondant à une réduction de 50 % de la réponse en comparaison avec des témoins - fait penser que l'action conjointe est plus qu'additive en ce qui concerne la croissance en 10 jours (1,2 fois), à moins que l'exposition ne soit pas simultanée, auquel cas l'effet peut être additif si l'exposition au mercure précède celle au nickel et moins qu'additif dans le cas inverse. L'action conjointe semble être moins qu'additive pour ce qui concerne la réduction de l'acétylène (jusqu'à 0,8 fois), et les résultats sont contradictoires pour ce qui est de la production de gaz carbonique.

2.3.2 Pesticides et autres substances

Mosser *et al.* (1974) ont observé une forte inhibition de la croissance d'une souche de la diatomée marine *Thalassiosira pseudonana* traitée simultanément avec 10 µg/l de BPC et 100 µg/l de DDE; la croissance de la diatomée n'a cependant été que légèrement réduite lorsqu'elle a été traitée avec une seule de ces substances aux mêmes concentrations, ce qui fait penser que l'action conjointe est plus qu'additive. En revanche, l'effet de la combinaison de BPC et de DDT s'est révélé être moins qu'additif; lorsque la diatomée a été traitée avec 50 µg/l de BPC, la croissance a été presque stoppée, mais l'adjonction simultanée de 500 µg/l de DDT l'a ramenée aux deux tiers à peu près de celle de cultures-témoins. L'addition de DDT 12 à 24 heures après l'inoculation avec le BPC a également levé l'inhibition causée par ce dernier. Le mécanisme impliqué semblait être une interaction intracellulaire plutôt qu'un processus physique du type co-précipitation, car il était réversible lors du retrait du pesticide. L'existence d'une action conjointe additive du DDT et du DDE a également été démontrée.

Walsh *et al.* (non publiés, mais cités dans Walsh, 1978) ont observé que l'herbicide 2,4-D inhibait la toxicité du nickel et de l'aluminium à l'égard des algues.

Tsay, Lee et Lynd (1976) ont démontré que les ions cuivre inhibaient l'effet toxique de 2 mg/l de paraquat (ion 1,1-diméthyl-4,4'-bipyridinium) sur *Chlorella pyrenoidosa*, tandis que l'ion cyanure le renforçait.

Des données récentes pour les algues vertes (*Chlamydomonas*) exposées à des mélanges d'arsenic et de parachlorobenzène (Christensen et Zielski, 1980) montrent que la toxicité (concentrations provoquant une réduction de 50 % de la croissance) est d'approximativement 0,8 fois la valeur escomptée en admettant des effets purement additifs des constituants.

2.3.3 Résumé

En comparaison avec les poissons et d'autres organismes aquatiques, on ne possède que très peu de données concernant l'action conjointe de toxiques sur les plantes. Pour les métaux lourds, les résultats varient selon l'espace testée, comme par exemple dans

le cas du zinc et du cadmium; mais même au sein d'une espèce telle qu'*Anabaena* pour laquelle il existe un volume considérable de données, les résultats varient de manière inconséquente selon le toxique testé et la proportion utilisée, et selon la réponse mesurée. Néanmoins, toutes les données se situent dans la fourchette de 0,2 à 2,3 fois la toxicité prévue conformément au modèle d'addition des concentrations avec une valeur médiane d'à peu près 0,7.

Pour les pesticides et d'autres substances, les données disponibles sont trop peu nombreuses pour permettre de dégager des conclusions quantitatives générales, mais l'action conjointe est plus qu'additive dans certains cas et moins qu'additive dans d'autres.

3. ETUDES EN MILIEU NATUREL

La présente section décrit des études effectuées en milieu naturel en vue de confirmer les conclusions tirées d'expériences de laboratoire relativement à l'additivité de la toxicité de poisons exerçant simultanément leur influence sur les poissons.

3.1 Cours d'eau recevant des eaux de gazomètre

Après que l'on ait reconnu qu'il était possible de prévoir en laboratoire la toxicité à l'égard du poisson des eaux ammoniacales provenant de fours à coke en faisant la somme des proportions des CL50 24-h (Σp CL50 24-h) de l'ammoniac et des phénols d'eau de gazomètre (Herbert, 1962), des recherches furent entreprises dans un cours d'eau ainsi pollué. Des lots de truite arc-en-ciel furent placés dans des cages installées dans le cours d'eau au-dessous du point de déversement et des échantillons d'eau furent prélevés toutes les deux heures aux fins d'analyse. Les valeurs de la Σp CL50 24-h pour les phénols d'eau de gazomètre et pour l'ammoniac non ionisé furent comparées avec les taux de mortalité observés chez les poissons; on admit que la prévision était correcte si la moitié d'un lot de poisson mourait lorsque la somme des p CL50 dépassait 1,0 pour un laps de temps quelconque au cours de la période d'exposition de 24 heures, ou bien si moins de la moitié du lot mourait et que la somme des CL50 ne dépassait pas 1,0. Quoique les résultats des observations de 40 journées distinctes aient montré que les prévisions faites sur cette base étaient correctes à 80 %, le modèle prévisionnel souffrait de lacunes considérables. La concentration de polluants présentait des fluctuations rapides et il y avait eu plusieurs jours où elle était très basse. L'examen des données montre que les CL50 24-h de l'ammoniac et des phénols d'eau de gazomètre pouvaient être réduites jusqu'à cinq fois sans influencer sur la précision des prévisions. Ces expériences en milieu naturel n'ont pas permis de confirmer les observations faites en laboratoire.

3.2 Cours d'eau recevant des effluents d'eaux usées contenant des déchets industriels

A la suite d'expériences de laboratoire sur la toxicité prévue et observée d'effluents d'eaux usées contenant des déchets industriels (Lloyd et Jordan, 1963, 1964) à l'égard du poisson, on entreprit une série d'expériences en milieu naturel consistant à exposer des truites arc-en-ciel à des eaux de rivière polluées, en les plaçant soit dans des nasses soit, si la teneur en oxygène dissous était trop faible, dans des aquariums aérés installés sur la berge. Des échantillons d'eau furent prélevés toutes les deux heures et des analyses des caractéristiques qualitatives labiles de l'eau furent effectuées immédiatement. Les prévisions de la toxicité furent obtenues en faisant la somme des proportions des CL50-seuils (Σps CL50) pour l'ammoniac, le phénol, le cuivre et le zinc qui avaient été déterminées dans les études antérieures (Herbert, Jordan, Lloyd, 1965) et le cyanure fut inclus ultérieurement (Brown, Shurben et Shaw, 1970). D'autres métaux furent recherchés par analyse, mais les concentrations trouvées furent jugées insignifiantes du point de vue de la toxicité aiguë. La série chronologique des Σps CL50 fut comparée avec les mortalités observées. Ces mortalités se produisirent généralement au cours de la période d'observation de trois jours et, étant donné que dans les eaux courantes dures étudiées, les CL50-seuils étaient proches des CL50 48-h, on admit que 50 % des poissons devraient mourir en 48 heures si la Σps CL50 dépassait l'unité au cours de cette période. Généralement, on constata que la toxicité calculée avait tendance à sous-estimer les mortalités effectivement observées et, pour quelques cours d'eau fortement pollués, la méthode prévisionnelle ne rendit compte que de 60 % seulement de la toxicité observée (Brown, Shurben et Shaw, 1970). Dans les cas où un cours d'eau contenait des concentrations élevées de

cuivre, qui aurait pu former des complexes avec des matières organiques solubles, Herbert, Jordan et Lloyd (1965) ont utilisé pour Cu une valeur de la CL50 48-h supérieure à celle déduite des expériences de laboratoire dans une eau non polluée, afin d'éviter une sur-estimation de la toxicité.

Ces expériences ont montré que pour les eaux de rivière qui étaient d'une toxicité aiguë pour la truite arc-en-ciel, la toxicité prévue était proche de celle observée, alors même que les concentrations de l'un quelconque des poisons auraient été insuffisantes à elles seules pour tuer le poisson. Les sous-estimations purent être expliquées par la présence probable de polluants non mesurés. Dans cette mesure, les études sur le terrain ont généralement confirmé les résultats des expériences de laboratoire.

Toutefois, des tentatives furent faites parallèlement pour extrapoler, à partir des données de laboratoire et de terrain sur la toxicité aiguë, une prévision des valeurs maximales de Eps CL50 ou de la CL50 48-h permettant encore la survie des populations naturelles de poissons, alors qu'elles sont cause de mortalité chez les truites arc-en-ciel captives. Par exemple, Herbert, Jordan et Lloyd (1965) ont estimé qu'il serait possible de conserver quelque type de pêcherie dans des eaux dont la toxicité serait maintenue à moins de 2/10 de la CL50-seuil, sous réserve que la teneur en oxygène dissous soit maintenue à un niveau satisfaisant. Edwards et Brown (1967) ont abordé d'une nouvelle manière cet aspect du problème et ils se sont efforcés de trouver les Eps CL50 limitantes au-dessus desquelles une pêcherie ne pourrait pas exister. Les concentrations de polluants présentes dans des échantillons d'eaux considérés isolément et provenant de 100 stations de la rivière Trent (Royaume-Uni) furent mesurées et les valeurs de Eps CL50 pour les poissons individuels furent mises en corrélation avec l'état des populations de poissons dans ces stations. La conclusion de ces auteurs fut que des populations de poissons autres que des salmonidés pourraient généralement exister là où la Eps CL50 pour la truite arc-en-ciel ne dépassait pas 0,3 à 0,4, à condition que la teneur en oxygène dissous soit supérieure à 50 % de l'indice de saturation de l'air et que la concentration de solides en suspension ne dépasse pas 60 à 100 mg/l. Cette valeur de 0,3 à 0,4 était analogue à celle obtenue en recalculant les données communiquées par Allan, Herbert et Alabaster (1958) pour la survie d'une pêcherie mixte d'espèces autres que des salmonidés dans une rivière contenant des effluents d'eaux usées (Herbert, Jordan et Lloyd, 1965).

Plus tard, Brown, Shurben et Shaw (1970) ont critiqué l'adoption de ces valeurs pour diverses raisons en rapport avec la tendance des prévisions fondées sur un nombre de polluants à sous-estimer la toxicité des eaux de rivière, et en rapport avec les résultats d'expériences à long terme montrant l'existence de taux de mortalité importants chez des truites arc-en-ciel exposées à des concentrations d'à peine 2/10 de la CL50 48-h, notamment de chrome et de cadmium. En outre, les populations de poissons observées sur les stations d'échantillonnage en milieu naturel avaient peut-être été en mesure d'entrer et sortir du bief pollué et n'avaient donc pas forcément été exposées d'une manière continue aux conditions toxiques.

A cette liste de sources d'erreur possibles au stade actuel on peut en ajouter plusieurs autres. Initialement, la sommation des fractions toxiques individuelles était fondée sur des CL50-seuils (Herbert, Jordan et Lloyd, 1965) qui, pour les principaux poisons et facteurs du milieu rencontrés dans les expériences en milieu naturel, étaient proches des CL50 48-h (Herbert, Jordan et Lloyd, 1965). Par la suite, on fit état des CL50 48-h dans la méthode de base pour le calcul de la toxicité de mélanges de poisons (Brown, 1968) en dépit du fait que certaines des valeurs données (par exemple, pour le cuivre et le zinc dans une eau douce) concernaient des périodes d'exposition plus longues. Ces données étaient encore déduites d'expériences de laboratoire avec la truite arc-en-ciel et l'applicabilité du modèle prévisionnel à des situations naturelles où il existait un certain nombre d'autres espèces de poissons moins sensibles n'était pas sérieusement mise en doute, surtout en raison du manque de données de base pour ces espèces (Brown, 1968). Enfin, lorsque l'on proposa pour Eps CL50 48-h des valeurs limites allant jusqu'à un maximum de 0,4, il ne fut pas précisé que les valeurs moyennes dans les cours d'eau seraient considérablement inférieures, et même probablement inférieures à 0,2.

Ce dernier aspect fut approfondi par Alabaster *et al.* (1972) qui étudièrent les distributions de fréquences annuelles de Eps CL50 48-h pour chacun d'un certain nombre de sites d'échantillonnage dans le bassin de la rivière Trent: ces distributions tendaient

à être log.-normales. Les données relatives à l'état des pêcheries en ces points de sondage indiquèrent que quelque sorte de population de poissons autres que des salmonidés était présente lorsque la médiane de Σp CL50 48-h (truite arc-en-ciel) était inférieure à 0,28, avec une valeur correspondante de percentile 95 d'environ 0,60. Cette limite supérieure était plus élevée que celles précédemment proposées; cela pouvait tenir, entre autres, au fait que sur les sites où la population de poisson était marginale, une proportion notable de la toxicité était imputable au cuivre, mais, quoique des travaux antérieurs aient permis de reconnaître que la présence de complexes organiques du cuivre réduisait la toxicité, il ne fut pas effectué d'ajustement analogue à celui utilisé par Herbert, Jordan et Lloyd (1965). On se rendit compte toutefois qu'en utilisant les CL50 48-h, on sous-estimait la contribution toxique du cadmium et du nickel à longue échéance, et que les valeurs concernant Σp CL50 (truite arc-en-ciel) seraient considérablement plus élevées pour les sites où il existait des pêcheries marginales. La validité scientifique de l'utilisation de données sur la truite arc-en-ciel dans un modèle servant à prévoir l'état d'autres pêcheries que celles de salmonidés fut mise en doute, mais l'applicabilité générale de cette approche fut défendue pour des raisons pragmatiques.

La même méthode fut appliquée à des données fournies par la Yorkshire Water Authority (Royaume-Uni) sur la qualité de l'eau de rivière en 14 points de sa zone de compétence pendant une période de six ans; les résultats furent analogues à ceux obtenus pour le bassin de la rivière Trent. Les données étaient trop peu nombreuses pour permettre de définir, dans la distribution des toxicités calculées, les limites exactes entre les eaux dépourvues de poisson et celles qui en contiennent, mais la Σp CL50 48-h (truite arc-en-ciel) limitante trouvée pour la rivière Trent permettait de distinguer nettement entre douze stations, parmi lesquelles il y en avait une où vivaient seulement le vairon et l'épinoche, du côté "dépeuplé" de la ligne de partage, ainsi qu'un autre cas marginal où la rivière avait été, pendant des périodes inconnues, peuplée ou dépeuplée (J.S. Alabaster et I.C. Hart, communication personnelle).

Solbé (1973) a analysé les données chimiques et les données sur les pêches concernant le Willow Brook (Royaume-Uni), qui est un cours d'eau pollué principalement par l'ammoniac et le zinc; il a constaté que le poisson était absent là où, sur une période de trois ans, la valeur médiane et la valeur de percentile 95 de Σp CL50 48-h (truite arc-en-ciel) était respectivement de 0,45 et 1,45. Des populations en bon état de poissons autres que des salmonidés existaient là où les valeurs correspondantes étaient inférieures à respectivement 0,25 et 0,9 et des truites brunes et truites arc-en-ciel d'introduction survivaient là où l'on trouvait des valeurs de 0,17 et 0,62.

3.3 Systèmes fluviaux-lacustres recevant des métaux lourds

La CECPI (1977) a rendu compte d'une étude analogue, mais avec échantillonnage mensuel, au cours de laquelle l'état des populations de salmonidés d'un système fluvio-lacustre norvégien a été mis en corrélation avec les concentrations de cuivre et de zinc présentes. Dans cette étude, les concentrations de métaux lourds (valeurs de percentile 95) étaient exprimées en proportions des critères correspondants proposés par la CECPI pour la qualité des eaux (synonymes de concentration sans effet observable, CSEO) pour la truite brune. Un certain nombre de facteurs ont empêché de démontrer dans cette étude si, pour assurer la qualité de l'eau nécessaire à l'existence de pêcheries, il faut que les CSEO des polluants individuels ne soient pas dépassées, ou s'il faut que la somme des p CSEO ne dépasse pas l'unité. Compte tenu de la complexation possible des ions cuivres avec des matières organiques solubles, les populations de salmonidés n'étaient pas affectées lorsque la Σp CSEO (percentile 95) était de 2,0 mais elles étaient absentes à 5,0. En termes de Σp CL50 48-h (d'après CECPI 1976, 1977), les valeurs correspondantes de percentile 95 sont de 0,28 et 0,79.

On a également constaté que le cuivre et le zinc étaient les principaux toxiques présents dans les rivières à truite (dureté de l'eau); environ 20 mg/l en CaCO_3 du bassin versant du Mawddach, au Pays de Galles (Royaume-Uni); là où la médiane annuelle et la valeur de percentile 95 de Σp CL50 48-h (truite arc-en-ciel) de ces deux poisons étaient, respectivement, d'approximativement 0,3 et 0,8, la biomasse de poisson était réduite et, là où les valeurs correspondantes étaient d'à peu près 0,5 et 1,0, le poisson était absent (Cremer et Wagner, communication personnelle). Le rapport de la p CL50 48-h du cuivre à celle du zinc variait dans l'espace et le temps, mais les valeurs médianes annuelles pour différentes stations allaient de 1:3 à 1:2.

Dans une étude analogue sur des lacs canadiens dans la région de Flin Flon, Van Loon et Beamish (1977) ont constaté que la population de poissons était légèrement réduite dans le lac Hamell (dureté totale: 40 mg/l en CaCO_3) où les concentrations moyennes de Zn et Cu dans des échantillons prélevés trois fois par mois atteignaient, respectivement, jusqu'à 300 $\mu\text{g/l}$ et 15 $\mu\text{g/l}$. Il n'y avait que de faibles différences saisonnières en ce qui concerne la teneur de l'eau en métaux lourds. Sur la base des données de la CECPI, le zinc et le cuivre présents représentaient, respectivement, 0,22 et 0,17 de la s CL50 pour les salmonidés, ce qui donnait une Σps CL50 de 0,39 et une Σp CSEO (percentile 95) correspondante de 3,1. Le lac Cliff, avec une eau d'une dureté analogue, contenait des concentrations de zinc et de cuivre allant jusqu'à 120 $\mu\text{g/l}$ et 11 $\mu\text{g/l}$, ce qui représentait une Σps CL50 de 0,21 et une Σp CSEO (percentile 95) de 1,4; ce lac contenait d'abondantes populations de poissons, y compris des corégonidés. Ces valeurs sont en accord avec celles obtenues dans l'étude norvégienne.

Par conséquent, il est possible que des concentrations de toxiques inférieures aux CSEO individuelles n'aient pas d'effet additif dans les mélanges; ou bien, étant donné que la pollution dans les trois zones étudiées remontait à un nombre considérable d'années, il se peut qu'il y ait eu une certaine acclimatation des populations de poissons ou une sélection génétique. Il n'y avait certainement aucune indication que le zinc et le cuivre aient une action conjointe plus qu'additive.

3.4 Etudes en cours

La méthode d'étude brièvement décrite ci-dessus est actuellement développée au Royaume-Uni; des modèles prévisionnels incorporant les Σp CL50 48-h et les Σp CSEO pour différents groupes d'espèces ichtyologiques sont utilisés pour établir la corrélation entre la qualité de l'eau dans des biefs contaminés et l'état des pêcheries sur les mêmes emplacements (J.S. Alabaster, R. Lloyd et J.F. de L.G. Solbé, communication personnelle). L'un des facteurs mis en évidence est le rôle important de la teneur en oxygène dissous, et il a dû être incorporé séparément dans le modèle.

3.5 Résumé

En résumé, on peut dire qu'il est possible de faire des prévisions de la toxicité fondées sur l'analyse chimique si les eaux polluées ont une toxicité létale aiguë pour le poisson, et qu'il peut exister quelque type de population de poissons là où la médiane de Σps CL50 (truite arc-en-ciel) est $<0,2$. On ne sait pas si cette condition est équivalente à une Σp CSEO $<1,0$ (c'est-à-dire qu'il y a sommation des fractions individuelles de la CSEO pour l'espèce présente) ou à une CSEO $<1,0$ pour chaque toxique individuel (c'est-à-dire qu'il n'y a pas sommation des fractions de la CSEO).

4. ABSORPTION DE TOXIQUES

4.1 Métaux lourds et autres substances

4.1.1 Cuivre et zinc

Wedemeyer (1986) a réussi à montrer que l'absorption de zinc 65 par des embryons de saumon argenté était inhibée par la présence de cuivre dissous à raison de 0 à 2,0 mg/l, mais facilitée à une concentration de Cu de 2,0 mg/l. Quoiqu'il ne donne pas d'autres informations sur les interactions entre ces deux toxiques, l'auteur indique que les différences observées pourraient être expliquées par une "synergie". Il a également montré que le vert de malachite, communément utilisé pour lutter contre les infections par des champignons, augmentait aussi la perméabilité au zinc, probablement en réduisant la fixation du zinc sur le chorion, notamment lorsque ce métal est utilisé à des concentrations supérieures à environ 1,0 mg/l.

4.1.2 Cuivre, cadmium et plomb

Westernhagen, Dethlefsen et Rosenthal (1979) ont étudié l'absorption du cuivre, du cadmium et du plomb par l'embryon de hareng (*Clupea harengus*). Cu et Cd favorisent tous deux l'absorption de Pb mais, lorsque les concentrations de cuivre dans l'eau sont faibles, la présence de plomb inhibe l'absorption du cadmium, tandis que la présence de cadmium accroît l'absorption du cuivre. A des concentrations de cuivre relativement élevées (0,075 à 0,133 mg/l), l'absorption de Cu est favorisée par la présence de plomb, mais inhibée par la présence de cadmium à une concentration donnée de celui-ci; des concentrations croissantes de cuivre ont également tendance à empêcher l'absorption du cadmium.

La présence de plomb à raison de 0,56 et de 4,44 mg/l favorise l'accumulation de cadmium, mais, à raison de 2,5 mg/l, elle l'inhibe.

Hewitt et Anderson (1979) ont montré qu'il se produisait une interaction entre le cuivre et le cadmium qui, lorsqu'ils sont présents ensemble dans le milieu ambiant, s'accumulent plus fortement dans les ouïes que lorsqu'ils sont présents isolément.

4.1.3 Zinc et cadmium

Des concentrations relativement faibles de cadmium inhibent l'absorption du zinc présent dans l'eau par le fondule, mais il n'a pas été observé d'inhibition de l'absorption de Cd en présence de faibles concentrations de Zn (Eisler et Gardner, 1973)

Des tests d'une durée de 100 jours, au cours desquels Spehar, Leonard et DeFoe (1978) ont exposé *Jordanella floridae* à des concentrations sublétales de mélanges de zinc et de cadmium, ont montré que l'absorption de l'un n'était pas influencée par la présence de l'autre. Ce fait est conforme aux observations faites par les auteurs sur la toxicité aiguë du mélange, laquelle est principalement imputable au zinc.

4.1.4 Zinc et DDT

Andryushchenko et Polikarpov (1974) ont étudié l'accumulation du Zn⁶⁵ présent dans l'eau de mer par l'algue *Ulva rigida*; ils ont constaté qu'en l'absence de DDT cette absorption était de 12 à 36 % supérieure à celle observée en présence de 1 mg/l de ce produit.

4.1.5 Cadmium et méthoxychlore

Nimmo et Hahner (1977) ont exposé des crevettes (*Penaeus duorarum*) à du cadmium et à du méthoxychlore, isolément et en combinaison, et ils ont montré que le cadmium, mais non le méthoxychlore, était accumulé par cet organisme et que le méthoxychlore semblait influencer les processus tissulaires d'accumulation et de perte de cadmium.

4.1.6 Cadmium et BPC

Lorsque l'eau contenait du BPC en même temps que du cadmium, l'accumulation de Cd par les crevettes (*Penaeus duorarum*) était analogue à celle observée en présence de Cd uniquement (Nimmo et Hahner, 1977).

4.1.7 Mercure et magnésium (et azothydrure et cyanure)

Fujita, Takabatake et Iwasaki (1976) ont étudié l'accumulation de mercure par la diatomée d'eau douce *Synedra ulna* et ils ont constaté que le taux d'absorption de Hg²⁰³ était accru par la présence de magnésium, à la concentration optimale de 0,1 mM Mg²⁺, dans la solution-tampon titrée utilisée pour cultiver cet organisme. Ils ont suggéré que ce phénomène était imputable à un effet du magnésium sur le métabolisme comportant des manifestations énergétiques et ils ont montré que l'azothydrure, ainsi que le cyanure (qui sont tous deux des inhibiteurs des enzymes respiratoires) de Mg à la concentration de 0,01 mM CN réduisaient de façon marquée l'absorption du mercure.

4.1.8 Plomb et xanthate

Borg, Karlsson et Lithner (1976) ont constaté que l'absorption du plomb par des alevins de truite dans une eau douce à 10°C augmentait en présence de concentrations accrues de xanthate et ils ont suggéré que cela pourrait expliquer l'augmentation de toxicité du plomb, en admettant que du xanthate de plomb se forme dans l'eau à proximité de l'ouïe comme composé intermédiaire; ils ont également suggéré que la présence de xanthate pourrait augmenter la solubilité du plomb dans la graisse. Ils ont passé en revue les effets analogues observés avec d'autres types de composés organiques du soufre tels que le dimercaptopropanol, certains dithiocarbamates et le méthylmercaptan, en combinaison avec des métaux tels que le cuivre et le mercure.

4.2 Pesticides

4.2.1 DDT, dieldrine et méthoxychlore

Macek *et al.* (1970) ont constaté une importante interaction entre le DDT et la dieldrine du point de vue de leur absorption dans les caecums pyloriques de la truite arc-en-ciel recevant ces produits dans son alimentation. La présence de dieldrine accroît le taux d'accumulation du DDT et, inversement, la présence de DDT réduit le taux d'accumulation de la dieldrine. La dieldrine réduit également l'élimination du DDT, quoique l'inverse ne se vérifie pas.

Mayer, Street et Neuhold (1970) ont mesuré l'accumulation du DDT, du méthoxychlore et de la dieldrine dans la graisse de la truite arc-en-ciel recevant ces produits dans son alimentation. Les résultats ont été complexes. La dieldrine accroît le taux d'emménagement du DDT, tandis que le méthoxychlore, isolément et en interaction avec la dieldrine, le réduit. Le DDT et le méthoxychlore réduisent le taux de stockage de la dieldrine, selon la dose de cette dernière, et ils réduisent également le taux de stockage du méthoxychlore. La dieldrine et le DDT entrent en interaction pour réduire le taux de stockage du méthoxychlore, selon le dosage de ce dernier. Pour expliquer certains de ces résultats, les auteurs suggèrent que le DDT et peut-être le méthoxychlore pourraient induire sélectivement l'intervention d'enzymes de métabolisation des produits pharmaceutiques dans le foie, et ils citent et examinent des observations probantes.

4.2.2 DDE et époxyde d'heptachlore

Veith, DeFoe et Bergstedt (1979) ont exposé le méné à grosse tête à des concentrations aqueuses sub-létales de DDE, d'heptachlore et d'un mélange des deux et ils ont constaté que les facteurs de concentration pour chacune de ces substances étaient analogues, que celles-ci soient présentes dans l'eau isolément ou en mélange.

4.2.3 Carbaryl associé au butylester et au dichloro-nitrosalicylanilide

Statham et Lech (1976) ont observé un effet léthal plus qu'additif pour la truite arc-en-ciel du carbaryl associé au 2,4-D butylester et au 2',5-dichloro-4'-nitrosalicylanilide. Ils ont conclu que l'augmentation de toxicité pouvait être causée par une absorption accrue des composés toxiques présents dans l'eau, mais ils n'ont pas effectué d'analyse des résidus pour confirmer cette explication.

4.2.4 Butoxyde de pipéronyle, aldrine, méthoxychlore et trifluraline

Reinbold et Metcalf (1976) ont constaté que la présence de butoxyde de pipéronyle augmentait considérablement l'accumulation par *Lepomis cyanellus* du méthoxychlore (15 fois), de l'aldrine (21 fois) et de la trifluraline (45 fois). Cet effet a été expliqué par une inhibition possible des oxydases à fonctions mixtes par le butoxyde de pipéronyle, laquelle empêcherait la détoxification.

4.3 Résumé

Les quelques données disponibles relativement à l'effet de la combinaison de toxiques sur leur absorption par les organismes aquatiques permettent seulement de dégager des conclusions provisoires.

Pour les métaux lourds, il y a des indications probantes que l'absorption du zinc, du plomb et du cadmium par les embryons de poisson est inhibée par de faibles concentrations de cuivre et accrue par de fortes concentrations de celui-ci. L'absorption du cadmium est semblablement influencée par le plomb mais, dans une étude, il n'a pas été constaté d'inhibition par les faibles concentrations du zinc. Ses observations faites sur le poisson montrent également que l'absorption du cuivre peut être accrue par la présence de cadmium et inversement. Le fait que, dans une étude sur l'absorption par *Jordanella floridae*, il n'ait pas été observé d'effets réciproques entre le zinc et le cadmium pourrait être imputable aux concentrations particulières qui avaient été choisies.

Il a été établi que des substances telles que le DDT, le méthoxychlore et le xanthate accroissent l'absorption des métaux lourds par les organismes aquatiques; par contre,

certaines substances, telles que le BPC, n'ont pas eu d'effet apparent, tandis que d'autres, telles que le magnésium, l'asothydruure et le cyanure, ont réduit l'absorption de ces métaux.

Pour ce qui est des pesticides, la dieldrine, le DDT ou le méthoxychlore, ou des combinaisons de deux quelconques de ces produits avaient généralement un effet inhibiteur sur l'accumulation par le poisson de n'importe lequel des autres présent dans l'alimentation, exception faite de l'effet du DDT sur l'accumulation de la dieldrine.

L'accumulation de combinaisons de toxiques peut être influencée par:

- (a) l'inhibition d'enzymes détoxifiants pouvant influencer l'absorption ou la perte de xénobiotiques;
- (b) l'action sur des surfaces biologiques, affectant la perméabilité des membranes à d'autres toxiques présents;
- (c) des effets physiologiques, tels que l'intensification de la circulation sanguine dans l'ouïe, entraînant une absorption accrue de toxiques; et
- (d) des facteurs extérieurs, tels que la formation de complexes (voir aussi Introduction).

Les renseignements disponibles ne permettent de déduire aucune règle générale en ce qui concerne l'absorption de toxiques en présence d'autres toxiques. Il n'existe aucune indication probante de l'existence d'une corrélation entre la toxicité et l'accumulation de combinaisons de toxiques, quoique plusieurs communications contiennent des spéculations sur cette question.

Cet aspect de la toxicité des mélanges exigerait des recherches très détaillées même pour arriver simplement à une compréhension superficielle des interactions en cause. Mais cela ne diminue en rien la nécessité de procéder à des études empiriques sur les facteurs (y compris les toxiques) qui influencent l'accumulation dans le poisson de substances susceptibles d'y atteindre des concentrations nocives pour la santé des consommateurs, notamment de l'homme.

5. RESUME ET CONCLUSIONS

Le choix du modèle le mieux adapté pour étudier les effets produits par des mélanges de toxiques sur les poissons et d'autres organismes est conditionné par le type de renseignements dont on a besoin. Pour la production de mélanges ayant une létalité maximum, par exemple pour la mise au point de pesticides, le modèle d'addition des réponses a été largement utilisé, tandis que le modèle d'addition des concentrations convient mieux lorsque l'on souhaite protéger des organismes d'eau douce en établissant des normes de qualité de l'eau. Pour cette raison, les données expérimentales passées en revue dans le présent rapport concernaient principalement les résultats de tests basés sur ce dernier modèle et on s'est particulièrement attaché à identifier l'ampleur des écarts par rapport à une corrélation de type strictement additif. Chaque fois que possible, les données brutes présentées d'après un modèle d'addition des réponses ont été réexaminées sur la base du modèle d'addition des concentrations.

Les conclusions tirées des données examinées sont discutées dans l'optique de l'établissement de critères de qualité de l'eau pour les poissons d'eau douce, relativement aux mélanges de toxiques. L'attention est appelée sur les besoins en matière de recherche.

5.1 Récapitulation des données

La plupart des données de laboratoire examinées concernaient des poissons d'eau douce. Pour ces espèces, la mesure dans laquelle les effets conjoints de toxiques diffèrent d'une action additive peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment: le type de poison et sa contribution relative à la toxicité du mélange, les caractéristiques qualitatives de l'eau (telles que la dureté) et leurs effets sur la spécification du toxique; les espèces soumises à épreuve, le stade du cycle biologique et l'acclimatation préalable au toxique, ainsi que le volume de la ration alimentaire dans les études sur la croissance; la réponse mesurée (par exemple à long terme ou à court terme, létale ou non létale) et l'ampleur (pourcentage) des réponses. Certaines recherches effectuées ont donné une

indication de l'importance relative de ces variables lorsque plusieurs toxiques exercent simultanément leur influence, mais il faudra entreprendre des études supplémentaires.

Pour les mélanges de toxiques communément trouvés dans les eaux d'égout et les déchets industriels (par exemple ammoniac, phénol, cyanure, cuivre, zinc, cadmium, nickel, chrome et mercure, utilisés à l'état chimiquement pur dans les épreuves de laboratoire), on a pu établir que la toxicité létale aiguë se situe entre 0,4 et 2,6 fois la valeur prévue en faisant la somme des proportions des unités toxiques respectives (f_i) des constituants, avec une valeur médiane de 0,95; 87 % des résultats se situent dans l'intervalle de 0,5 à 1,5 fois les valeurs prévues. Des données de laboratoire plus récentes sur la toxicité de mélanges complexes de substances organiques indiquent également que leur action conjointe est soit additive soit légèrement moins qu'additive.

Des résultats assez analogues ont été obtenus pour: (a) des effluents d'eaux usées, sur la base de la contribution prévue des toxiques dont on connaissait la présence; (b) des échantillons d'eau de rivière, dont la toxicité avait été accrue expérimentalement par adjonction de quantités connues d'ammoniac, de phénol, de cyanure, de cuivre et de zinc; et (c) plusieurs fluides de forage et une eau de gazomètre. La valeur médiane pour l'ensemble de ces résultats est de 0,85 fois la valeur prévue. Toutefois, pour certains mélanges de pesticides et d'autres substances, la toxicité létale aiguë a tendance à être quelque peu supérieure à la valeur prévue; la médiane est néanmoins d'à peu près 1,3 et d'autres données, plus récentes, tendent à confirmer une action conjointe additive.

La plupart des données déduites d'un effet léthal ont trait à des concentrations létales médianes (CL50) mais, dans une étude portant sur les effets de l'ammoniac et du cuivre sur la truite arc-en-ciel, l'action conjointe de ces deux toxiques, tout en étant additive en termes de CL50, s'est révélée 1,4 fois plus qu'additive pour ce qui est de la CL10. On en est encore réduit à des suppositions pour ce qui concerne l'importance pratique de cet effet et il faudra, si possible, entreprendre des recherches complémentaires.

La manière dont les concentrations toxiques relatives des produits chimiques présents affectent la toxicité de la combinaison à assez peu retenu l'attention, quoiqu'il ait été amplement démontré qu'elles peuvent jouer un rôle très important. En particulier, il a été démontré que si un constituant est présent à des concentrations inférieures à une certaine ps CL50, il est possible qu'il ne contribue nullement à l'effet toxique; il en est ainsi par exemple avec les mélanges d'ammoniac et de nitrate, ainsi que d'ammoniac, de phénol et de zinc. Certaines données suggèrent que la ps CL50 critique se situe entre 0,1 et 0,2 mais la majorité de celles examinées dans le présent rapport ne sont pas le produit d'expériences spécifiquement consacrées à cette question. Dans le cas du phénol, cependant, il semble à peu près établi que lorsque la p CL50 est supérieure à 0,3 environ, l'action conjointe avec d'autres toxiques est additive; elle devient moins qu'additive lorsque la p CL50 tombe au-dessous du chiffre et, aux valeurs inférieures à 0,1, il y a antagonisme.

On manque à la fois d'un modèle approprié et de techniques statistiques, et cela explique dans une certaine mesure pourquoi les conclusions dégagées de telles expériences portant sur des mélanges de substances de toxicité différente ne peuvent être que provisoires; il pourrait être utile d'utiliser l'indice de toxicité des mélanges pour les travaux futurs dans ce domaine. Des études plus récentes utilisant ce modèle ont confirmé que l'action conjointe de couples de toxiques réactifs peut aller de moins qu'additive à plus qu'additive; mais, si le mélange contient un plus grand nombre de substances équitoxiques (autrement dit, si les valeurs de f_i diminuent), les résultats deviennent plus cohérents et font généralement apparaître une action conjointe légèrement moins qu'additive. Dans ces conditions, il n'a pas été possible de déterminer un niveau "inoffensif" de f_i ; chacun des produits chimiques présents à des concentrations de 1/10 de la CL50 apporte encore une certaine contribution à la toxicité du mélange.

Les conclusions dégagées jusqu'à maintenant s'appliquent à des mélanges de substances courantes qui entrent en réaction lorsqu'elles agissent conjointement. Il existe aussi une large gamme de substances organiques qui, en gros, n'entrent pas en réaction lorsqu'elles exercent leurs effets toxiques et qui font partie de groupes ayant des modes d'action toxique très analogues. Ce caractère commun peut être mis en évidence par les QSRA basés sur les propriétés physico-chimiques de la molécule. Il a été démontré de

façon concluante que les mélanges de ces substances ont simplement une action convergente et qu'on peut leur appliquer le modèle d'addition des concentrations. Toutefois, contrairement à ce que l'on a pu conclure provisoirement pour les produits chimiques réactifs, les produits qui ont un QSRA commun et exercent simplement des effets analogues ont une action conjointe additive, même à des concentrations atteignant à peine 2/100 de la CL50.

On possède peu de données permettant de mettre en rapport la toxicité conjointe à court terme et la toxicité conjointe à long terme des constituants de mélanges. Toutefois, des études dont les résultats n'ont pas été publiés, ont permis de constater que, pour les mélanges de cadmium et de mercure, ainsi que de chrome et de nickel, la toxicité létale peut être additive à court terme, mais qu'elle est nettement plus qu'additive à plus longue échéance. Ces résultats ne sont pas confirmés par les données plus récentes. Ces études devront être élargies à d'autres mélanges, notamment ceux qui peuvent avoir un effet léthal au bout d'une longue période d'exposition. A part cet élément d'incertitude, rien n'indique que les mélanges de substances réactives courantes ou de substances non réactives aient une toxicité létale nettement plus qu'additive; pour les mélanges équitoxiques de plus de cinq substances, l'action conjointe est généralement un peu moins qu'additive. A toutes fins pratiques par conséquent, on peut écarter la possibilité de supra-addition ou de synergisme pour les mélanges complexes.

En revanche, les quelques travaux concernant les réponses sub-létales du poisson à des mélanges de toxiques ont indiqué que l'effet sur la croissance est uniformément moins additionnel que l'effet correspondant sur la survie; en outre, une étude a montré que l'action conjointe de toxiques sur la croissance du poisson et sur la production était moins qu'additive. Il se pourrait donc qu'à mesure que les concentrations de toxiques s'abaissent vers la limite d'effet nul (CSEO) leur potentiel d'addition se trouve également réduit. Toutefois, même si des observations récentes permettent de penser que les substances présentes à de telles concentrations peuvent encore contribuer à la toxicité de mélanges létaux, il est peu probable que les critères de qualité des eaux en ce qui concerne les toxiques courants doivent être abaissés de plus de 50 % pour tenir compte des interactions possibles avec d'autres toxiques présents. Pour ce qui est du comportement d'évitement présenté par les salmonidés en présence de mélanges de zinc et de cuivre, l'action conjointe de concentrations sub-létales de ces deux toxiques semble légèrement plus qu'additive.

On ne possède pas beaucoup de données permettant de comparer les effets d'une combinaison donnée de toxiques sur deux ou plusieurs espèces de poissons, et on ne possède aucun renseignement permettant d'effectuer la comparaison pour des conditions expérimentales identiques. Néanmoins, il n'existe aucune indication probante de l'existence de différences interspécifiques pour ce qui est de la réponse à plusieurs toxiques exerçant simultanément leur influence, et la plus grande différence observée concerne les mélanges de cyanure et de zinc, l'action conjointe de ces deux toxiques étant apparemment 0,4 fois moins qu'additive dans le cas de la perche soleil et 1,4 fois plus qu'additive dans celui du méné à grosse tête.

Les données disponibles pour les invertébrés aquatiques font généralement apparaître, de même que pour le poisson, une action conjointe additive des constituants habituels des eaux d'égout et des déchets industriels et une action conjointe plus qu'additive des pesticides. Il existe des données sur les plantes aquatiques qui indiquent une action conjointe généralement un peu moins qu'additive des métaux, mais l'on ne dispose que de résultats hétérogènes et non quantifiés pour ce qui est de l'effet des mélanges de pesticides.

Les études en milieu naturel ont montré que des prévisions de la toxicité aiguë peuvent être faites sur la base de l'analyse chimique dans le cas des eaux qui contiennent suffisamment de poisons courants pour être d'une toxicité létale aiguë pour le poisson; elles ont également montré qu'il peut exister quelque type de population de poissons dans des eaux moins polluées où la médiane de Σ ps CL50 (truite arc-en-ciel) est $<0,2$. On ne sait pas si cette condition est équivalente à une Σ p CSEO $<1,0$ (c'est-à-dire qu'il y a somme des fractions individuelles de la CSEO pour les espèces présentes), ou à une CSEO $<1,0$ pour chaque toxique individuel (c'est-à-dire qu'il n'y a pas somme des fractions de la CSEO).

On possède relativement peu de données en ce qui concerne l'effet de la présence simultanée de toxiques sur leur absorption par les organismes aquatiques. Toutefois,

dans les cas des métaux, il apparaît clairement que l'absorption de l'un peut être accrue ou réduite en fonction de la concentration de l'autre; en la présence d'autres substances, l'absorption peut augmenter ou diminuer ou rester inchangés, selon l'identité de celles-ci. Avec les pesticides, des essais d'alimentation ont montré que l'interaction entre la dieldrine, le DDT et le méthoxychlore est compliquée, mais que le plus souvent ces produits s'inhibent mutuellement. En général, l'effet de la présence simultanée de toxiques sur les réponses létales et sub-létales du poisson ne s'explique pas par des modifications de l'absorption des substances en cause.

5.2 Nouvelles recherches nécessaires

Jusqu'à aujourd'hui les recherches effectuées ont surtout intéressé les combinaisons de toxiques communément trouvées dans les eaux et pour lesquelles il importe d'établir des normes valides de qualité de l'eau aux fins de protéger la vie aquatique. L'évaluation des données suggère que, avec très peu d'exceptions possibles, il n'y a pas d'effets plus qu'additifs marqués, même lorsque l'on teste les réponses létales, et que normalement, l'action conjointe est de 0,5 fois moins à 2 fois plus qu'additive. En outre, certaines des données examinées ici permettent de conclure de manière générale que les concentrations de toxiques inférieures à la CSEO ne contribuent pas à la toxicité d'un mélange; autrement dit, il existe des "limites d'effet nul", aussi bien pour les produits isolés que pour les mélanges. Une estimation plus prudente est formulée dans Water Quality Criteria (USA Environmental Protection Agency 1972) où il est suggéré que les concentrations inférieures à 2/10 de la CSEO n'ajoutent pas à la toxicité d'un mélange; il s'agit là d'une appréciation générale, qui ne repose pas sur des résultats expérimentaux probants. Des recherches récentes ont montré que des concentrations très faibles de poisons dans des mélanges équitoxiques complexes peuvent contribuer à l'effet léthal du mélange et que, pour les catégories de substances organiques qui ont un QSAR commun et bien défini, il n'existe apparemment pas de concentration plus faible à laquelle les toxiques individuels n'expriment pas leur plein potentiel toxique.

Dans l'optique de la réglementation, les résultats examinés dans le présent rapport pourraient offrir une base suffisante pour formuler une hypothèse de travail; sinon, il sera nécessaire d'entreprendre des recherches complémentaires sur les points suivants:

- (a) effets de toxiques isolés et de mélanges de toxiques sur les processus biochimiques et physiologiques; interactions entre les toxiques, notamment aux sites récepteurs;
- (b) études sur des populations de poissons, effectuées en milieu naturel sur des emplacements où l'on trouve des mélanges de toxiques à des concentrations proches des CSEO;
- (c) études complémentaires sur le large éventail de substances organiques pouvant se trouver dans les cours d'eau et dont la présence simultanée peut accroître notablement la toxicité du milieu même lorsque les concentrations individuelles sont très faibles. L'action conjointe de différentes catégories de composés de ce type pourrait être un aspect important de ces recherches, et la détermination et l'utilisation des QSAR pourrait aider à l'interprétation des données obtenues;
- (d) détermination des concentrations de toxiques qui n'ajoutent pas à la toxicité d'autres substances présentes soit dans des mélanges équitoxiques soit dans des mélanges contenant un toxique dominant.

Dans tous les cas, les problèmes à résoudre sont considérables. L'une des principales difficultés que soulève l'application des techniques expérimentales existantes utilisant le modèle d'addition des concentrations à des mélanges contenant des toxiques à des doses inférieures à la CSEO, est liée au fait qu'il n'y a aucune réponse commune à tous les toxiques qui puisse être mesurée avec suffisamment de précision pour permettre de déceler des effets additifs aux faibles concentrations qu'il est nécessaire d'utiliser.

En l'absence d'une telle méthodologie, il faut trouver d'autres sources de renseignements. A l'heure actuelle, les connaissances sur la physiologie et la biochimie du poisson n'ont pas atteint le point où il serait possible de faire une prévision quantitative des effets de toxiques individuels. Même lorsque l'on sait comment une substance, agissant seule, affecte chacun des divers processus biochimiques et physiologiques, il

peut se révéler impossible de prévoir l'effet global sur une fonction particulière. Avec des mélanges de toxiques, le problème se complique encore davantage, même lorsque la corrélation entre la dose et la réponse a été bien décrite pour chacun des constituants (voir par ex. Veldestra, 1956). Ainsi, Lloyd et Swift (1976), qui ont examiné diverses réponses physiologiques et biochimiques de la truite arc-en-ciel à l'ammoniac et au phénol, isolément et en combinaison, ont estimé que l'on n'en savait pas encore assez pour expliquer leur action conjointe sur la survie, ou sur l'accumulation du phénol.

Les études sur le mécanisme des interactions physiologiques demandent du temps et de l'argent. En outre, dans ce domaine, la recherche devra trouver de nouvelles inspirations si l'on veut parvenir à une vue plus pénétrante de la question.

L'évaluation en milieu naturel des effets de mélanges de toxiques sur des populations de poisson sauvages ou captives pose une série différente de problèmes. L'une des principales difficultés à résoudre concerne le grand nombre d'analyses chimiques nécessaires pour quantifier toutes les variables susceptibles d'affecter la santé du poisson. Une étude détaillée de lacs contaminés pourrait être payante, car les concentrations de toxiques qu'ils contiennent sont moins sujettes à des fluctuations rapides, ce qui permet de réduire la fréquence de l'échantillonnage. Pour déterminer la corrélation entre la qualité de l'eau et la présence ou l'absence de poisson, il importe de mesurer la toxicité directement et de ne pas se fonder uniquement sur des prévisions; même lorsqu'une eau de rivière non diluée n'est pas toxique d'une façon démontrable, il peut être possible de faire une certaine estimation des CL50 fractionnelles de cette eau en effectuant au laboratoire plusieurs estimations distinctes basées sur l'adjonction de différents poisons en quantité suffisante pour rendre l'eau démontrablement toxique. Esvelt, Kaufman et Selleck (1973) ont également démontré comment on peut évaluer par extrapolation la toxicité (exprimée en fraction de la CL50) d'échantillons individuels (d'effluent) dans lesquels la mortalité est inférieure à 50 %, à la condition d'avoir testé un nombre suffisant d'échantillons provenant de la même source, mais ayant une toxicité plus élevée, quoiqu'il soit nécessaire d'admettre qu'il n'y a pas de différences marquées dans la composition en pourcentage des échantillons.

5.3 Critères provisoires de qualité des eaux

La question se pose de savoir si les critères provisoires de qualité des eaux qui ont été proposés par la CECPI pour des toxiques individuels (voir Alabaster et Lloyd, 1980) sont également applicables ou non à leurs mélanges. Le rapport initial sur les effets des combinaisons de toxiques concluait que: "Les données examinées...relativement à l'effet de mélanges de toxiques sur les poissons sembleraient corroborer les conclusions selon lesquelles les critères provisoires de qualité des eaux définis par la CECPI seraient applicables aux situations où il y a présence de plus d'un seul des toxiques en cause. En conséquence, l'établissement de normes plus rigoureuses pour les situations de ce type ne semblera guère se justifier". Cette conclusion se fondait sur le fait que les critères recommandés ne représentent que de petites fractions de la CL50 à long terme de ces toxiques: on jugeait donc peu probable que plusieurs toxiques présents dans un mélange à ces faibles concentrations aient une action conjointe additive.

Des données supplémentaires sur la toxicité des mélanges de produits chimiques pour la vie aquatique confirment que les cas de supra-addition ou de synergisme des produits chimiques susceptibles d'être présents dans les cours d'eau sont très rares et peut-être même inexistantes. Toutefois, les résultats récents tendent à étayer la conclusion selon laquelle des concentrations peu élevées, sub-létales, de composés organiques peuvent encore avoir un effet nocif lorsque ces produits sont présents dans un mélange. Par conséquent, il est prudent mais réaliste d'admettre que la toxicité de n'importe quel mélange de produits chimiques de ce type dans le milieu aquatique correspond approximativement à une action conjointe additive. Pour d'autres produits tels que ceux qui ont été examinés individuellement par la CECPI, on est maintenant moins sûr de l'absence d'action conjointe additive aux concentrations peu élevées (c'est-à-dire égales ou inférieures aux critères provisoires de qualité des eaux), et il serait prudent d'admettre l'existence d'un effet partiellement additif en attendant les résultats de nouvelles recherches.

6. REFERENCES

- Abram, F.S.H. et P. Wilson, The acute toxicity of CS to rainbow trout. Water Res., 13: 1979 631-5
- Abt, K., J. Grauwiler et H. Schön, Acute toxicity of drug combinations. A method for evaluating the interaction of the active components. Proc.Eur.Soc.Stud.Drug Toxicity, 13:192-5
- Adelman, I.R. et L.L. Smith, Jr., Fathead minnows (*Pimephales promelas*) and goldfish (*Carassius auratus*) as standard fish in bioassays and their reaction to potential reference toxicants. J.Fish.Res.Board Can., 33(2):209-14
- Alabaster, J.S., Survival of fish in 164 herbicides, insecticides, fungicides, wetting agents and miscellaneous substances. Int.Pest Control., 12(March/April issue): 1969 29-35
- Alabaster, J.S. et Lloyd (eds), Water quality criteria for freshwater fish. London, 1980 Bitterworths, 297 p.
- Alabaster, J.S., *et al.*, An approach to the problem of pollution and fisheries. Symp. Zool.Soc.Lond., 1972:87-114
- Alderdice, D.F. et R.C. Forrester, Some effects of salinity and temperature on early development and survival of the English sole (*Parophrys vetulus*). J.Fish.Res. Board Can., 25(3):495-521
- Allan, I.R.H., D.W.M. Herbert et J.S. Alabaster, A field and laboratory study of fish in a sewage effluent. Fish.Invest.Minist.Agric.Fish.Food G.B. (I Salm.Freshwat. Fish.), 6(2):76 p.
- Allen, L.A., N. Bleazard et A.B. Wheatland, Formation of cyanogen chloride during chlorination of certain liquids; toxicity of such liquids to fish. J.Hyg., 1948 46:184-93
- Anderson, P.D. et S. d'Apollonia, Aquatic animals. En Principles of ecotoxicology, 1978 edited by G.C. Butler. London, John Wiley and Sons, Section 3, Chapter 9 (SCOPE Report, 12)
- Anderson, P.D. et L.J. Weber, The toxicity to aquatic populations of mixtures containing certain heavy metals. En Proceedings of the International Conference on heavy metals in the environment, Canada, Octobre 27-31. Toronto, University of Toronto, Institute of Environmental Studies, pp. 933-53
- _____, Toxic responses as a quantitative function of body size. Toxicol.Appl. Pharmacol., 1975a 33:471-83
- _____, The multiple toxicity of certain heavy metals: additive actions and interactions. En Proceedings of the Workshop on toxicity to biota of metal forms in natural waters, edited by R.W. Andrew, P.V. Hodson and D.E. Konasewich. Windsor, Canada, International Joint Commission Research Advisory Board, pp. 263-82
- Anderson, P.D., H. Horovitch et N.L. Weinstein, Pollutant mixtures in the aquatic environment: A complex problem in toxic hazard assessment. Tech.Rep.Fish.Mar.Serv. Can., (862):100-14
- Anderson, P.D., *et al.*, The multiple toxicity of vanadium, nickel and phenol to fish. 1979 Prepared for the Alberta Oil Sands Environmental Research Programme by Department of Biology, Concordia University, AOSERP Report 79:109 p.
- Andryushchenko, V.V. et G.G. Polikarpov, Experimental study of uptake of Zn⁶⁵ and DDT by 1974 *Ulva rigida* from seawater polluted with both agents. Hydrobiol.J., 10(4):41-6

- Ariens, E.J., Adverse drug interactions. Interactions of drugs on the pharmacodynamic level. Proc.Bur.Soc.Stud.Drug Toxicity, 13:137-63
1972
- Ashford, J.R., General models for the joint action of mixtures of drugs. Biometrics,
1981 37:457-74
- Ashford, J.R. et J.M. Cobby, A system of models for the action of drugs applied singly or
1974 jointly to biological organisms. Biometrics, 30:11-31
- Ashford, J.R. et C.S. Smith, General models for quantal response to the joint action of a
1964 mixture of drugs. Biometrika, 51:413-28
- _____, An alternative system for the classification of mathematical models for
1965 quantal responses to mixtures of drugs in biological assay. Biometrics,
21:181-8
- Bahner, L.H. et D.R. Nimmo, Methods to assess effects of combinations of toxicants,
1975 salinity and temperatures on estuarine animals. En Trace substances in
environmental health, edited by D.D. Hemphill. Columbia, Missouri, University
of Missouri, pp. 169-77
- Bandt, H.J., Ober Versteärkte Schadwirkungen auf Fische, insbesondere uber erhönte
1946 Giftwirkung durch Kombination von Abwassergiften. Beitr.Wasser Chem., 1:15
- Bender, M.B., The toxicity of the hydrolysis and breakdown of malathion to the fathead
1969 minnow (*Pimephales promelas*, Rafinesque). Water Res., 3:571-82
- Benijts-Claus, C. et F. Benijts, The effect of low lead and zinc concentrations on the
1976 larval development of the mud-crab (*Rhithropanopeus harrisi* Gould). En
Sub-lethal effects to toxic chemicals on aquatic animals, edited by
J.H. Koeman. New York, Elsevier, pp. 43-52
- Bianucci, F. et P. Legnagni, Toxicity to *Alburnus alburnus* var. *alborella* of mixtures of
1973 hexavalent chromium and anionic detergent. Ig.Mod., 60:531-7
- Biesinger, K.E., R.W. Andrew et J.W. Arthur, Chronic toxicity of NTA (nitrilotri-acetate)
1974 and metal-NTA complexes to *Daphnia magna*. J.Fish.Res.Board Can., 31(4):486-90
- Bills, T.D. et L.L. Marking, Toxicity of 3-trifluoromethyl-4-nitrophenol (TFM),
1976 2',5-dichloro-4'nitrosalicylanilide (Bayer 73), and a 98:2 mixture to finger-
lings of seven fish species and to eggs and fry of coho salmon. Invest.Fish
Control USFWS, (69):9 p.
- Bliss, C.I., The toxicity of poisons applied jointly. Ann.Appl.Biol., 26:585-615
1939
- Borg, H., A.-M. Karlsson et G. Lithner, Inverkan av flotationsreagenset isopropylxantat
1976 på blyupptaget hos öring - resultat av laboratorieförsök (Effects of the
flotation agent isopropylxanthate on lead uptake in trout (*Salmo trutta*);
results of experimental studies). Statens Naturvårdsverk Undersöknings-
laboratoriet, SNV PM 754, May, 41 p.
- Broderius, S. et M. Kahl, Acute toxicity of organic chemical mixtures to the fathead
1985 minnow. Aquat.Toxicol., 6:307-22
- Broderius, S.J. et L.L. Smith, Lethal and sub-lethal effects of binary mixtures of
1979 cyanide and hexavalent chromium, zinc or ammonia to the fathead minnow
(*Pimephales promelas*) and rainbow trout (*Salmo gairdneri*). J.Fish.Res.Board
Can., 36(2):164-72
- Brown, C.C., The statistical analysis of dose-effect relationships. En Principles of
1978 ecotoxicology, edited by G.C. Butler. London, John Wiley and Sons, Chapter 6
(SCOPE Report, 12)

- Brown, V.M., The calculation of the acute toxicity of mixtures of poisons to rainbow trout. Water Res., 2:723-33
1968
- Brown, V.M. et R.A. Dalton, The acute lethal toxicity to rainbow trout of mixtures of copper, phenol, zinc and nickel. J.Fish Biol., 2:211-6
1970
- Brown, V.M., D.H.M. Jordan et B.A. Tiller, The acute toxicity to rainbow trout of fluctuating concentrations and mixtures of ammonia, phenol and zinc. J.Fish Biol., 1:1-9
1969
- Brown, V.M., V.V. Mitrovic et G.T.C. Stark, Effects of chronic exposure to zinc on toxicity of a mixture of detergent and zinc. Water Res., 2:255-63
1968
- Brown, V.M., D.G. Shurben et D. Shaw, Studies on water quality and the absence of fish from some polluted English streams. Water Res., 4:363-82
1970
- Bucksteeg, W., H. Thiele et K. Stoltzel, Die Beeinflussung von Fischen durch Giftstoffe aus Abwassern. Vom Wasser., 22:194-211
1955
- Buikema, A.L., Jr., C.L. See et J. Cairns, Jr., Rotifer sensitivity to combinations of inorganic water pollutants. OWRT Project A-071-VA VPI-VWRRRC-BULL 92, December
1977
- CECPI, Groupe de travail sur les systèmes de tests de toxicité, Rapport sur les tests sur les poissons. Doc.Tech.CECPI, (24):29 p. Publié aussi en anglais
1976
- _____, Groupe de travail sur les critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur le cuivre et les poissons d'eau douce. Doc.Tech.CECPI, (27):23 p. Publié aussi en anglais
1976a
- _____, Groupe de travail de la CECPI sur la surveillance biologique, Rapport sur l'effet de la pollution par le zinc et le cuivre sur les pêcheries de salmonidés dans un système fluvio-lacustre du centre de la Norvège. Doc.Tech.CECPI, (29):35 p. Publié aussi en anglais
1977
- Cairns, J. et A. Scheier, A comparison of the toxicity of some common industrial waste components tested individually and combined. Prog.Fish-Cult., 30:3-8
1968
- Calamari, D. et R. Marchetti, L'analisi tossicologica nel controllo delle acque: interazioni fra inquinanti. Ig.Mod., 63:455-71
1970
- _____, Applicazione di un modello per lo studio delle interazioni tra due sostanze in tossicologia ittica. N. Ann. Ig. Microbiol., 23:419-25
1972
- _____, The toxicity of mixtures of metals and surfactants to rainbow trout (*Salmo gairdneri* Rich.). Water Res., 7:1453-64
1973
- Cherkinsky, S.N., The theoretical basis for hygienic standardization of simultaneous pollution of watercourses with several harmful substances. Gig.Sanit., 22(8):3-9 (in Russian, English summary)
1957
- Christensen, E.R. et C-Y Chen, A general non-interactive multiple toxicity model including probit, logit and Weibull transformations. Biometrics
1986
- Christensen, E.R. et A.A. Zielski, Toxicity of arsenic and PCB to a green alga (*Chlamydomonas*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., 25:43-8
1980
- Cochran, W.G. et G.M. Cox, Experimental designs. New York, Wiley and Sons, 2nd ed.
1957
- Cooper, V.A. et J.F. de L.G. Solbé, Reducing the toxicity of cadmium sulphate to rainbow trout (*Salmo gairdneri*) by preliminary exposure of fish to zinc sulphate, with and without intermittent exposure to cadmium. A progress report. Water Res. Cent. ILR., (750):8 p.
1978

- Das, M.N. et G.A. Kulkarni, Incomplete block designs for bioassays. Biometrics, 1966 22:706-29
- Dawson, V.K. et L.L. Marking, Toxicity of mixtures of quinaldine sulfate and MS-222 to 1973 fish. Invest.Fish Control USFWS, (53):11 p.
- Dawson, V.K., K.B. Cumming et P.A. Gilderhus, Efficacy of 3-trifluoromethyl-4-nitrophenol 1977 (TFM), 2',5-dichloro-4'nitrosalicylanilide (Bayer 73), and a 98.2 mixture as lampricides in laboratory studies. Invest.Fish Control USFWS, (77):11 p.
- Dethlefsen, V., The influence of DDT and DDE on the embryogenesis and the mortality of 1977 larvae of cod (*Gadus morhua* L.). Meeresforschung, 25:115-48
- Devlaminck, F., Etude de mélanges de toxiques, appliquée à l'évaluation de la nocivité, 1960 à l'égard du poisson, des effluents de cokeries. Liège, Centre Belge pour l'Etude et Documentation des Eaux
- Diem, K. et C. Lentner (eds), Wissenschaftliche Tabellen, 7th edition. Basel, CIBA- 1968 Geigy
- Doudoroff, P., Some recent developments in the study of toxic industrial wastes. Proc. 1952 Pac.N.W.Ind.Waster Conf., 4:21-5
- Doudoroff, P., G. Leduc et C.R. Schneider, Acute toxicity to fish of solutions containing 1966 complex metal cyanides, in relation to concentrations of molecular hydrocyanic acid. Trans.Am.Fish.Soc., 95:6-22
- Dugan, P.R., Influence of chronic exposure to anionic detergents on toxicity of pesticides 1967 to goldfish. J.Water Pollut.Control Fed., 39:63-71
- Eaton, J.G., Chronic toxicity of a copper, cadmium and zinc mixture to the fathead minnow 1973 (*Pimephales promelas* Rafinesque). Water Res., 7:1723-36
- Edwards, R.W. et V.M. Brown, Pollution and fisheries: a progress report. Water Pollut. 1967 Control, 66:63-78
- Eisler, R. et G.R. Gardner, Acute toxicology to an estuarine teleost of mixtures of 1973 cadmium, copper and zinc salts. J.Fish Biol., 5:131-42
- Esvelt, L.A., W.J. Kaufman et R.E. Selleck, Toxicity assessment of treated municipal 1973 wastewaters. J.Water Pollut.Control Fed., 45:1558-72
- Fabacher, D.L. et H. Chambers, Resistance to herbicides in insecticide-resistant mosquito- 1974 fish (*Gambusia affinis*). Environ.Lett., 7:15-20
- Fabacher, D.L., J.D. Davis et D.A. Fabacher, Apparent potentiation of cotton defoliant 1976 DEF by methyl parathion in mosquitofish. Bull.Environ.Contam.Toxicol., 16:716-8
- Fedeli, L., *et al.*, Quantitative evaluation of joint drug action. Proc.Eur.Soc.Stud.Drug 1972 Toxicity, 13:231-45
- Ferguson, D.E. et C.R. Bringham, The effects of combinations of insecticides on suscep- 1966 tible and resistant mosquitofish. Bull.Environ.Contam.Toxicol., 1:97-103
- Finney, D.J., Statistical methods in biological assays. London, Griffin, 2nd ed. 1964
- _____, Probit analysis. Cambridge University Press, 318 p. 3rd ed. 1971
- Fitzgerald, G.P., Factors affecting the toxicity of copper to algae and fish. Paper 1963 presented to the Division of Water and Waste Chemistry, American Chemical Society, ACS National Meeting, September 8-13

- Freeman, L. et I. Fowler, Toxicity of combinations of certain inorganic compounds to
1953 *Daphnia magna* Straus. Ind.Wastes, 25:1191-5
- Friendland, S.A. et M.N. Rubleva, The problem of hygienic standards for waters simulta-
1958 neously polluted with several harmful substances. Gig.Sanit., 23:12-6 (in
Russian, English summary)
- Fujita, M., E. Takabatake et K. Iwasaki, Effects of light, magnesium and cyanide on
1976 accumulation of mercury by a freshwater diatom, *Synedra*. Bull.Environ.Contam.
Toxicol., 16:164-72
- Gaddum, J.M., Bioassays and mathematics. Pharmacol.Rev., 5:87-134
1953
- Gallimore, B. et P.D. Anderson, Life cycle patterns in lethal tolerance of fish exposed
1979 cadmium, zinc and their mixtures. Pharmacology, 21(3):250 (abstr.)
- Gehrs, C.W., *et al.*, Effects of stable chlorine-containing organics on aquatic environ-
1974 ments. Nature, Lond. 249:675-6
- Gray, J.S. et R.J. Ventilla, Growth rates of sediment-living marine protozoan as a toxic-
1973 ity indicator for heavy metals. Ambio, 2:118-21
- Heisinger, J.F., C.D. Hansen et J.H. Kim, Effect of selenium dioxide on the accumulation
1979 and acute toxicity of mercuric chloride in goldfish. Arch.Environ.Contam.
Tóxicol., 8:279-83
- Hendricks, A.C., Response of *Selenastrum capricornutum* to zinc sulfides. J.Water Pollut.
1978 Control Fed., 50:163-8
- Herbert, D.W.M., The toxicity to rainbow trout of spent still liquors from the distilla-
1962 tion of coal. Ann.Appl.Biol., 50:755-77
- Herbert, D.W.M. et D.G. Shurben, The toxicity to fish of mixtures of poisons. 1. Salts
1964 of ammonia and zinc. Ann.Appl.Biol., 53:33-41
- Herbert, D.W.M. et J.M. Vandyke, The toxicity to fish of mixtures of poisons. 2. Copper-
1964 ammonia and zinc-phenol mixtures. Ann.Appl.Biol., 53:415-21
- Herbert, D.W.M., D.H.M. Jordan et R. Lloyd, A study of some fishless rivers in the indus-
1965 trial Midlands. J.Inst.Sewage Purif., 1965:569-82
- Herbes, S.E. et J.J. Beauchamp, Toxic interaction of mixtures of two coal conversion
1977 effluent components (resorcinol and 6-methyl-quinoline) to *Daphnia magna*.
Bull.Environ.Contam.Toxicol., 17:25-32
- Hermens, J. et P. Leeuwangh, Joint toxicity of mixtures of 8 and 24 chemicals to the guppy
1982 (*Poecilia reticulata*). Ecotoxicol.Environ.Safety., 6:302-10
- Hermens, J., P. Leeuwangh et A. Musch, Quantitative structure-activity relationships and
1984 mixture toxicity studies of chloro- and alkylanilines at an acute lethal
toxicity level to the guppy (*Poecilia reticulata*). Ecotoxicol.Environ.Safety.,
8:388-94
- _____, Joint toxicity of groups of organic aquatic pollutants to the guppy
1985 (*Poecilia reticulata*). Ecotoxicol.Environ.Safety., 9:321-6
- Hermens, J., *et al.*, Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies
1984 of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: acute lethal and sub-
lethal toxicity to *Daphnia magna*. Aquat.Toxicol., 5:143-54
- _____, Joint effects of a mixture of 14 chemicals on mortality and inhibition of
1984a reproduction of *Daphnia magna*. Aquat.Toxicol., 5:315-22

- Hermens, J., *et al.*, Quantitative structure-activity relationships and mixture toxicity of organic chemicals to *Photobacterium phosphoreum*: the Microtox test. 1985 Ecotoxicol.Environ.Safety, 9:17-25
- _____, Quantitative structure-activity relationships and mixture toxicity studies of alcohols and chlorohydrocarbons: effects on growth of *Daphnia magna*. 1985a Aquat.Toxicol., 6:209-17
- Hewitt, L.A. et P.D. Anderson, Aspects of supra-additive interactions between cadmium and copper in fish exposed to lethal mixtures. 1979 Pharmacology, 21(3):210 (abstr.)
- Hewlett, P.S. et R.L. Plackett, Statistical aspects of the independent joint action of poisons, particularly insecticides. II. Examination of data for agreement with the hypothesis. 1950 Ann.Appl.Biol., 38:527
- _____, A unified theory for quantal responses to mixtures of drugs: non-interactive action. 1959 Biometrics, 15:591-610
- _____, A unified theory for quantal responses to mixtures of drugs: competitive action. 1964 Biometrics, 20:566
- _____, An introduction to the interpretation of quantal responses in biology. 1979 London, Edward Arnold, 82 p.
- Hodson, P.C., *et al.*, Statistical considerations in planning aquatic bioassays. 1977 Environ.Prot.Serv.Tech.Rep.Can., (EPS-5-AR-77-1):15-31
- Howell, J.H., *et al.*, Synergism of 5,2'-dichloro-4-nitrosalicylanilide and 3-trifluoromethyl-4-nitrophenol in a selective lampricide. 1964 Tech.Rep.Great Lakes Fish.Comm., No.(8):21 p.
- Howland, R.M., Interaction of antimycin A and rotenone in fish bioassays. 1969 Prog.Fish-Cult., 31(1):33-4
- Huckabee, J.W. et N.A. Griffith, Toxicity of mercury and selenium to the eggs of carp (*Cyprinus carpio*). 1974 Trans.Am.Fish.Soc., 103(4):822-5
- Hutchinson, T.C., Comparative studies of the toxicity of heavy metals to phytoplankton and their synergistic interactions. 1973 Water Pollut.Res.Can., 8:68-90
- Hutchinson, T.C. et H. Czyrska, Cadmium and zinc toxicity and synergism to aquatic plants. 1973 Water Pollut.Res.Can., 7:59-65
- Istituto di Ricerca sulle Acque (Institut italien de recherche sur les eaux), Rapporto sulle attività dell'Istituto nel biennio, 1973-74. 1975 Quad.Ist.Ric.Acque Roma, (26)
- Jelley, R.L., Chlorination effects on organic constituents in effluents from domestic sanitary sewage treatment plants. 1973 Publ.Oak Ridge Natl.Lab., (ORNL-RM-4290)
- Jenkins, C.R., A study of some toxic components in oil refinery effluents. Ph.D. Thesis submitted to Oklahoma State University. Stillwater, Oklahoma, USA, 1964 73 p.
- Katz, B.M. et G.M. Cohen, Toxicities of "excessively" chlorinated organic compounds. 1976 Bull.Environ.Contam.Toxicol., 15(6):611-7
- Kawatski, J.A., Acute toxicities of antimycin A, Bayer 73 and TRM to the ostracod *Cyrtetta kawatai*. 1973 Trans.Am.Fish.Soc., 102:829-31
- Kempthorne, O., The design and analysis of experiments. New York, J. Wiley and Sons 1952
- Kim, J.H., B. Birks et J.F. Heisinger, Protective action of selenium against mercury in northern creek chubs. 1977 Bull.Environ.Contam.Toxicol., 17:132-6

- Koenig, C.C., The effects of DDT and Mirex alone and in combinations on the reproduction of a salt marsh cyprinodont fish (*Adinia xenica*). En Physiological responses of marine biota to pollutants, edited by F.J. Vernberg *et al.* New York, Academic Press, pp. 357-76
1977
- Konemann, H., Fish toxicity tests with mixtures of more than two chemicals: a proposal for a quantitative approach and experimental results. Toxicol., 19:229-38
1981
- _____, Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1: relationship for 50 industrial pollutants. Toxicol., 19:209-21
1981a
- Krieger, R.I. et P.W. Lee, Inhibition of *in vivo* and *in vitro* exoxidation of aldrin and potentiation of toxicity of various insecticide chemicals by diquat in two species of fish. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 1:112
1973
- Laborey, F. et J. Lavollay, Sur la toxicité exercée par Zn^{++} et Cd^{++} dans la croissance d'*Aspergillus niger*, l'antagonisme de ces ions et l'interaction Mg^{++} , Zn^{++} , Cd^{++} . C.R. Hebd. Séances Acad. Sci. Paris (Sér. D. Sci. Nat.), 24:2937-40
1967
- LaRoche, G., *et al.*, Analysis of toxic response in marine poikilotherms. En Bioassay techniques and environmental chemistry, edited by G.E. Glass. Ann Arbor, Mich., Ann Arbor Science Publishers Inc., pp. 199-216
1973
- Leach, J.M. et A.N. Thakore, Isolation and identification of constituents toxic to juvenile rainbow trout (*Salmo gairdneri*) in caustic extraction effluents from kraft pulp mill bleach plants. J. Fish. Res. Board Can., 32(8):1249-57
1975
- _____, Compounds toxic to fish in pulp mill waste streams. Prog. Wat. Tech., 2:787-98
1977
- Leteux, F. et F.P. Mayer, Mixtures of malachite green and formalin for controlling Ichthyophthirius and other protozoan parasites of fish. Prog. Fish-Cult., 34(1):21-6
1972
- Lewis, M., Acute toxicity of copper, zinc and manganese in single and mixed salt solutions to juvenile longfin dace, *Agosia chrysogaster*. J. Fish Biol., 13:695-700
1978
- Lichtenstein, E.P., T.T. Liang et B.N. Anderegg, Synergism of insecticides by herbicides. Science, Wash., 181:847-9
1973
- Lichtenstein, E.P., *et al.*, Insecticidal and synergistic components isolated from dill plants. J. Agric. Food Chem., 22:658-64
1974
- Lipnick, R.L. et W.J. Dunn, A MLAB study of aquatic structure-toxicity relationships. En Quantitative Approaches to Drug Design, edited by J.C. Dearden. Proceedings of the Fourth European Symposium on Chemical Structure-biological Activity: Quantitative Approaches, Bath (UK), September 6-9, 1982. Amsterdam, Elsevier, pp. 265-6
1983
- Litchfield, J.F. et F. Wilcoxon, A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharm. Exp. Therap., 96:99
1949
- Lloyd, R., Toxicity of zinc sulphate to rainbow trout. Ann. Appl. Biol., 48(1):84-94
1960
- _____, The toxicity of mixtures of zinc and copper sulphates to rainbow trout (*Salmo gairdneri* Richardson). Ann. Appl. Biol., 49:535-8
1961
- Lloyd, R. et D.H.M. Jordan, Predicted and observed toxicities of several sewage effluents to rainbow trout. J. Proc. Inst. Sewage Purif., 1963:167-73
1963
- _____, Predicted and observed toxicities of several sewage effluents to rainbow trout: a further study. J. Proc. Inst. Sewage Purif., 1964:163-6
1964

- Lloyd, R. et D.J. Swift, Some physiological responses by freshwater fish to low dissolved oxygen, high carbon dioxide, ammonia and phenol with special reference to water balance. En Effects of pollutants on aquatic organisms, edited by A.P.M. Lockwood. Cambridge, Cambridge Union Press, pp. 47-69
1976
- Loewe, S., The problem of synergism and antagonism of combined drugs. Arzneimitt.-Forsch., 3:285-90
1953
- Ludke, J.L., J.R. Gibson et G. Lusk, Mixed-function oxidase activity in freshwater fishes. Aldrin epoxidation and parathion activation. Toxicol.Appl.Pharmacol., 21
1972
- Macek, K.J., Acute toxicity of pesticide mixtures to bluegills. Bull.EnvIRON.Contam.Toxicol., 14:648-52
1975
- Macek, K.J., *et al.*, The uptake, distribution and elimination of dietary ¹⁴C-DDT and ¹⁴C-dieldrin in rainbow trout. Trans.Am.Fish.Soc., 99(4):689-95
1970
- Marking, L.L., Toxicity of rhodamine B and fluorescein sodium to fish and their compatibility with antimycin A. Prog.Fish-Cult., 31(3):139-42
1969
- _____, Method for assessing additive toxicity of chemical mixtures. En Aquatic toxicology and hazard evaluation, edited by F.W. Mayer and Hamelink. Philadelphia, American Society for Testing and Materials, STP634
1977
- Marking, L.L. et V.K. Dawson, Method for assessment of toxicity or efficacy of mixtures of chemicals. Invest.Fish Control, USFWS, (67):1-8
1975
- Marking, L.L. et W.L. Mauck, Toxicity of paired mixtures of candidate forest insecticides to rainbow trout. Bull.EnvIRON.Contam.Toxicol., 13:518-23
1975
- Marubini, E. et L. Bonanomi, Quantitative evaluation of toxicity tests carried out on mixtures of drugs. Proc.Eur.Soc.Stud.Drug Toxicity, 11:113-21
1970
- Mayer, F.L., Jr., J.C. Street et J.M. Neuhold, Organo-chlorine insecticide interactions affecting residue storage in rainbow trout. Bull.EnvIRON.Contam.Toxicol., 5:300-10
1970
- _____, DDT intoxication in rainbow trout as affected by dieldrin. Toxicol.Appl.Pharmacol., 22:347-54
1972
- Morse, P.M., Some comments on the assessment of joint action in herbicide mixtures. Weed Sci., 26:58-71
1978
- Mosser, J.L., *et al.*, Interactions of PCBs, DDT and DDE in a marine diatom. Bull.EnvIRON.Contam.Toxicol., 12:665-8
1974
- Muska, C.C. et L.J. Weber, An approach for studying the effects of mixtures of toxicants. Proc.West.Pharmacol.Soc., 20:427-30
1977
- Negilski, D.S. et G.E. Davis, Individual and combined effects of cyanide, pentachlorophenol and zinc on juvenile chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) (Walbaum) and invertebrates in model stream communities. Tech.Pap.Ore.Agric.Exp.Stn., (4238):21 p
1974
- Nimmo, W.R. et L.W. Hahner, Metals, pesticides and PCBs: Toxicities to shrimp singly and in combination. En Estuarine proceedings Vol. 1. Uses, stresses and adaptation to the estuary, edited by M. Wiley. New York, Academic Press, pp. 523-32
1977
- Pietiläinen, K., Synergistic and antagonistic effects of lead and cadmium on aquatic primary production. En Proceedings of the International Conference on heavy metals in the environment, Canada, October 27-31. Toronto, University of Toronto, Institute of Environmental Studies, pp. 861-74
1975
- Plackett, R.L. et P.S. Hewlett, Statistical aspects of the independent joint action of poisons, particularly insecticides. 1. The toxicity of a mixture of poisons. Ann.Appl.Biol., 35:347-58
1948

- Plackett, R.L. et P.S. Hewlett, Quantal responses to mixtures of poisons. J.R.Statist. Soc., 14:141-63
1952
- _____, A unified theory for quantal responses to mixtures of drugs: the fitting to data of certain models for two non-interactive drugs with complete positive correlation of tolerances. Biometrics, 19:517
1963
- _____, A comparison of two approaches to the construction of models for quantal responses to mixtures of drugs. Biometrics, 23:27
1967
- Puri, P.S. et J. Senturia, On the mathematical theory of quantal responses assay. Proc. Berkeley Symp.Math.Stat.Probab., 6(4):231-47
1972
- Reinbold, K.A. et R.L. Metcalf, Effects of the synergist piperonyl butoxide on metabolism of pesticides in green sunfish. Pest.Biochem.Phys., 5:401-12
1976
- Roales, R.R. et A. Perlmutter, Toxicity of zinc and cygon, applied singly and jointly to zebrafish embryos. Bull.Environ.Contam.Toxicol., 12:475-80
1974
- _____, Toxicity of methylmercury and copper, applied singly and jointly to the blue gourami (*Trichogaster trichopterus*). Bull.Environ.Contam.Toxicol., 12:633-9
1974a
- _____, Effects of sub-lethal doses of methylmercury and copper, applied singly and jointly, on immune response of blue gourami (*Trichogaster trichopterus*) to viral and bacterial antigens. Arch.Environ.Contam.Toxicol., 5:325-31
1977
- Rubin, A.J. et G.A. Elmaragy, Studies on the toxicity of ammonia, nitrate and their mixtures to guppy fry. Water Res., 11:927-35
1977
- Say, P.J., Microbial ecology of high zinc level streams. Ph.D. Thesis, University of Durham, 295 p.
1977
- Schaut, G.G., Fish catastrophes during droughts. J.Am.Water Works Assoc., 31:771-822
1939
- Servizi, J.A., D.W. Martens et R.W. Gordon, Acute toxicity at Annacis Island Primary sewage treatment plant. Prog.Rep.Int.Pac.Salmon Fish.Comm., (38):12 p.
1978
- Sjöquist, F. et B. Alexanderson, Drug interaction. A critical look at their documentation and clinical importance. Proc.Eur.Soc.Stud.Drug Toxicity, 13:167-79
1972
- Smith, L.L., *et al.*, Acute and chronic toxicity of HCN to fish and invertebrates. Washington, D.C., US Environmental Protection Agency (EPA-600/3-79-009):115 p.
1979
- Solbé, J.F. de L.G., The relation between water quality and the status of fish populations in Willow Brook. Water Treat.Exam., 22:41-61
1973
- Solon, J.M. et J.M. Nair, The effect of a sub-lethal concentration of LAS on the acute toxicity of various phosphate pesticides to fathead minnow (*Pimephales promelas* Rafinesque). Bull.Environ.Contam.Toxicol., 5:408-13
1970
- Solon, J.M., J.L. Lincer et J.M. Nair, The effect of sub-lethal concentration of LAS on the acute toxicity of various insecticides to fathead minnow. Water Res., 3:767-75
1969
- Southgate, B.A., The toxicity of mixtures of poisons. Q.J.Pharmacol., 5:639-48
1932
- Spehar, R.L., E.N. Leonard et D.L. DeFoe, Chronic effects of cadmium and zinc mixtures on flagfish (*Jordanella floridae*). Trans.Am.Fish.Soc., 107(2):354-60
1978
- Sprague, J.B., Lethal concentrations of copper and zinc for young Atlantic salmon. J.Fish.Res.Board Can., 21(1):17-26
1964

- Sprague, J.B., Measurement of pollutant toxicity to fish. 2. Utilizing and applying
1970 bioassay results. Water Res., 4:3-22
- Sprague, J.B. et W.J. Logan, Separate and joint toxicity to rainbow trout of substances
1979 used in drilling fluids for oil exploration. Environ.Pollut., 19(4):269-82
- Sprague, J.B. et B.A. Ramsay, Lethal levels of mixed copper-zinc solutions for juvenile
1965 salmon. J.Fish.Res.Board Can., 22(2):425-32
- Sprague, J.B., P.F. Elson et R.L. Saunders. Sub-lethal copper-zinc pollution in a salmon
1965 river - a field and laboratory study. Int.J.Air Water Pollut., 9:531-43
- Statham, C.N., Synergism of the acute toxic effects of 3,4-D butyl ester, dieldrin,
1975 rotenone and pentachlorophenol in rainbow trout by carbaryl. Toxicol.Appl.
Pharmacol., 33:188
- _____, Potentiation of the acute toxicity of several pesticides and herbicides in
1975a trout by carbaryl. Toxicol.Appl.Pharmacol., 34:83-77
- Statham, C.N. et J.J. Lech, Studies on the mechanism of potentiation of the acute
1976 toxicity of 2,4-D N-butyl ester and 2', 5-dichloro-4'nitrosalicylanic acid in
rainbow trout by carbaryl. Toxicol.Appl.Pharmacol., 36:281-96
- Stratton, G.W. et C.T. Corke, The effect of mercuric, cadmium and nickel ion combinations
1979 on a blue-green alga. Chemosphere, 8(10):731-40
- Street, J.C., F.L. Mayer et D.J. Wagstaff, Ecological significance of pesticide inter-
1970 actions. En Pesticides Symposia, edited by W.B. Deichman. Halos, Miami
- Sun, L.T. et M.L. Gorman, The toxicity of fish of herbicides recommended for weed control
1973 in the Rewa. Fiji Agric.J., 35:31-3
- Thompson, K.W., A.C. Hendricks et J. Cairns, Acute toxicity of zinc and copper singly and
1980 in combination to the bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull.Environ.Contam.
Toxicol., 25:122-9
- Tsai, C. et J.A. McKee, Acute toxicity to goldfish of mixtures of chloramine, copper and
1980 linear alkylate sulfonate. Trans.Am.Fish.Soc., 109:132-41
- Tsay, S.-F., J.-M. Lee et J.Q. Lynd, The interactions of Cu^{++} and Cn^{-} with paraquat
1976 phytotoxicity to a *Chlorella*. Weed Sci., 18:596-8
- US Environmental Protection Agency, Water quality criteria, 1972. Washington, D.C.,
1973 Environmental Protection Agency, (EPA.R3.73.003), 594 p.
- Vamos, R. et R. Tasnadi, Ammonia poisoning in carp. 3. The oxygen content as a factor
1967 in influencing the toxic limit of ammonia. Acta Biol.Szeged, 13:99-105
- Van Loon, J.C. et R.J. Beamish, Heavy-metal contamination by atmospheric fallout of several
1977 Flin Flon area lakes and the relation to fish populations. J.Fish.Res.Board
Can., 34(7):899-906
- Veith, G.D., D.J. Call et L.T. Brooke, Structure-toxicity relationships for the fathead
1983 minnow, *Pimephales promelas*: Narcotic industrial chemicals. Can.J.Fish.Aquat.
Sci., 40:743-8
- Veith, G.D., D.L. DeFoe et B.V. Bergstedt, Measuring and estimating the bioconcentration
1979 factor of chemicals in fish. J.Fish.Res.Board Can., 36(9):1040-8
- Verma, S.R., S. Rani et R.C. Dalela, Synergism, antagonism and additivity of phenol,
1981 pentachlorophenol and dinitrophenol to a fish (*Notropis notropis*).
Arch.Environ.Contam.Toxicol., 10:365-70

- Walsh, G.E., Toxic effects of pollutants on plankton. En Principles of ecotoxicology,
1978 SCOPE 12, edited by G.C. Butler. London, John Wiley and Sons. Chapter 12
(SCOPE Report 12)
- Warren, C.E., Biology and water pollution control. Philadelphia, W.B. Saunders Company,
1971 434 p.
- Wedemeyer, G., Uptake and distribution of Zn⁶⁵ on the coho salmon egg (*Oncorhynchus*
1968 *kisutch*). Comp.Biochem.Physiol., 26:271-9
- Weinstein, N.L. et P.D. Anderson, Lethal and sub-lethal toxicities of copper-nickel
1978 mixtures to the zebrafish (*Brachydanio rerio*). Tech.Rep.Fish.Mar.Serv.Can.,
(818)
- Westernhagen, H.von, V. Dethlefsen et H. Rosenthal, Combined effects of cadmium, copper
1979 and lead on developing herring eggs and larvae. Helgoländer Wiss.Meeresunters.,
32(3):257-78

EIFAC TECHNICAL PAPERS ISSUED
DOCUMENTS TECHNIQUES DE LA CECPI PUBLIES

- EIFAC/T1 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on finely divided solids and inland fisheries (1964)
Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur les solides finement divisés et les pêches intérieures (1964)
- EIFAC/T2 Fish diseases. Technical Notes submitted to EIFAC Third Session by Messrs. J. Heyl, H. Mann, C.J. Rasmussen and A. van der Struik (1965)
Maladies des poissons. Notes présentées à la troisième session de la CECPI par J. Heyl, H. Mann, C.J. Rasmussen et A. van der Struik (1965)
- EIFAC/T3 Feeding in trout and salmon culture. Papers submitted to a Symposium, EIFAC Fourth Session (1967)
Alimentation dans l'élevage de la truite et du saumon. Communications présentées à un symposium, quatrième session de la CECPI (1967)
- EIFAC/T4 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on extreme pH values and inland fisheries (1968)
Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur les valeurs extrêmes du pH et les pêches intérieures (1968)
- EIFAC/T5
CECPI/T5 Organization of inland fisheries administration in Europe, by Jean-Louis Gaudet (1968)
Organisation de l'administration des pêches intérieures en Europe, par Jean-Louis Gaudet (1968)
- EIFAC/T5(Rev.1) Organization of inland fisheries administration in Europe. Revised edition (1974)
Organisation de l'administration des pêches en Europe (édition révisée) (1974)
- EIFAC/T6 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on water temperature and inland fisheries based mainly on Slavonic literature (1968)
Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur la température de l'eau et les pêches intérieures basé essentiellement sur la documentation slave (1968)
- EIFAC/T7 Economic evaluation of inland sport fishing, by Ingemar Norling (1968)
Evaluation économique de la pêche sportive dans les eaux continentales, par Ingemar Norling (1968)
- EIFAC/T8 Water quality criteria for European freshwater fish. List of literature on the effect of water temperature on fish (1969)
Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Références bibliographiques sur les effets de la température de l'eau sur le poisson (1969)
- EIFAC/T9 New developments in carp and trout nutrition. Papers submitted to a Symposium, EIFAC Fifth Session (1969)
Récents développements dans la nutrition de la carpe et de la truite. Communications présentées à un symposium, cinquième session de la CECPI (1969)
- EIFAC/T10 Comparative study of laws and regulations governing the international traffic in live fish and fish eggs, by F.B. Zenny, FAO Legislation Branch (1969)
Etude comparée des mesures législatives et administratives régissant les échanges internationaux de poissons vivants et d'œufs de poisson, par F.B. Zenny, Service de législation de la FAO (1969)
- EIFAC/T11
CECPI/T11 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on ammonia and inland fisheries (1970)
Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur l'ammoniac et les pêches intérieures (1971)

- EIFAC/T12 Salmon and trout feeds and feeding (1971)
CECPI/T12 Aliments du saumon et de la truite et leur distribution (1973)
- EIFAC/T13 Some considerations on the theory of age determination of fish from their scales - Finding proofs of reliability, by R. Sych (1971)
- EIFAC/T14 EIFAC consultation on eel fishing gear and techniques (1971)
Consultation de la CECPI sur les engins et techniques de pêche à l'anguille (1971)
- EIFAC/T15 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on monohydric phenols and inland fisheries (1972)
CECPI/T15 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens: rapport sur les phénols monohydratés et les pêches intérieures (1973)
- EIFAC/T16 Symposium on the nature and extent of water pollution problems affecting inland fisheries in Europe. Synthesis of national reports (1972)
CECPI/T16 Symposium sur la nature et l'étendue des problèmes de pollution des eaux affectant les pêches continentales en Europe. Synthèse des rapports nationaux (1972)
- EIFAC/T17 Symposium on the major communicable fish diseases in Europe and their control. Report (1972)
CECPI/T17 Rapport du symposium sur les principales maladies transmissibles des poissons en Europe et la lutte contre celles-ci (1973)
- EIFAC/T17 Suppl.1 The major communicable fish diseases of Europe and North America. A review of national and international measures for their control, by P.E. Thompson, W.A. Dill and G. Moore (1973)
CECPI/T17 Suppl.1 Les principales maladies transmissibles des poissons en Europe et en Amérique du Nord: examen de mesures nationales et internationales sur la lutte contre ces maladies, par P.E. Thompson, W.A. Dill et G. Moore (1973)
- EIFAC/T17 Suppl.2 Symposium on the major communicable fish diseases in Europe and their control. Panel reviews and relevant papers (1973)
CECPI/T17 Suppl.2 Symposium sur les principales maladies transmissibles des poissons en Europe et la lutte contre celles-ci: exposés des groupes et communications apparentées (1973)
- EIFAC/T18 The role of administrative action as a tool in water pollution control, by G.K. Moore (1973)
CECPI/T18 Le rôle instrumental de l'administration dans la lutte contre la pollution des eaux, par G.K. Moore (1973)
- EIFAC/T19 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on dissolved oxygen and inland fisheries (1973)
CECPI/T19 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur l'oxygène dissous et les pêches intérieures (1973)
- EIFAC/T20 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on chlorine and freshwater fish (1973)
CECPI/T20 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur le chlore et les poissons d'eau douce (1973)
- EIFAC/T21 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on zinc and freshwater fish (1973)
CECPI/T21 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur le zinc et les poissons d'eau douce (1973)
- EIFAC/T22 Ecological diagnosis in salmonid streams - Method and Example, by R. Cuiat et al. (1973)
CECPI/T22 Diagnose écologique en cours d'eau à salmonidés. Méthode et exemple, par R. Cuiat et al. (1975)
- EIFAC/T23 Report on the Symposium on methodology for the survey, monitoring and appraisal of fishery resources in lakes and large rivers (1974)
Rapport du Symposium sur les méthodes de prospection, de surveillance et d'évaluation des ressources ichtyologiques dans les lacs et grands cours d'eau (1974)

- EIFAC/T23 Suppl.1 Symposium on the methodology for the survey, monitoring and appraisal of fishery resources in lakes and large rivers - Panel reviews and relevant papers. Vol. I and II (1975)
- CECPI/T23 Suppl.1 Symposium sur les méthodes de prospection, de surveillance et d'évaluation des ressources ichtyologiques dans les lacs et grands cours d'eau - Exposés des groupes et communications apparentées, Vol. I et II (1975)
- EIFAC/T24 Report on fish toxicity testing procedures (1975)
- CECPI/T24 Rapport sur les tests de toxicité sur les poissons (1976)
- EIFAC/T24 (Rev.1) Revised report on fish toxicity testing procedures (1982)
- CECPI/T24(Rév.1) Rapport révisé sur les tests de toxicité sur les poissons (1983)
- EIFAC/T25 Workshop on controlled reproduction of cultivated fishes - Report and relevant papers (1975)
- CECPI/T25 Réunion sur la production contrôlée des poissons d'élevage. Rapport et communications apparentées (1975)
- EIFAC/T26 Economic evaluation of sport and commercial fisheries. Report and technical papers (1977)
- CECPI/T26 Deuxième consultation européenne sur l'évaluation économique de la pêche sportive et commerciale. Rapport et communications apparentées (1977)
- EIFAC/T27 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on copper and freshwater fish (1976)
- CECPI/T27 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur le cuivre et les poissons d'eau douce (1976)
- EIFAC/T28 Joint ICES/EIFAC Symposium on eel research and management (Anguilla spp.). Report (1976)
- CECPI/T28 Symposium conjoint CIEM/CECPI sur la recherche et l'exploitation des anguilles (Anguilla spp.). Rapport (1976)
- EIFAC/T29 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on the effect of zinc and copper pollution on the salmonid fisheries in a river and lake system in central Norway (1977)
- CECPI/T29 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur l'effet de la pollution par le zinc et le cuivre sur les pêcheries de salmonidés dans un système fluvio-lacustre du centre de la Norvège (1977)
- EIFAC/T30 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on cadmium and freshwater fish (1977)
- CECPI/T30 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur le cadmium et les poissons d'eau douce (1977)
- EIFAC/T31 Report of the Symposium on Finfish Nutrition and Feed Technology (1978)
- CECPI/T31 Rapport du symposium sur la nutrition des poissons et la technologie de leurs aliments artificiels (1978)
- EIFAC/T32 The value and limitations of various approaches to the monitoring of water quality for freshwater fish (1978)
- CECPI/T32 La valeur et les limites des diverses méthodes de surveillance biologique de la qualité des eaux pour les poissons d'eau douce (1978)
- EIFAC/T33 Guidelines for sampling fish in freshwater (1980)
- EIFAC/T34 EIFAC fishing gear intercalibration experiments (1979)
- CECPI/T34 Essais CECPI d'interétalonnage des engins de pêche (1979)
- EIFAC/T35 Report of the EIFAC workshop on mass rearing of fry and fingerlings of freshwater fishes (1979)
- CECPI/T35 Rapport du stage CECPI sur la production massive du frai et des alevins en eau douce (1979)

- EIFAC/T35 Suppl.1 EIFAC Workshop on mass rearing of fry and fingerlings of freshwater fishes Papers (1979)
- EIFAC/T36 Report of the EIFAC/IUNS and ICES working group on standardization of methodology in fish nutrition research (1980)
- CECPI/T36 Rapport du groupe de travail de la CECPI, de l'UISN et du CIEM sur la normalisation de la méthodologie dans la recherche sur la nutrition des poissons (1980)
- EIFAC/T37 Report on combined effects on freshwater fish and other aquatic life of mixtures of toxicants in water (1980)
- CECPI/T37 Rapport sur les effets produits par la combinaison de toxiques dans l'eau sur les poissons d'eau douce et sur d'autres formes de vie aquatique (1981)
- EIFAC/T37(Rev.1) Revised report on combined effects on freshwater fish and other aquatic life of mixtures of toxicants in water (1987)
- CECPI/T37(Rév.1) Rapport révisé sur les effets produits par la combinaison de toxiques dans l'eau sur les poissons d'eau douce et sur d'autres formes de vie aquatique (1987)
- EIFAC/T38 Report of the technical consultation on the allocation of fishery resources (1981)
- CECPI/T38 Rapport de la Consultation technique sur la répartition des ressources ichtyologiques (1981)
- EIFAC/T39 Utilization of heated effluents and recirculation systems for intensive aquaculture (1981)
- CECPI/T39 Rapport du Symposium sur les récents développements de l'utilisation des eaux réchauffées et des eaux recyclées en aquaculture intensive (1981)
- EIFAC/T40 Problems of fish culture economics with special reference to carp culture in eastern Europe, by M. Leopold (1981)
- EIFAC/T41 Report of the EIFAC Workshop on fish-farm effluents, by John S. Alabaster (1982)
- EIFAC/T42 Report of the Symposium on stock enhancement in the management of freshwater fisheries (1982)
- CECPI/T42 Rapport du Symposium sur l'amélioration des stocks dans le cadre de l'aménagement des pêcheries d'eau douce (1983)
- EIFAC/T42(Suppl.) Documents presented at the Symposium on stock enhancement in the management of freshwater fisheries, Volume 1: Stocking, Volume 2: Introductions and Transplantations (1984)
- CECPI/T42(Suppl.) Documents présentés au Symposium sur l'amélioration des stocks dans le cadre de l'aménagement des pêcheries d'eau douce, Volume 1: Repeuplement, Volume 2: Introductions et transplantations (1984)
- EIFAC/T43 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on chromium and freshwater fish (1983)
- CECPI/T43 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur le chrome et les poissons d'eau douce (1983)
- EIFAC/T44 Report of the EIFAC working party on stock enhancement (1984)
- CECPI/T44 Rapport du groupe de travail de la CECPI sur l'amélioration des stocks (1984)
- EIFAC/T45 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on nickel and freshwater fish (1984)
- CECPI/T45 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur le nickel et les poissons d'eau douce (1984)
- EIFAC/T46 Water quality criteria for European freshwater fish. Report on nitrite and freshwater fish (1984)
- CECPI/T46 Critères de qualité des eaux pour les poissons d'eau douce européens. Rapport sur les nitrites et les poissons d'eau douce (1984)

- EIFAC/T47 Report of the Symposium on habitat modification and freshwater fisheries (1984)
CECPI/T47 Rapport du Symposium sur les modifications de l'habitat et leurs effets sur la pêche continentale (1984)
- EIFAC/T48 The transport of live fish - A review, by R. Berka (1986)
CECPI/T48 Le transport des poissons vivants - Etude de synthèse, par R. Berka (1986)
- EIFAC/T49 Flow-through and recirculation systems. Report of the working group on terminology; format and units of measurements (1986)
CECPI/T49 Systèmes d'aquaculture ouverts et fermés. Rapport du groupe de travail sur la terminologie, le mode de présentation et les unités de mesure (1986).
- EIFAC/T50 Report of the Symposium on selection, hybridization and genetic engineering in aquaculture of fish and shellfish for consumption and stocking (1986)
CECPI/T50 Rapport du Symposium sur la sélection, l'hybridation et le génie génétique en aquaculture des poissons, crustacés et mollusques pour la consommation et le repeuplement (1986)

COMMISSION EUROPEENNE CONSULTATIVE POUR LES PECHEES
DANS LES EAUX INTERIEURES (CECPI)

Les documents de la CECPI sont publiés dans trois séries:

Rapports de la CECPI

Rapport de chaque session, publié en français et en anglais.

Documents techniques de la CECPI

Documents scientifiques et techniques sélectionnés comprenant certains documents de travail présentés aux sessions de la Commission ou de ses sous-Commissions. Publiés en français et en anglais, ou dans l'une de ces deux langues.

Documents occasionnels de la CECPI

Documents d'intérêt général pour la Commission. Publiés dans la langue d'origine, soit en français, soit en anglais; parfois dans ces deux langues.

Des exemplaires de ces documents peuvent être obtenus, lorsqu'ils sont encore disponibles, en s'adressant au:

Secrétariat
Commission européenne consultative pour les pêches dans les eaux intérieures
FAO
Via delle Terme di Caracalla
00100 Rome, Italie

