

du produit dans le sang et le cerveau. La tolérance dynamique réduit l'impact du produit qui pénètre dans le cerveau ; elle se développe à la fois entre le début et la fin d'une exposition unique et, plus graduellement, après des expositions répétées (on parle alors de tolérance chronique).

La résistance augmente, mais pas assez pour supprimer le danger

La tolérance peut-elle atténuer, voire éliminer, l'augmentation du risque d'accidents de voiture mortels ? D'après les données de l'Administration américaine pour la sûreté du trafic autoroutier (NHTSA), les femmes adultes qui ont l'habitude de boire beaucoup ont moins de risque d'avoir un accident de voiture mortel quand elles ont des concentrations très basses d'éthanol dans le sang que lorsqu'elles sont sobres ! Ce groupe a peut-être développé une tolérance aux effets de l'éthanol suffisante pour éliminer le risque. En a-t-on une preuve expérimentale ?

De nombreux travaux sur l'éthanol et les solvants suggèrent que le système nerveux a une capacité surprenante à compenser la détérioration des fonctions cognitives et motrices provoquée par ces produits chimiques. La tolérance à l'éthanol a ainsi été étudiée chez les animaux de laboratoire et chez des volontaires humains.

Chez les rats, la vitesse d'élimination du toluène peut être multipliée par quatre entre le début et la fin d'une exposition continue. Cependant, quand on prend en compte cette donnée dans les simulations, il suffit toujours d'une concentration assez basse de toluène dans l'air inhalé pour augmenter le risque d'accidents de voiture fatals au niveau décrit précédemment : cette concentration est d'environ 0,5 ppm (contre 0,42 ppm sans cette tolérance).

Outre cette tolérance métabolique, les rats exposés au toluène pendant 24 heures développent une forte tolérance dynamique. En effet, à la fin de cette période, la concentration en toluène cérébral nécessaire pour doubler le temps de réaction est supérieure de 80 pour cent à sa valeur après une heure d'exposition.

Cependant, pour obtenir cette augmentation de 80 pour cent, il suffit de faire passer la concentration de toluène dans l'air de 0,42 à seulement 0,79 ppm. Cette concentration reste dans la fourchette

admise par l'EPA (1,06 partie par million) et par les normes professionnelles pour le toluène. Pourtant, nos résultats montrent que la tolérance acquise lors d'une exposition prolongée à une telle concentration ne suffit pas à rendre cette exposition sans danger. Une personne exposée à une faible concentration de solvant aurait alors peu de chances d'acquiescer, au cours de cette exposition, une résistance suffisante pour la protéger des effets néfastes sur des activités telles que la conduite.

La tolérance acquise lors d'expositions répétées est-elle plus efficace ? Les humains et les animaux peuvent apprendre à surmonter de nombreux déficits comportementaux entraînés par l'éthanol et les solvants ; les rats tolérants accomplissent ainsi correctement des tâches dans des conditions d'exposition qui nuisent notablement aux performances d'animaux

n'ayant jamais été confrontés aux solvants. Une telle tolérance, qui peut durer des semaines, suffit sans doute pour réduire l'impact de l'intoxication sur des comportements complexes, telle la conduite d'une voiture. Cependant, pour l'éthanol et le toluène, si la tolérance développée par les rats atténue la réduction de la précision provoquée par une intoxication, la réaction reste ralentie. Ainsi, les performances des animaux « tolérants » sont toujours inférieures à celles d'animaux non intoxiqués.

Nos simulations comportent plusieurs simplifications. Ainsi, les décès dans des accidents ne sont pas les seuls dommages liés à la conduite sous l'emprise de l'alcool : celle-ci peut aussi causer des blessures, une hospitalisation, des dommages matériels... En outre, nous n'avons pas pris en compte les conducteurs âgés de 16 à 20 ans, qui sont le plus souvent impliqués dans

DES EFFETS IMPORTANTS MAIS VARIABLES

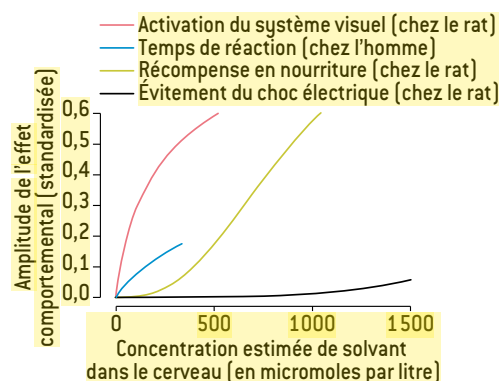
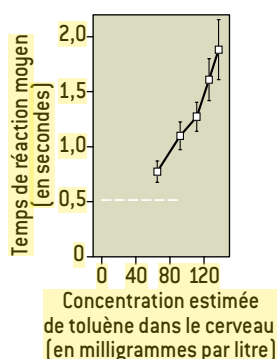
Quand des rats inhalent des solvants organiques, ils font plus d'erreurs et réagissent moins vite lors de tests comportementaux. La courbe ci-dessous à gauche représente leur temps de réaction dans un test consistant à presser un levier. Le ralentissement est d'autant plus prononcé que la concentration de solvant dans leur cerveau est élevée.

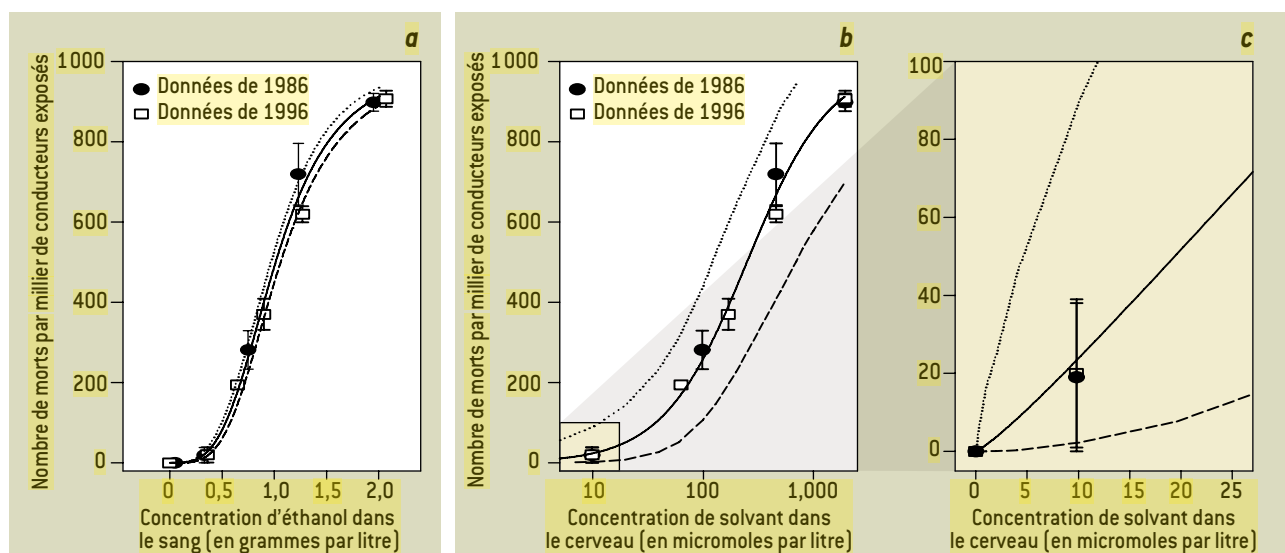
Ainsi, quand on cherche à obtenir un comportement donné chez les rats et qu'on punit les erreurs par un choc électrique, les performances des animaux se dégradent moins vite avec l'inhalation de solvants que dans d'autres tests. La motivation semble donc capable de compenser, dans une certaine mesure, les effets négatifs des solvants sur les performances cognitives. Elle serait toutefois insuffisante pour annuler les risques sur la sécurité routière posés par l'inhalation de solvant.

Cette concentration est calculée en fonction de la quantité de solvant dans l'air inhalé et de divers paramètres physiologiques, grâce à des modèles dits pharmacocinétiques fondés sur la physiologie (PBPK).

Cependant, l'amplitude de l'effet varie selon les tests comportementaux.

Sur les courbes ci-dessous à droite, elle est représentée par une valeur standardisée, allant de 0 à 1 et quantifiant le ralentissement ou les erreurs. Les courbes sont des moyennes pour quatre solvants : le toluène, le trichloroéthylène, le perchloroéthylène et le 1,1,1-trichloroéthane.





4. L'AUGMENTATION DU NOMBRE D'ACCIDENTS DE VOITURE en fonction de la concentration d'alcool dans le sang *(a)* a été représentée grâce à des données collectées aux États-Unis en 1986 et 1996 (les courbes en pointillés illustrent les marges d'erreur). On en déduit une estimation de l'augmentation du nombre d'accidents

en fonction de la concentration de solvant dans le cerveau *(b)* grâce à une équation dite d'équivalence des doses. En se focalisant sur la partie inférieure de la courbe *(c)*, on s'aperçoit que même de faibles concentrations cérébrales de solvant augmenteraient la fréquence des accidents de voiture.

des accidents de voiture mortels. Nous avons donc probablement sous-estimé le risque d'accidents de voiture imputables à l'alcool – et donc à une intoxication ponctuelle par les solvants –, ainsi que leur coût pour la société.

Autre simplification, nos simulations étaient fondées sur l'exposition à un seul produit volatil. Or il y a souvent plusieurs solvants dans l'air et leurs effets peuvent parfois s'additionner (même si dans certains cas, la combinaison entraîne plutôt une diminution des effets). De même, inhaler un solvant et boire de l'alcool peut parfois provoquer des effets combinés.

Combien de personnes concernées ?

En outre, pour évaluer l'impact des solvants sur la santé publique, il faudrait estimer la taille du groupe à risque, c'est-à-dire le nombre de personnes exposées à des concentrations dangereuses. La concentration de toluène dans l'air ambiant, par exemple, est basse et sans risque en moyenne, mais quelques « points chauds » existent à proximité des usines. Il faudrait donc estimer le nombre de personnes dans leur voisinage.

Dans le cas de Sophie, présenté en introduction, les solvants pourraient légèrement affecter la conduite de la jeune femme – d'autant plus que dans les voitures, de

BIBLIOGRAPHIE

V. A. Benignus *et al.*, Estimated rate of fatal automobile accidents attributable to acute solvent exposure at low inhaled concentrations, *Risk Analysis*, vol. 31, pp. 1935-1948, 2011.

W. M. Oshiro *et al.*, Extrapolating the acute behavioral effects of toluene from 1-to 24-h exposures in rats, *Toxicological Sciences*, vol. 123, pp. 180-192, 2011.

V. A. Benignus *et al.*, Neurobehavioral effects of acute exposure to four solvents : Meta-analyses, *Toxicological Sciences*, vol. 109, pp. 296-305, 2009.

M. Yucel *et al.*, Toluene misuse and longterm harms : A systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature, *Neurosc. & Biobehav. Reviews*, vol. 32, pp. 910-926, 2008.

faibles quantités de solvants organiques volatils se dégagent aussi des plastiques et s'additionnent aux vapeurs de l'essence tombée sur la chaussure de la conductrice –, mais l'impact est difficile à estimer, car la concentration interne dans l'habitable dépend de l'aération.

D'un point de vue légal, cette analyse suggère que les normes actuelles protègent la population d'une exposition chronique aux solvants organiques, mais sous-estiment l'impact d'une exposition ponctuelle. On investit des efforts pour y remédier, mais cela nécessitera du temps et de l'argent. L'approche qui relie les effets des solvants à ceux de produits très étudiés tels que l'éthanol peut se révéler instructive.

Quel est le risque acceptable ?

Finalement, la gestion des risques n'est pas qu'un problème scientifique. Il est peu probable que les gens renoncent à conduire à cause des risques associés aux solvants en suspension dans l'air, et l'exposition « acceptable » sera définie en comparant les bénéfices et les coûts de ces produits pour la société. L'analyse devra prendre en compte tous les paramètres en jeu, tels que le mode de vie, les aspects économiques, les lois environnementales et la santé publique. ■