



1. LES VERNIS À ONGLES

renferment des solvants organiques, et il en est de même de nombreux autres produits : essence, peintures, colles, etc. Les solvants sont utilisés pour dissoudre, diluer ou extraire d'autres substances. Ils sont dits organiques quand leurs molécules contiennent des atomes de carbone.

Nous avons analysé le comportement et les capacités visuelles des rats durant l'inhalation de solvant. Dans ces études, du solvant liquide est vaporisé, dilué dans de l'air et diffusé dans la cage du rat. L'animal effectue une tâche récompensée par de la nourriture ou regarde un écran sur lequel sont projetés des stimulus visuels (voir la figure 2). La tâche récompensée consiste à presser un levier particulier : deux leviers rétractables sont introduits dans la cage de multiples fois, et c'est l'un ou l'autre qui est associé à de la nourriture selon que l'introduction est concomitante ou non avec un bref flash lumineux.

La performance est quantifiée en comptant le nombre de réponses correctes et incorrectes (caractéristique de la précision) et en mesurant le délai entre l'insertion des leviers et l'actionnement de l'un d'eux (le temps de réaction). Une procédure analogue existe pour les sujets humains, chez qui les résultats sont similaires.

Des effets qui dépendent de la quantité inhalée

Pour étudier la fonction visuelle, des électrodes sont fixées au crâne des rats par une opération chirurgicale. Ces électrodes détectent une activité électrique dans le cortex visuel, qui est déclenchée par les images projetées sur un écran vidéo. Là encore, des études similaires peuvent être menées chez l'homme à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu.

Ces études montrent que les effets des solvants sur le comportement et la vision dépendent de la quantité inhalée. Dans les

expériences avec les leviers, plus les rats sont exposés aux solvants, plus la précision diminue et plus le temps de réaction augmente. Dans celles sur la fonction visuelle, l'amplitude du signal électrique mesuré dans le cortex visuel diminue à mesure qu'on expose les rats aux solvants. À des concentrations élevées, les animaux sont anesthésiés. Certains solvants ont d'ailleurs été utilisés comme anesthésiants chirurgicaux.

La quantité de solvant qui pénètre dans le cerveau dépend bien sûr de sa concentration dans l'air et de la durée de l'exposition, mais aussi de la physiologie de l'individu (cette quantité est par exemple influencée par les rythmes respiratoire et cardiaque) et des propriétés physico-chimiques du produit. Des modèles numériques ont été développés pour estimer la concentration intracorporelle de solvant dans des conditions variées. On les qualifie de modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie (PBPK). Ils se sont révélés essentiels pour étudier les effets de solvants sur le système nerveux central.

Des réactions moins rapides et plus d'erreurs

En utilisant un tel modèle pour évaluer la concentration intracérébrale de toluène chez des rats exposés à ce solvant, nous avons montré que l'allongement du temps de réaction dans le test comportemental est déterminé par cette concentration (voir l'encadré page 65). De même, la diminution de la réaction du cortex visuel dépend de cette valeur instantanée de la concentration interne.

Pour préciser les dangers associés aux solvants, mes collègues et moi avons examiné les données d'autres expériences sur des animaux et des sujets humains. Dans cette méta-analyse, nous nous sommes cantonnés aux études contenant assez d'informations pour permettre des études quantitatives, seules utiles pour une évaluation des risques. Nous avons trouvé des données suffisantes pour quatre solvants : le toluène, le trichloroéthylène, le perchloroéthylène et le 1,1,1-trichloroéthane.

Les effets de ces solvants ont été étudiés par divers tests. Dans ces derniers, on mesurait par exemple le temps de réaction lors d'un choix (on présente un stimulus parmi deux à un sujet, qui doit presser un bouton associé à ce stimulus, et on mesure le temps qu'il met à s'exécuter), ou, chez

L'AUTEUR

Philip BUSHNELL est toxicologue à l'Agence américaine pour la protection de l'environnement, l'EPA (*Environmental Protection Agency*), et rédacteur en chef de la revue *Neurotoxicology and Teratology*.

Article publié avec l'aimable autorisation de *American Scientist*.

les rats, les erreurs lors de tests comportementaux (lors desquels on récompense le comportement souhaité par de la nourriture ou on punit celui non souhaité par un choc électrique). Dans chaque cas, nous avons établi la concentration de solvant dans le cerveau au moment des troubles physiologiques ou comportementaux, auxquels nous avons attribué une valeur standardisée caractérisant leur intensité. Cette valeur était prise sur une échelle allant

de 0 (pas d'effet) à 1 (effet maximal). Nous avons ensuite tracé les valeurs obtenues en fonction de la concentration de solvant dans le cerveau (voir l'encadré page 65).

Trois résultats importants ont émergé de cette analyse. Le premier est que l'effet du solvant dépend notablement de la tâche, en particulier de la motivation sous-jacente. Quand on mesure simplement la réponse visuelle ou le temps de réaction sans inciter à une réponse particulière,

les solvants ont des effets importants. En revanche, quand on récompense les bonnes réponses par de la nourriture, le cerveau résiste mieux aux effets des produits ; et quand on punit les mauvaises réponses par un choc électrique, la résistance est encore supérieure. Ainsi, la motivation dans l'accomplissement de la tâche module notablement l'effet du solvant.

Le deuxième résultat important est que les quatre solvants ont des effets voisins : l'amplitude des effets est similaire pour des doses équivalentes et les amplitudes maximales sont proches. On peut alors calculer les effets moyens des solvants en fonction de la dose.

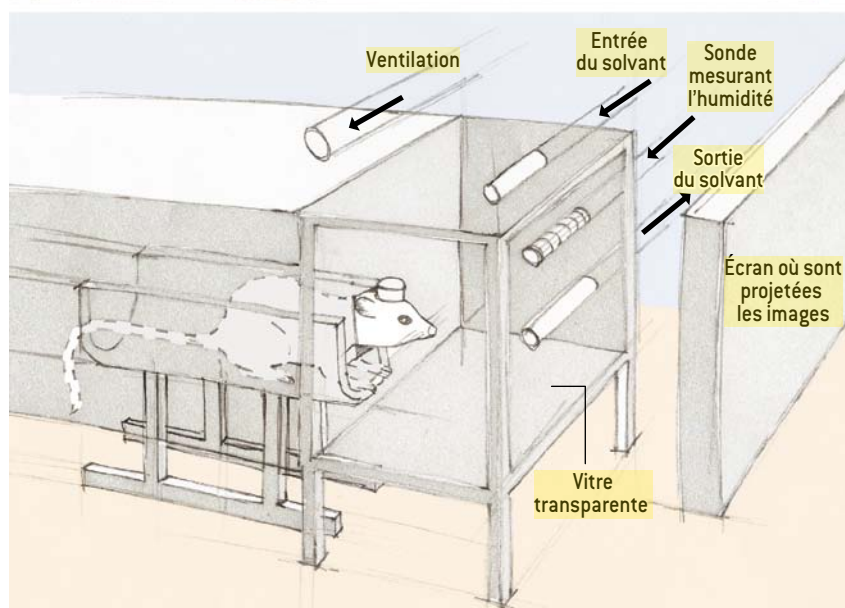
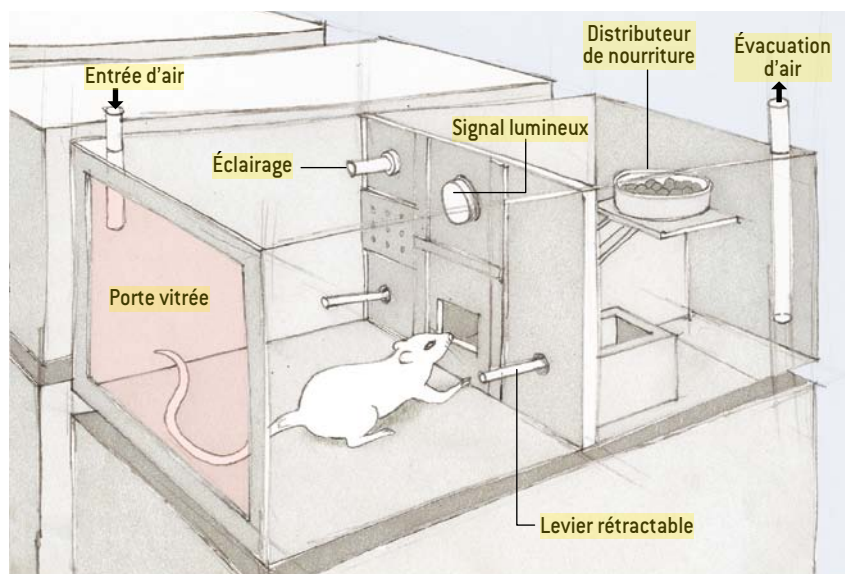
Les rats, un bon modèle

Troisième point majeur, les rats et les humains ont une sensibilité aux solvants voisine, au point que les résultats des expériences sur des rats et des humains se mélangeaient dans les graphiques. Ce résultat nous a conforté dans l'idée que les rats sont des modèles appropriés pour évaluer les effets des solvants chez l'homme.

Cependant, tous ces effets ont été obtenus avec de grandes concentrations de solvants, qui dépassent largement celle à laquelle Sophie a été exposée. Pour les transposer à des niveaux d'exposition réalistes, nous avons exploité les études sur les effets de la consommation d'éthanol. Ces derniers sont bien connus et voisins des effets des autres solvants. Par exemple, aussi bien l'éthanol que les solvants ralentissent les réactions de ceux qui y ont été exposés.

Nous avons alors établi une équation dite d'équivalence des doses, qui détermine quelle concentration cérébrale de solvant produit un effet de même amplitude qu'une concentration sanguine d'éthanol donnée. Par exemple, une même augmentation du temps de réaction est obtenue pour 0,36 gramme d'éthanol par litre de sang et pour une concentration cérébrale de 10 micromoles de solvant par litre, ou pour 0,8 gramme d'éthanol par litre de sang (limite légale américaine, au-dessus de laquelle il est interdit de conduire) et pour 117 micromoles de solvant par litre (ou encore pour 0,5 gramme d'éthanol par litre de sang, la limite française, et un peu moins de 30 micromoles de solvant par litre).

Cette relation permet d'estimer les effets quantitatifs des solvants à partir de ceux, bien documentés, de l'éthanol. Les



2. LES RATS EXPOSÉS À DES SOLVANTS manifestent des troubles comportementaux et visuels. Dans le dispositif du haut, deux leviers rétractables sont introduits dans la cage et le rat doit appuyer sur l'un d'eux pour recevoir de la nourriture ; le levier à presser diffère selon qu'un signal lumineux est allumé ou non. L'inhalation de solvant réduit la précision du rat (il choisit plus souvent le mauvais levier) et ralentit sa réponse. Dans le dispositif du bas, la réponse électrique du cerveau à des stimulus visuels est enregistrée grâce à des électrodes crâniennes. Cette réponse est moins intense après l'inhalation de solvants. L'amplitude des troubles dépend de la quantité de solvant présente dans le cerveau lors de la mesure.