

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.

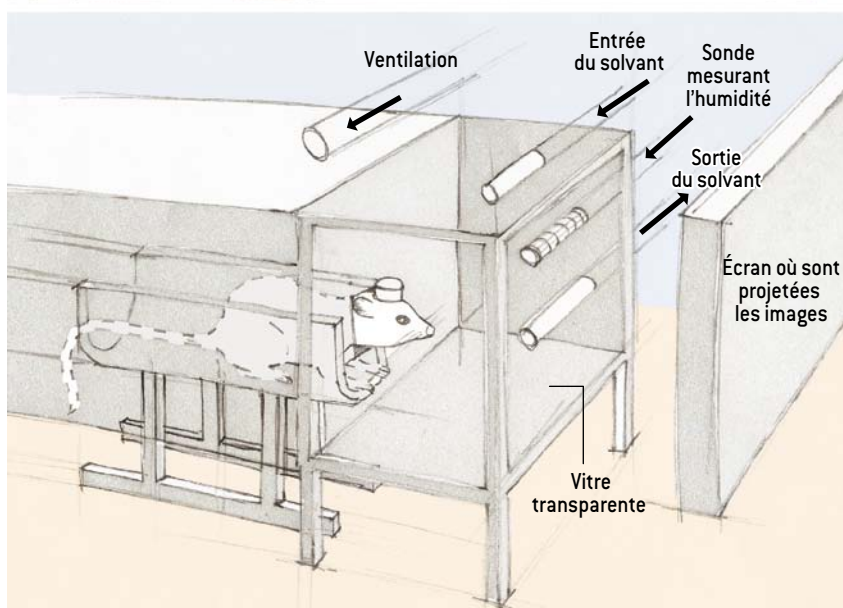
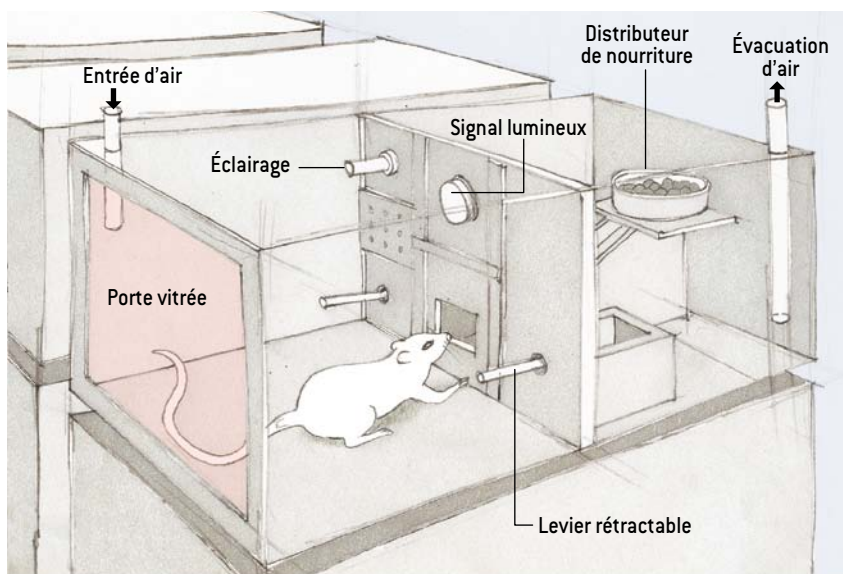
Les rats, un bon modèle

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.

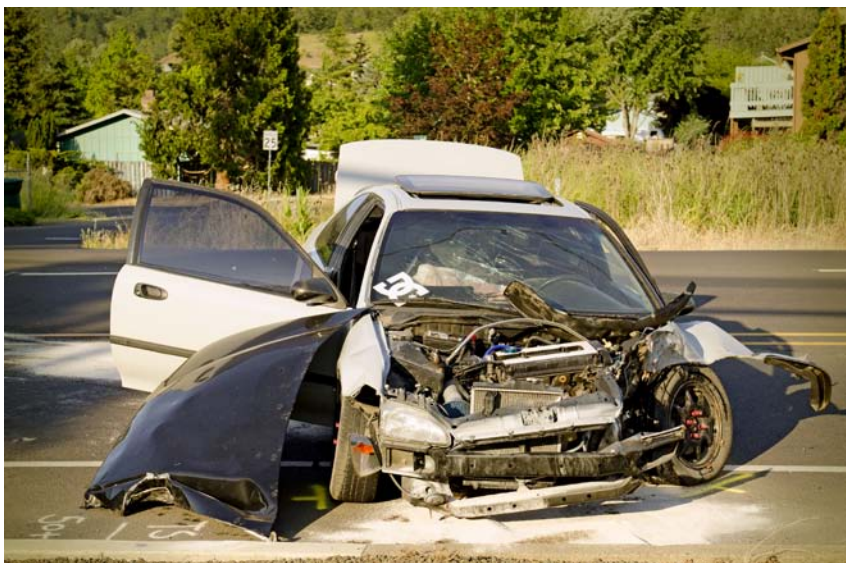
Cependant, tous ces effets ont été obtenus avec de grandes concentrations de solvants, qui dépassent largement celle à laquelle Sophie a été exposée. Pour les transposer à des niveaux d'exposition réalistes, nous avons exploité les études sur les effets de la consommation d'éthanol. Ces derniers sont 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.



© Shutterstock.com/TaxFoto

3. LE RISQUE D'ACCIDENT est augmenté quand le conducteur a inhalé un solvant organique, même en faible quantité, les réactions du conducteur étant plus lentes et moins précises.

données de santé publique portent par exemple sur le lien entre la consommation d'éthanol et la tendance à perdre le contrôle de son véhicule, qui cause parfois des accidents fatals. Ces accidents sont comptabilisés par différentes administrations et la concentration d'éthanol dans le sang des conducteurs tués est souvent mesurée. Des compilations de ces données pour les années 1986 et 1996, comparées aux concentrations d'éthanol dans le sang de conducteurs contrôlés de façon aléatoire à des barrages, ont permis d'établir le risque d'accident fatal en fonction du taux d'alcoolémie.

Ce risque augmente notablement avec le taux d'alcoolémie : par rapport à un conducteur sobre, il est multiplié par 25 pour le taux légal américain.

Grâce à l'équation d'équivalence des doses, nous avons déduit de ces données le nombre d'accidents fatals en fonction de la concentration cérébrale en solvant (*voir la figure 4*). En nous focalisant sur la partie inférieure de la courbe obtenue, nous avons pu explorer les conséquences de l'exposition à de faibles quantités de solvant.

Quelle concentration de solvant dans l'air inhalé augmente le nombre d'accidents de voiture mortels au point de constituer un problème de santé publique ? Une telle frontière ayant un côté subjectif et arbitraire, nous nous sommes fondés sur une comparaison avec les effets d'autres produits reconnus comme dangereux.

C'est le cas du benzène, qui cause des leucémies (il ne s'agit pas ici de comparer les effets précis ou les mécanismes d'action des produits, mais leurs conséquences épidémiologiques). Son impact a été analysé sur un échantillon d'environ 1 700 ouvriers qui y ont été exposés dans une usine fabriquant un film d'emballage, entre 1939 et 1960. Le film était obtenu en dissolvant du latex dans du benzène, qui était ensuite extrait. Le processus exposait les ouvriers à des quantités de

CHEZ LES RATS, LA VITESSE d'élimination du toluène peut être multipliée par quatre entre le début et la fin d'une exposition continue.

benzène allant jusqu'à 125 parties par million (ppm).

Le nombre de leucémies mortelles a été comptabilisé pendant plusieurs dizaines d'années après la fin de l'exposition, afin de tenir compte du temps mis par la maladie pour atteindre un stade terminal (30 ans en moyenne). On a ainsi dénombré de 11 à 12 morts par millier de personnes exposées au benzène.

Nous avons ensuite calculé la quantité de toluène qui causerait un nombre comparable de décès par accident de voiture (soit environ 0,5 mort par an et par millier de personnes exposées). Elle est étonnamment faible et correspond à un air comprenant 0,42 ppm de toluène, que

des personnes en bonne santé respireraient pendant deux heures en marchant à une allure modérée (leur concentration cérébrale de toluène s'élèverait alors à environ 0,46 micromole par litre).

La concentration de toluène dans l'air ambiant est bien inférieure (environ 0,001 ppm aux États-Unis) et en moyenne, la population n'est pas exposée à de telles doses. En revanche, les normes professionnelles autorisent souvent des doses très supérieures, typiquement de 50 ppm sur une durée de huit heures de travail par jour. En outre, la concentration de référence pour le toluène – la valeur limite considérée comme dangereuse par l'Agence américaine de protection de l'environnement – est de 1,06 ppm, bien au-dessus de la valeur que nous avons trouvée. Les concentrations de référence prennent en compte les effets d'une exposition chronique, mais pas ceux d'une exposition ponctuelle, que nos travaux ont identifiée comme potentiellement dangereuse.

Des effets noyés dans le bruit

Pourquoi les dangers associés à des expositions ponctuelles à de faibles concentrations de solvants sont-ils si difficiles à identifier ? Il est possible que l'augmentation des décès qui en résulte (0,5 mort supplémentaire par an et par millier de personnes exposées) est trop petite pour être facilement décelable dans les statistiques, où divers autres facteurs entrent en jeu. Ainsi, la conception d'automobiles plus sûres a réduit le nombre d'accidents mortels, tandis que les nouvelles formes d'inattention (telle l'utilisation d'un téléphone portable au volant) l'ont augmenté. En conséquence, le petit effet annuel des solvants est peut-être perdu dans le bruit statistique.

En outre, le phénomène de tolérance pourrait atténuer cet effet : l'exposition à un produit chimique entraîne, avec le temps, une baisse de sensibilité à ce produit. La tolérance augmente par divers mécanismes, de façon similaire pour l'éthanol et les solvants. Ces mécanismes incluent des changements du métabolisme (tolérance métabolique) et de la réaction du cerveau au produit (tolérance dynamique). La tolérance métabolique accélère l'épuration du corps, qui fait diminuer les concentrations