

DOSSIER D'INFORMATION N° 21

CONNAISSEZ-VOUS LE SYNDROME AÉROTOXIQUE ?

André PICOT, Président de l'ATC

Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire du CNRS, Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les Produits chimiques en Milieu de Travail (SCOEL, Luxembourg)

GSM int'l +33 6 10 82 44 21 - andre.picot@gmail.com

Jean DUCRET, ATC

Physicochimiste

Ingénieur de recherche honoraire du CNRS

Ancien chargé de mission aux risques chimiques de la délégation Alsace du CNRS

Stéphane PASQUALINI, ATC

Cabin Crew-Union Representative

Syndicat National des Personnels Navigant Commerciaux (SNPNC-FO)

stpasqualini.snpnc@gmail.com

Aircraft Cabin Air Contamination

Health and Flight Safety Implications

Coordonnateurs

André PICOT

Président de l'ATC
Toxicochimiste

Jean DUCRET

ATC

Physicochimiste

Association Toxicologie-Chimie

9^{bis} rue Gérando
75009 Paris - FRANCE

07 85 15 72 51
atc@atctoxicologie.fr
<http://www.atctoxicologie.fr>

Contact ATC Jennifer OSES

ATC
Écotoxicologue

GSM int'l +33 681 196 665
Jennifer_oses@orange.fr

44 p.





DOSSIER D'INFORMATION N° 21

CONNAISSEZ-VOUS LE SYNDROME AÉROTOXIQUE ?

SOMMAIRE

1. QUELLE EST LA NATURE DU SYNDROME AÉROTOXIQUE (SAT) ?	7
2. COMMENT SE CONTAMINE L'AIR DES CABINES ?	7
3. QUELS SONT LES PRODUITS CHIMIQUES SUSCEPTIBLES DE SE RETROUVER DANS L'AIR DES CABINES ?	9
3.1. Composition des Huiles moteur.	10
3.1.1. Les Esters gras.	10
3.1.2. Les Phosphates d'aryle.	10
3.1.3. La N-Phényl-1-naphtylamine.	11
3.2. Composition des Fluides hydrauliques.	12
3.3. Implication des Fluides anti-givre.	12
3.4. Quelle est la nature des Produits de pyrolyse des Huiles moteur et des Fluides hydrauliques ?	13
4. DESTINÉE DES PHOSPHATES ORGANIQUES DANS L'ORGANISME.	13
5. QUELS SONT LES SYMPTÔMES DU SYNDROME AÉROTOXIQUE ?	15
6. UNE PRÉVENTION QUI PARAÎT BIEN LONGUE À SE METTRE EN PLACE !	18
7. CONCLUSION.	19
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23
ANNEXE 1 : COMPARAISON ENTRE LES SYMPTÔMES LIÉS AU SAT ET CEUX LIÉS À DES INTOXICATIONS SPÉCIFIQUES	27
ANNEXE 2 : FIN TRAGIQUE D'UN PILOTE BRITANNIQUE INTOXiqué PAR UN COMPOSÉ ORGANOPHOSPHORÉ.	29
ANNEXE 3 : FICHE TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUE DU PHOSPHATE DE TRI-ORTHO-CRÉSYLE (TOCP) FTEC N° 7	31
ANNEXE 4 : FICHE TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUE DE ÉTHYLÈNE-GLYCOL - FTEC N° 4	37





CONNAISSEZ-VOUS LE SYNDROME AÉROTOXIQUE ?

(SAT)

ATC – 1^e édition, 18 juin 2018 – Rév. nov. 2018

On imagine facilement que la réponse sera rarement positive !

Bien entendu quelques exceptions seront possibles dans le milieu des navigateurs aériens, curieux sinon, fait certainement rarissime, parmi les experts en Toxicologie. Ces derniers vont avec raison, penser qu'il s'agit vraisemblablement de symptômes cliniques observés parmi le personnel du secteur aéronautique, qu'ils soient navigants aériens ou au sol... sans bien entendu oublier les passagers, les plus nombreux et, certainement, les moins bien informés de cet inquiétant « syndrome », surtout connu sous son vocable « Syndrom Air Cabin » [1].

Mais toutes ces considérations ne peuvent nous informer comment, dans tous ces avions tant sécurisés, l'air peut devenir toxique ! Ceci ne peut être que du domaine de l'irréel ?

Allons donc à la découverte de ce mystère si inattendu !

D'un point de vue historique, les éventuels effets néfastes sur la santé de l'air introduit dans les cabines des avions à réaction, tant militaires que civils, étaient connus dès les années 1950, mais ils ne furent bien caractérisés qu'en 1999.

C'est un groupe d'experts, dont le Professeur de Toxicologie australien Christ WINDER, l'Expert français Jean-Christophe BALOUET et le Médecin Harry HOFFMAN, Chirurgien de l'US Navy, qui dénommèrent cette nouvelle pathologie « Syndrome Aérotoxique »¹ [2].

¹ What is aerotoxic syndrome ? The Telegraph (28 février 2017) - <http://www.telegraph.co.uk/news/aviation/11427400/What-is-aerotoxic-syndrome.html>





LE SYNDROME AÉROTOXIQUE

1. QUELLE EST LA NATURE DU SYNDROME AÉROTOXIQUE (SAT) ?

En se limitant à quelques généralités, le « Syndrome Aérotoxique » peut être défini, du point de vue d'un Toxicochimiste membre de l'ATC, comme une pathologie liée à l'exposition des personnels et des passagers aériens, à l'air pressurisé diffusé en continu dans les cabines, lors des vols. Plus précisément, l'air est distribué toutes les cinq minutes dans la cabine de pilotage, celle des personnels navigants et celle des passagers.

D'emblée, il peut paraître évident que l'air des cabines est censé être sans effet sur la santé des personnes qui le respirent !

Or il semblerait qu'à long terme, lors d'expositions prolongées, certaines personnes présentent des pathologies peu caractéristiques, qui dégradent progressivement leur santé.

En réalité, ces symptômes qui manquent de spécificité, pourraient tout à fait être classés dans la catégorie assez floue des maladies que les Anglo-saxons regroupent sous l'appellation de « Multiple Chemical Syndrome », le « MCS » [Annexe 1]. La traduction française pourrait être « Hypersensibilité liée à l'exposition à de multiples Produits chimiques » ou, plus simplement, « Hypersensibilité chimique multiple », la « HCM ».

D'où l'intérêt des Toxicochimistes, intrigués par cette étrange pathologie.

En fait tout ceci manque de précision, ce qui, dans notre monde, ne peut qu'engendrer des polémiques... et, bien entendu, au dépend des malades, le plus souvent rangés dans la catégorie des « psychologiquement fragiles » ! C'est semble-t-il dans l'air du temps, pour beaucoup de troubles difficiles à caractériser et à standardiser !

Cherchons donc à être un peu plus précis.

2. COMMENT SE CONTAMINE L'AIR DES CABINES ?

Dans l'Aviation Civile, l'air qui alimente les cabines des avions à réaction est prélevé à l'intérieur des réacteurs et arrive directement en cabine... ceci peut sembler ahurissant, mais c'est l'exacte vérité ! Par contre actuellement, seuls les Boeing 787 sont des avions utilisant des compresseurs électriques captant directement l'air extérieur, sans passer par le moteur.

En effet, la moitié de l'air qui va participer à l'alimentation et à la pressurisation des cabines est directement aspirée dans la partie avant des réacteurs : air qui, après son séjour dans les turbines, peut éventuellement se charger de contaminants !

L'air prélevé au niveau des compresseurs des réacteurs peut être contaminé par une fuite interne d'Huile moteur dans l'air du compresseur. L'air injecté directement dans les cabines a été, dès le début des années 1950, accusé d'être responsable de divers troubles parmi le personnel navigant.

Dans le turboréacteur, les pales de la soufflante, qui agit comme une hélice, doivent tourner en permanence autour d'un axe central lubrifié par un joint liquide à base d'une Huile de synthèse. Cette Huile moteur doit résister à des températures de l'ordre de 500 °C, Elle



est isolée par des joints spéciaux en Carbone, afin d'éviter les fuites, ce qui n'est pas toujours le cas.

À ce niveau, l'air destiné aux cabines est prélevé dans des compresseurs à basse puis à haute pression, où il s'échauffe sous l'effet de la pressurisation (Schéma 1, n°1).

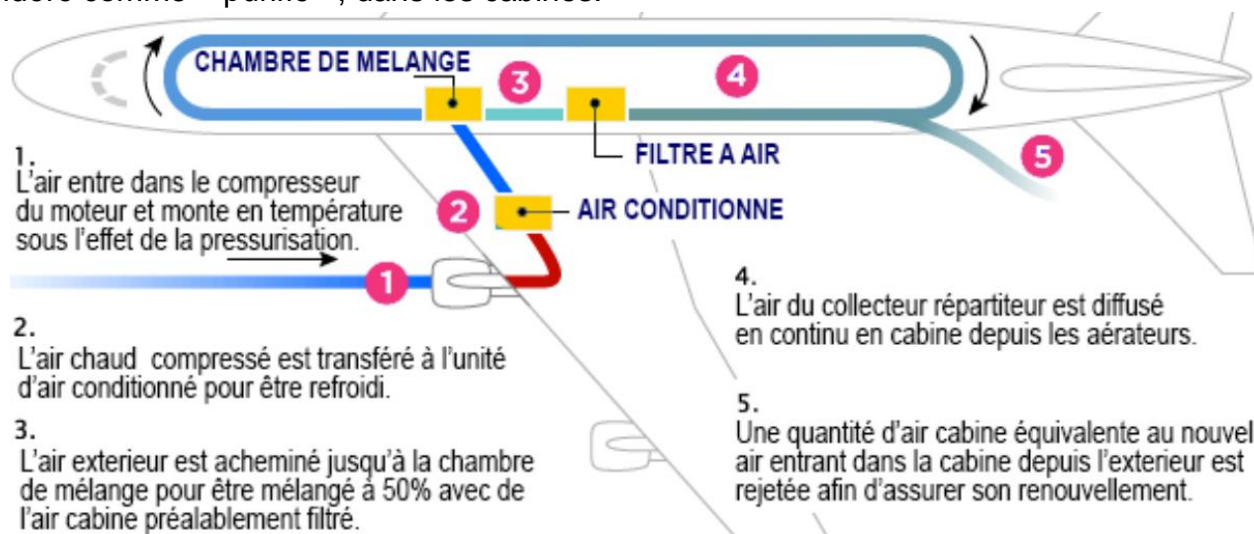
Vers l'arrière du réacteur, l'air comprimé et chaud arrive ensuite dans la chambre de combustion, Schéma 1 n°2 dans laquelle est injecté le Kérosène, le Carburant Avion à base d'Hydrocarbures de C₉ à C₁₆.

L'énergie dégagée par la combustion du Kérosène est transférée aux turbines. La pression et la vitesse des gaz chauds fournissent la force nécessaire pour faire tourner les turbines et l'arbre qui, à son tour va entraîner les compresseurs de la soufflante.

Le circuit de l'air extérieur arrivant des compresseurs jusqu'aux cabines est résumé sur le Schéma 1.

Or, sans doute par suite de fuites non maîtrisables, il s'est entre-temps enrichi de toutes les impuretés provenant des composants de l'Huile minérale et, éventuellement, de ses Produits de pyrolyse. C'est alors qu'il est mélangé pour moitié avec de l'air prélevé dans les cabines, lequel a bien entendu été filtré en soute par un filtre à poussières de type HEPA 13, prévu pour retenir les microorganismes provenant de l'expiration des passagers et des personnels présents dans l'avion en vol... Par contre, aucune filtration des Produits chimiques ou de leurs Produits de dégradation.

Un collecteur répartiteur distribue, *in fine*, cet air comprimé chaud dit « air comprimé » considéré comme « purifié », dans les cabines.



Janvier 2016 - Document extrait du site du Syndicat national du personnel navigant commercial :

Publication du 22/11/2016 ; AÉROTOXICITÉ : <http://snpsc.org/system/files/article/file/2583-air-cabin-1.pdf>

Air France - Tract - À la une - International-EurECCA : <http://www.snpsc.org/content/air-france/aerotoxicite> [3]

Schéma 1. Alimentation en Air, des Cabines d'Avions à réaction.

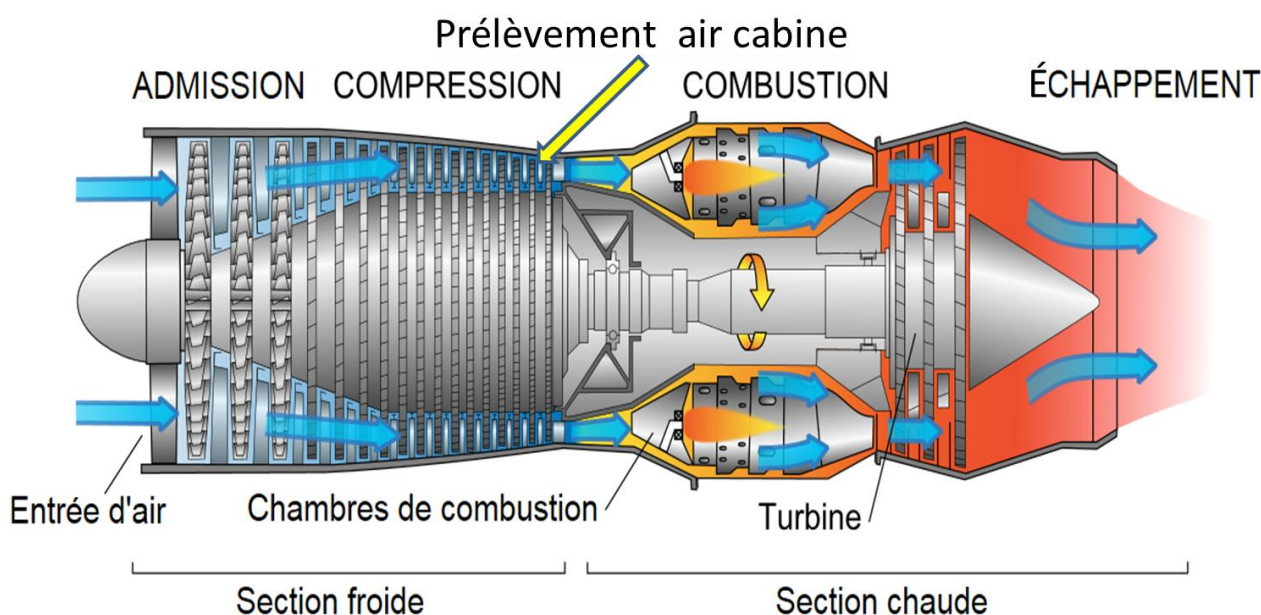
En toute logique, pour assurer convenablement le renouvellement de l'air « cabine », une quantité équivalente à l'air injecté est rejetée à l'extérieur, comme l'indique le Schéma 1 ci-dessus [3].



Un document américain, traduit en français, schématise la structure d'un réacteur avec ses deux compartiments, celui de la compression, puis celui de la combustion (Schéma 2. Coupe d'un réacteur) [4].

On ne peut que rester perplexe sur la qualité sanitaire de l'air que vont respirer toutes les personnes naviguant actuellement dans ces avions. Seul, actuellement, le Boeing 787 effectue un prélèvement de l'air hors des moteurs. Ce choix a été rendu possible grâce au gain de poids réalisé par l'utilisation importante de Matériaux composites dans la réalisation de la structure (l'utilisation de 50 % de Composites pour l'ensemble de l'appareil permet un gain de 20 % en poids par rapport à une structure classique en Aluminium). Pour autant cela ne le rend pas exempt de pollution chimique. En effet, toutes les cabines d'avion, au même titre que nos appartements, sont tributaires aussi bien des contaminants de l'environnement extérieur, puisque l'air introduit n'est pas filtré chimiquement, que des contaminations intérieures dues aux relargages de polluants chimiques par les matériaux constitutifs de la cabine.

En tant que Chimistes, il est intéressant de rechercher quels sont les Produits qui peuvent être éventuellement impliqués dans le « Syndrome aérotoxique ». Ils peuvent se retrouver dans l'air apporté de l'extérieur, soit en tant que tel, soit après pyrolyse dans la chambre de combustion dont la température se situe, il faut le rappeler, aux environs de 500°C.



Document « GCAQE » : « Contaminated-Air-Overview-GCAQE-Brochure-2014.11 ».

Schéma 2. Coupe d'un réacteur.

3. QUELS SONT LES PRODUITS CHIMIQUES SUSCEPTIBLES DE SE RETROUVER DANS L'AIR DES CABINES ?

L'air envoyé dans les cabines peut être pollué par les Produits de pyrolyse de l'Huile moteur servant à lubrifier le compresseur, par les Produits de décomposition thermique des Fluides hydrauliques, ainsi que par l'Ozone atmosphérique et toutes les sources internes à la cabine. S'y ajoute le Kérosène lors de la mise en poussée ou du « taxiing » en attente du



décollage, ou la pulvérisation de Produits de dégivrage de type Glycol, pyrolysés et diffusés en cabine via l'APU (Auxiliaire Power Unit). On notera également, sur certaines destinations internationales, la pulvérisation d'Insecticides...

Ces deux types d'Huiles ont en commun d'être additionnés avec divers Composés organophosphorés, des Agents anti-corrosion et ignifugeants très efficaces.

3.1. COMPOSITION DES HUILES MOTEUR.

3.1.1. Les Esters gras.

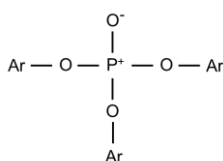
Classiquement, 95 % des constituants des Huiles moteur pour avions sont des Esters gras à base de Polyols, en particulier du Pentaérythritol (parfois du Dipentaérythritol) et des Acides gras à poids moléculaire moyen ou élevé comme l'Acide valérique (Acide pentanoïque).



Figure 1. Exemples de constituants des Huiles moteur pour avions.

3.1.2. Les Phosphates d'aryle.

À ces Esters gras de synthèse, s'ajoutent de 2 à 6 % de Phosphates d'aryle, dont des Phosphates de Tri-crésyle (TCP).



Ar = groupements aromatiques

Figure 2. Phosphates d'aryle

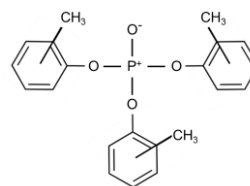


Figure 3. Phosphates de Tri-crésyle (TCP)

Parmi les Phosphates de Tri-crésyle (TCP) présents dans les Huiles moteur, le Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP), connu pour ses propriétés neurotoxiques périphériques, a été le plus étudié.

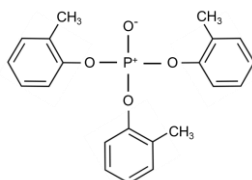


Figure 4. Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP)

Les deux autres isomères, les Phosphates de méta- et de para-Crésyle, se retrouvent souvent dans les Huiles moteur, mais leur toxicité est plus faible que celle du Phosphate de Tri-ortho-crésyle et, surtout, l'isomère Méta- ne présente pas de neurotoxicité périphérique.



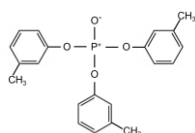


Figure 5. Phosphate de Tri-méta-crésyle (TMCP)

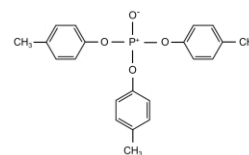


Figure 6. Phosphate de Tri-para-crésyle (TPCP)

Compte tenu de la faible quantité de Phosphate de Tri-ortho-crésyle, d'une part dans les Huiles moteur, d'autre part dans l'air des cabines, d'autres isomères de Phosphates de Tri-crésyle (TCP) peuvent être suspectés d'intervenir dans les effets neurotoxiques observés parmi les pilotes, les hôtessees et les stewards... le tout pouvant avoir des effets de synergie.

Ainsi, il a été rapporté que trois autres isomères des Phosphates de Tri-crésyle, seraient 5 à 10 fois plus neurotoxiques que le TOCP.

Les isomères en cause seraient :

- le Phosphate de Phényl-di-ortho-crésyle (DOCPP) le plus neurotoxique, dix fois plus que le TOCP,
- le Phosphate de Diphényl-ortho-crésyle (DPOCP) 6 fois plus toxique que le TOCP.

Par ailleurs, le, Phosphate de Tri-para-crésyle (TPCP, Figure 6) du fait de ses propriétés inhibitrices vis-à-vis des Cholinestérases, serait aussi doué d'activité neurotoxique.

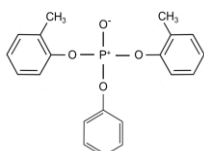


Figure 7. Phosphate de Phényl-di-ortho-crésyle (DOCPP)

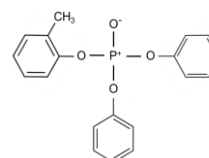


Figure 8. Phosphate de Diphényl-ortho-crésyle (DPOCP)

Il faut remarquer que rarement, des études expérimentales toxicologiques ont été entreprises avec des mélanges complexes, dans des conditions d'exposition par inhalation.

3.1.3. La N-Phényl-1-naphtylamine.

Souvent les Huiles moteur renferment environ 1 % de N-Phényl-1-naphtylamine (PAN), une amine aromatique N-substituée utilisée pour ses propriétés anti-oxydantes.

Cette amine secondaire est allergisante, douée de propriétés méthémoglobinisantes (cyanose, anémie...) mais sans activité génotoxique ou reprotoxique connue.



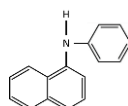


Figure 9. N-Phényl-1-naphtylamine (PAN).

3.2. COMPOSITION DES FLUIDES HYDRAULIQUES.

Les Fluides hydrauliques, qui peuvent aussi participer à la contamination de l'air des cabines, renferment aussi des Organophosphates, parmi lesquels les plus abondants sont le Phosphate de Tri-butyle (TBP) et le Phosphate de Tri-phényle (TPP).

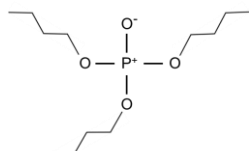


Figure 10. Phosphate de Tri-butyle (TBP).

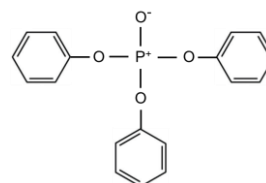


Figure 11. Phosphate de Tri-phényle (TPP).

3.3. IMPLICATION DES FLUIDES ANTI-GIVRE.

En plus d'une contamination possible par l'air introduit dans les cabines des avions à réaction (en provenance à 50 % de l'avant des réacteurs), un apport supplémentaire d'air pollué peut être introduit par les fluides anti-givre utilisés pour le dégivrage des avions sur la zone dédiée.

Ces fluides anti-givre sont susceptibles d'intervenir dans la contamination de l'air en cabine, suite à des projections accidentelles pendant le dégivrage sur les moteurs et/ou l'APU (Auxiliaire Power Unit) qui fournit l'air en cabine, lorsque l'avion est au sol moteurs arrêtés).

Classiquement les constituants de ces fluides de dégivrage sont deux Glycols (Éthylèneglycol et Propylèneglycol), c'est-à-dire des 1,2-Dialcools (1,2-Diols), présentant deux fonctions hydroxyles adjacentes.

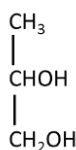


Figure 12. Propylèneglycol.



Figure 13. Éthylèneglycol.

Les premières formulations étaient à base d'Éthylèneglycol dont l'usage est redouté suite à ses propriétés néphro et neuro toxiques.

Progressivement il est remplacé par du Propylèneglycol, considéré comme peu toxique. Certaines compagnies, diffusent la composition des fluides de dégivrage qu'elles utilisent. À titre d'exemple, la fiche de sécurité (FDS) d'un fluide de dégivrage proposé par



la firme Aéro-Sense, BVBA (Roeselare, Belgique), renferme environ 80 % d'Éthylèneglycol, le complément étant du Propylèneglycol.

D'une façon générale, il serait intéressant d'obtenir les fiches de sécurité (FDS, ou SDS en anglais), concernant les produits utilisés par les compagnies aériennes. En effet, les mesures de sécurité à mettre en place lors de leurs utilisations seront très différentes s'il s'agit d'un produit toxique, comme l'Éthylèneglycol, ou d'une substance peu dangereuse pour la santé et l'environnement, comme le Propylèneglycol.

3.4. QUELLE EST LA NATURE DES PRODUITS DE PYROLYSE DES HUILES MOTEUR ET DES FLUIDES HYDRAULIQUES ?

Même si beaucoup de Composés chimiques présents dans les Huiles moteur et les Fluides hydrauliques peuvent se retrouver à l'état de traces dans l'air des cabines, de nombreux autres Produits chimiques peuvent apparaître.

C'est, pour l'essentiel, le cas des Produits résultant de la pyrolyse (à 500 °C dans la chambre de combustion) des Composés organiques et des Composés organophosphorés.

Globalement les Composés organiques vont former du Dioxyde de carbone (CO₂) et une petite quantité de Monoxyde de carbone (CO), dont le rôle dans la toxicité globale des contaminants de l'air des cabines est peut-être loin d'être négligeable ?

Par ailleurs, il est probable que la pyrolyse des Composés organiques (mélanges d'Hydrocarbures de C₆ à C₁₈), comme des Hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) présents dans le Kérosène, forme entre autres des particules très fines, dont des Nanoparticules de Carbone.

En ce qui concerne les Composés organophosphorés, leur pyrolyse, en plus du Monoxyde de carbone provenant de la partie organique, conduit à des Oxydes de phosphore, dont l'Anhydride phosphorique, P₂O₅, qui existe sous forme de dimère, P₄O₁₀. La pyrolyse des Composés organophosphorés peut produire diverses Nanoparticules de nature inconnue.

Composé averse d'eau, l'Anhydride phosphorique est, dans les conditions classiques, un puissant agent déshydratant doué de propriétés irritantes... Une vraie inconnue, que sait-on de la toxicité du mélange issu de la pyrolyse ?

Par rapport à nos connaissances actuelles il est évident que, durant la pyrolyse de tous ces constituants, il va se former des Nanoparticules dont, actuellement, la toxicité est pratiquement inconnue. Si ces Nanomatériaux se retrouvent dans le cerveau des personnes exposées à l'air des cabines et qu'elles souffrent de divers troubles inexplicables par ailleurs, nous pouvons nous interroger sur leur réel impact concernant la santé des personnels navigants ?

4. DESTINÉE DES PHOSPHATES ORGANIQUES DANS L'ORGANISME.

Parmi les Composés organophosphorés, éventuellement présents dans les Huiles moteur et les Fluides hydrauliques, les Phosphates de Tri-crésyle (TCP) sont en général les plus abondants, ce qui est fortement contesté par les autorités de l'aviation nationale.

Le Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP) aussi nommé Phosphate de Tri-ortho-tolyle, composé minoritaire du mélange de Phosphates de Tri-crésyle (TCP) est l'isomère dont le métabolisme et la toxicité ont été les mieux étudiés.

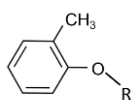


En règle générale, les Phosphates organiques sont facilement absorbés par les voies orale ou cutanée. En l'absence de données, l'absorption par inhalation ne doit pas être négligée. Le Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP) est ultérieurement, rapidement distribué dans les organes riches en graisses, les tissus de soutien adipeux : le foie, les reins et, certainement, le système nerveux...

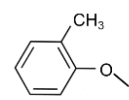
Dans le foie, le TOCP est pris en charge par divers enzymes de métabolisation, pour permettre son élimination sous forme de métabolites hydrosolubles.

La voie la plus importante dans la toxicité du TOCP, correspond à l'oxydation d'un groupement méthyle (-CH₃) en présence de Mono-oxygénases à Cytochrome P-450 (CyP450-3A et CyP450-3A5) avec formation de l'Alcool primaire correspondant (-CH₂-OH).

Ensuite, par interaction avec la Sérum-albumine, un des groupements Toluyle est éliminé sous forme d'ortho-Crésol (Schéma 3).



Groupement ortho-Crésyle.



ortho-Crésol.

Le reste de la molécule forme un Phosphate cyclique, le Phosphate d'ortho-Crésyl saligénine (CBDP). Cet intermédiaire réactif attaque la fonction Alcool primaire d'une Sérine (Acide aminé à fonction alcool) en position 198 de la Butyrylcholinestérase et, certainement, d'autres Cholinestérase. Il se forme un Adduit de masse 170 D, lequel, dans le temps, perd son groupement Crésyle et conduit à un adduit de masse 80 D, comme l'indique le schéma ci-après.

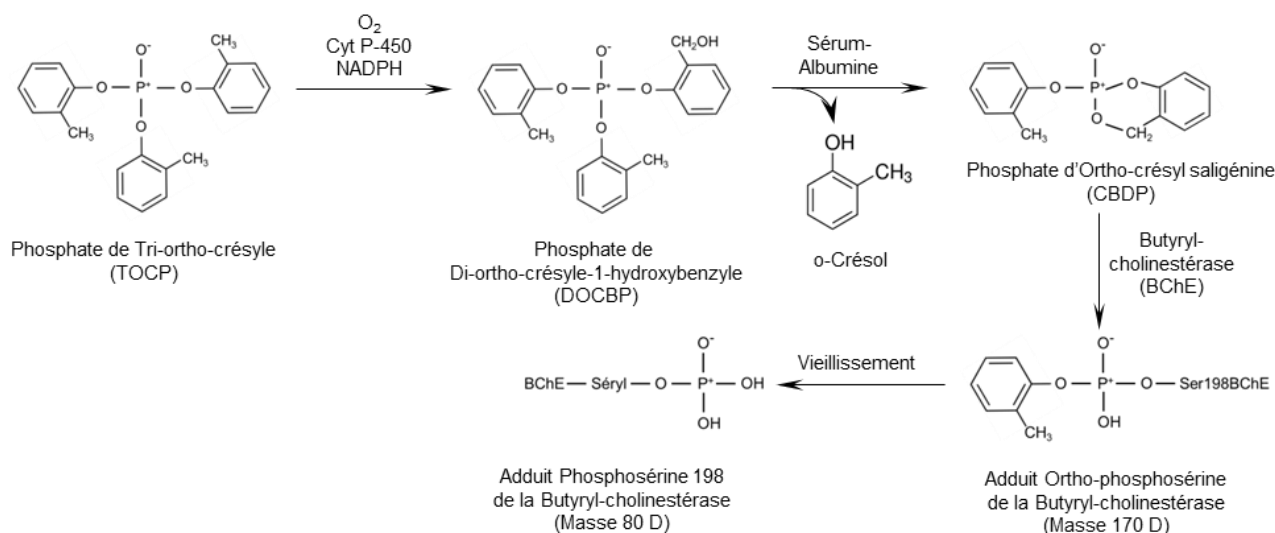


Schéma 3. Métabolisation, en présence de Cytochrome P450, du Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP)

Comment pourrait intervenir le Phosphate de Tri-ortho-crésyle, dans la neurotoxicité du Syndrome Aérotoxique ?



Il est actuellement admis que le Syndrome aérotoxique résulterait de l'exposition des personnels respirant l'air des cabines. Celui-ci serait contaminé principalement par des Phosphates d'aryle, dont le Phosphate de Tri-ortho-crésyle, le Monoxyde de carbone, mais aussi par divers Aldéhydes, dont le Formaldéhyde et l'Acétaldéhyde.

Le Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP), est un Composé organophosphoré utilisé comme lubrifiant, anti-usure et ignifugeant des Huiles moteur.

À titre d'exemple, comme l'indique le schéma 3 de la Métabolisation du TOCP, ce Composé organophosphoré aboutit *in fine*, au :

2-(ortho-Crésyl)-4H-1,2,3 benzodioxaphoran-2-one,
communément appelé Phosphate d'ortho-Crésylsaligénine (CBDP).

Ce Toxique ultime va irréversiblement inhiber deux enzymes, présents dans le système nerveux, principalement la Butyrylcholinestérase (BChE, EC3.1.1.8) et, secondairement, l'Acétylcholinestérase humaine (AChE, EC3.1.1.7). Perdant rapidement leur activité, qui consiste à hydrolyser l'Acétylcholine, ces Cholinestérases ne sont pas recyclées.

De ce fait, l'Adduit ortho-Phosphosérine de la Butyrylcholinestérase, de masse 170 D, perd au cours de son vieillissement, un reste ortho-Crésol en formant, comme métabolite final, un Adduit Phosphosérine 198 de la Butyrylcholinestérase, de masse 80 D.

L'équipe grenobloise de Patrick Masson a mis en évidence par radiographie X en 2011 [6], que cet Adduit final, de masse 80 D, pourrait être responsable de la neurotoxicité périphérique du Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP).

5. QUELS SONT LES SYMPTÔMES DU SYNDROME AÉROTOXIQUE ?

La première utilisation des Huiles moteur spécifiques pour les réacteurs date des années 1950, dans les avions de l'US Air Force (USAF).

Dès cette époque, les pilotes se plaignaient de divers troubles, qu'ils attribuaient à des contaminants présents dans ces Huiles moteur.

Ainsi, en mai 1954, William J. Van Every [7] un pilote de l'USAF, signale que lorsque les premiers symptômes apparaissent, sa vision se trouble, il devient nauséux et il ressent une grande fatigue. Par ailleurs, il a éprouvé une sécheresse dans la bouche et dans la gorge [7].

La même année, WN. Aldridge [8] démontre que les Phosphates de Tri-crésyle provoquent une démyélinisation des nerfs longs, ce qui peut entraîner des polynévrites.

Ultérieurement, dans différents pays, de nombreux auteurs signalent de tels troubles parmi les pilotes et navigants.

Mais il aura fallu attendre 60 ans, pour que le toxicologue américain Mohamed Abou-Donia [10] démontre l'implication du Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP) dans cette pathologie observée chez un pilote. La tragique intoxication de ce pilote est présentée en Annexe 2, p 29.

En 2010, Suzan Michaelis [9] précise qu'environ 45 % des pilotes signalent que, durant ou à la fin de leur vol, ils ressentent plusieurs symptômes du « Syndrome aérotoxique ».

Selon les compagnies aériennes, la possibilité d'une contamination de l'air des cabines, suite à des fuites d'Huile moteur ou de Fluide hydraulique, est prise en compte de façon très variable et plutôt désinvolte... !



Ceci semble lié à une sensibilisation trop peu importante, concernant la recherche des causes de ces troubles par le personnel navigant.

Ainsi, les fumées d'Huile qui entraînent des atteintes à la santé, à court ou à plus ou moins long terme (nausées, vomissements, diarrhées, irritations diverses, insuffisances respiratoires, vertiges, fatigue...) concerneraient un cas pour 100 000 heures de vol.

Quelle confiance faire à une telle affirmation ? Une étude gouvernementale britannique signale que les fumées d'Huile toucheraient 1 % des vols... des chiffres difficilement vérifiables.

Selon M. Abou-Donia [10] l'exposition répétée à de faibles doses de divers Composés organophosphorés de type Phosphates d'Aryle (PA), entraîne une neurotoxicité chronique dite « organophosphate induced-delayed neuropathy » (OPIDN) qui serait, semble-t-il, plus forte à faible dose qu'à dose élevée !

Selon V. Hausherr [11] une neurotoxicité fonctionnelle a été observée, suite à une exposition à de très faibles concentrations de Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP), sans entraîner pour autant des lésions visibles.

Cela suggère que le TOCP, à faible dose, peut provoquer des atteintes cérébrales, avec déficit cognitif.

Une étude, en 2011, de Mariya Liyasova [13] a mis en évidence que sur 12 passagers testés, six étaient positifs à une exposition au Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP), mais, sans symptôme apparent.

En Grande-Bretagne, les Phosphates de Tri-crésyle (TCP) contaminants des Huiles moteur, sont retrouvés dans l'air des cabines de 46 % des vols. Par ailleurs, le Phosphate de Tri-butyle (TBP), contaminant important des Fluides hydrauliques, est détecté dans l'air des cabines de 73 % des vols.

Une étude internationale réalisée par P. Masson et coll. en 2011 [6], montre que les navigants d'une moyenne d'âge de 41 ans, ont divers troubles neurologiques, ainsi que des cancers dix 10 fois plus conséquents que pour une population témoin.

Enfin, une étude américaine de 2014 à Harvard, a mis en évidence chez le personnel navigant féminin, en plus de troubles neurologiques, une incidence plus importante de cancers touchant la sphère sexuelle.

Dans sa dernière évaluation de 2017 [14] l'European Aviation Safety Agency (EASA) se montre très confiante sur la bonne qualité de l'air des cabines, qui serait meilleure que celle de différents milieux intérieurs (milieux domestiques, milieux scolaires...)

Dans son évaluation, l'EASA affirme que les concentrations en Composés organiques volatils (COV), en gaz carbonique (CO₂) et en Monoxyde de carbone (CO), doivent être considérées comme normales par rapport aux concentrations des autres milieux intérieurs.

À titre d'exemple en moyenne, la concentration globale en COV dans les cabines se situe entre 0,024 et 2,1 mg/m³ avec de faibles quantités de Formaldéhyde (de 0,03 à 48 µg/m³) et d'Acétaldéhyde (0,02 à 42 µg/m³).

L'EASA reconnaît qu'on détecte des Composés organophosphorés (COP) dans la totalité des 516 échantillons analysés (en moyenne de 0,009 à 0,020 µg/m³), mais sans l'isomère ortho pour les Phosphates de Crésyle.

Les deux Composés organophosphorés le plus souvent détectés sont le Phosphate de Tributyle (PTB) (0,037 à 2,484 µg/m³) et, surtout, le Phosphate de Tris(2-



chloroisopropyle) (0,023 à 9,977 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) qui est, actuellement le Composé retardateur de flamme le plus souvent analysé, organophosphate dont la pyrolyse ne peut qu'augmenter le taux de Dioxines, en apportant le Chlore nécessaire à leur synthèse !

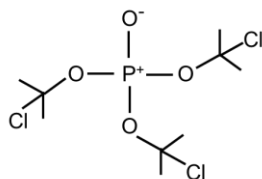


Figure 14. Phosphate de Tris(chloroisopropyle).

Il est important de remarquer que les deux Composés organophosphorés retrouvés par l'EASA [14], sont aussi présents dans l'air des cabines des Boeing 787 (0,037 à 1,198 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le PBT et 0,041 à 2,633 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le Phosphate de Tris(chloroisopropyle)... ce qui est malgré tout étonnant !

Globalement, par rapport aux données officielles de l'Union européenne déterminées par l'EASA, on ne peut que rester perplexe devant un tel optimisme, par rapport à plusieurs études entreprises en Grande Bretagne, en Allemagne et aux États-Unis.

À simple titre d'exemple, alors que le taux de Monoxyde de carbone (CO) évalué par l'EASA était inférieur à 0,5 ppm [14], l'étude américaine de C. Van Netten [15] en 2000, indique que le taux moyen de CO est de l'ordre de 100 ppm... étrange cette différence !

Par ailleurs, plusieurs travaux récents ont mis en évidence l'augmentation, parmi les personnels navigants, de cancers et de maladies neuro-dégénératives, dont la sclérose amyotrophique latérale [16].

Suite à ces différentes études assez inquiétantes, la concentration du Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP) dans les Huiles moteur a été progressivement diminuée, celui-ci n'existerait plus, actuellement, qu'à l'état de traces.

Certains fabricants d'Huiles moteur ont, par ailleurs, préféré changer de Composés organophosphorés.

Mais la diversité de ces Phosphates est impressionnante. Ainsi depuis longtemps, l'armée américaine utilise l'Huile de la firme NYCO dont l'additif alternatif est le Phosphate de Tri-ortho-isopropylphényle (TOIPP). Le Phosphate de Tri-ortho-isopropylphényle (TOIPP) serait moins toxique que le TOCP, surtout au niveau du système nerveux périphérique. Néanmoins, il pourrait agir comme un perturbateur endocrinien mâle, interférant avec le récepteur des Androgènes.

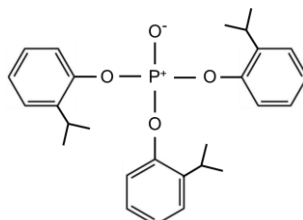


Figure 15. Phosphate de Tri-ortho-isopropylphényle (TOIPP).



En admettant que la neurotoxicité, surtout périphérique, du TOIPP soit moins importante que celle du TOCP, il nous semble raisonnable d'imaginer que la pyrolyse au niveau des réacteurs (jusqu'à ~ 500 °C) des Composés organophosphorés, conduite à des dérivés très proches, dont des Structures phosphorées nanométriques, ce qui nous semble très inquiétant.

À notre sens, la formation possible de Composés nanométriques, capables de franchir dans un premier temps la barrière alvéolaire (où aboutit l'air respiré au niveau des poumons), puis la barrière hémato-encéphalique (les méninges) protégeant le système nerveux central, n'est pas sans poser des problèmes sanitaires, qu'il faudrait au plus vite prendre en considération.

En effet rien n'interdit aux Nanoparticules de migrer jusqu'au cerveau... et qui peut prédire leur réel impact ?

Il est certain que 2007 aura été l'année où a été avancée l'hypothèse de la formation de nanoparticules lors de la pyrolyse des Produits organiques ou organométalloïdiques, constituants constants des Huiles moteur ou Fluides hydrauliques [17].

En effet, il est indéniable qu'au contact de surfaces métalliques des turbines, dont la température peut atteindre 1700 °C, ces Composés peuvent libérer entre autres des Particules ultrafines : des Nanoparticules.

Ainsi, Jones et coll. [18] ont pu démontrer que les fumées formées dans le turbocompresseur sont constituées, entre autres, de poussières ultrafines nanométriques dont la taille majoritaire se situe entre 50 et 70 nm. Il reste à caractériser ces Nanoparticules, ce qui ne devrait pas poser de problème majeur, ensuite il faudra faire éventuellement la corrélation avec le Syndrome aérotoxique... et le mystère commencera peut-être à s'éclaircir ?

6. UNE PRÉVENTION QUI PARAÎT BIEN LONGUE À SE METTRE EN PLACE !

Une réelle prévention du Syndrome Aérotoxique, doit obligatoirement passer d'abord par une amélioration (« retrofit »-rénovation). Dans une seconde étape, le renouvellement de tout ou partie du « parc avion » actuellement en service, devra être effectué par des avions à « l'air purifié ».

Il est évident que de telles opérations s'avèreront d'autant plus onéreuses, qu'il faudra leur ajouter le manque à gagner des compagnies aériennes durant la période d'immobilisation de la flotte d'avions à transformer.

À titre d'information, en 2017, la flotte d'avions incriminés reste à la discrétion des compagnies aériennes, qui rechignent à communiquer sur le sujet. De fait, au début 2016, elles n'iaient en bloc tout incident. Néanmoins, il a pu être observé un changement de cap devant l'ampleur du dossier. Ainsi, en France, il est admis avec réticence une soixantaine de cas... Mais devant le caractère discrétionnaire hautement brulant et la méconnaissance de ce dossier, on peut sans risquer de se tromper, penser que ces chiffres restent largement sous-évalués, par rapport aux chiffres avancés par diverses organisations aériennes hors de France.

De plus les personnels navigants restent sous-informés sur le sujet et, parfois, bien seuls et démunis devant ces types d'incidents, auxquels ils sont exposés plusieurs jours d'affilée sur différents appareils.



À titre d'exemple et pour information, suite à un reportage télévisé chez nos voisins allemands, plus de 1000 cas ont été rapportés par les équipages, sensibilisés par ce reportage, au courant de l'année qui a suivi sa projection.

Comme actuellement la durée de vie d'un avion se situe en moyenne entre 25 et 30 ans, il semble difficile de fixer le temps nécessaire pour renouveler l'ensemble des flottes françaises par des avions « propres ».

En attendant cette révolution « promise », des améliorations pourraient être mises en place immédiatement, qui ne nécessiteraient pas des budgets dispendieux.

Au titre des progrès pouvant être réalisés rapidement :

- Détecteurs – Alarmes – Voyants.
- Filtres placés sur le circuit d'alimentation d'air de la cabine, directement en sortie des moteurs, et capables d'arrêter les Nanoparticules.

En définitive, le chiffrage d'une politique de prévention va s'avérer extrêmement élevé et la question cruciale est : qui paiera ? « That is the question ! ».

Par comparaison, nous assistons peu ou prou au même type de scandale que celui de l'industrie automobile avec les moteurs Diesel et le Gazole. Tout le monde connaît les dangers sanitaires de ce carburant. Mais il est regrettable que, comme toujours, les préoccupations financières soient prioritaires sur la santé publique qui, en plus de considérations éthiques, entraînent pourtant un impact financier au moins égal sinon plus important, en matière de soins et de crédits publics...

Dans un tel contexte, on comprend que la mise en place d'une réelle politique de prévention du Syndrome Aérotoxique (SAT), se heurte frontalement à une résistance passive d'une majorité d'acteurs et de responsables concernés ! Quel triste constat !

7. CONCLUSION.

COMME AU CARNAVAL DE VENISE, LE « SYNDROME AÉROTOXIQUE » AVANCE MASQUÉ ET À PETITS PAS !

En conclusion, répondre à la question « Connaissez-vous le Syndrome Aérotoxique ? » nous semble pratiquement impossible, tant le nombre d'acteurs qui agissent dans l'ombre est important...

D'un côté, les responsables et décideurs de l'Industrie aéronautique semblent éternellement optimistes : pas d'inquiétude, une nouvelle génération d'avions qualifiés « d'avions propres » arrive !

Cela veut-il dire qu'actuellement (à part le Boeing 787) les avions qualifiés d'ancienne génération ne seraient pas « propres » ?

Mais qu'en pensent les Associations de victimes du Syndrome Aérotoxique ?

Selon le GCAQE (Global Cabin Air Quality Executive) et l'AVSA (Association des Victimes du Syndrome Aérotoxique) il s'agit d'un combat trop inégal. En effet, il est actuellement très difficile de faire reconnaître les victimes potentielles d'un Syndrome Aérotoxique. En fait, c'est un classique dans le parcours du combattant des victimes de maladies professionnelles... il suffit de penser à l'Amiante !



Comme partout, les secrets de fabrication, ainsi que la concurrence féroce entre avionneurs, constructeurs, équipementiers et compagnies aériennes, ne peut que freiner une sortie du silence... l'omerta est de mise !

Dans le domaine scientifique, en Australie en 1999, trois chercheurs décrivent le Syndrome Aérotoxique. Depuis cette date, silence radio ou presque... !

En ce qui concerne l'aspect toxicologique relatif aux contaminants éventuellement présents dans les cabines, il semble actuellement extrêmement difficile d'incriminer l'un ou l'autre des Produits précédemment cités, d'autant plus que les poussières de tailles nanométriques sont, jusqu'à présent, totalement ignorées !

Malgré tout, le Monoxyde de carbone, ainsi que des Aldéhydes, tels le Formaldéhyde et l'Acétaldéhyde et différents Phosphates d'aryle (TOCP...) participent certainement à la contamination de l'air diffusé vers les cabines de l'avion. Comme ces composés transitent par le compresseur dont la température avoisine les 500 °C, les Phosphates d'aryle quels qu'ils soient, subissent une pyrolyse. À partir des Phosphates d'aryle, il se forme des Oxydes de phosphore, dont on ne connaît pas la composition et les structures réelles.

Ce qui est certain, c'est qu'il se forme obligatoirement des poussières ultra-fines, vraisemblablement riches en Nanoparticules. Qui a eu la curiosité d'analyser ces Nanoparticules ? Que sait-on actuellement de la destinée de ces Nanoparticules dans l'organisme humain ? Si des études existent, elles sont secrètes.

Compte tenu de leurs tailles extrêmement faibles (le nanomètre correspond au milliardième de mètre), si on se réfère aux Nanoparticules de Carbone résultant, entre autres, de la pyrolyse des Hydrocarbures aromatiques polycycliques, elles franchissent facilement la barrière alvéolaire des poumons, passent dans le sang et se répartissent dans tout l'organisme, dont le cerveau. Un passage direct dans le cerveau est aussi possible par le nerf olfactif qui arrive dans la cavité nasale après avoir traversé l'os ethmoïde. Ceci pourrait expliquer les troubles neurologiques observés et décrits dans diverses plaintes de personnes impactées par le Syndrome Aérotoxique.

Or il paraît évident que, quel que soit le Phosphate d'aryle présent dans les Huiles moteur ou hydrauliques, cela ne change presque rien aux Produits finaux phosphorés résultant de leur pyrolyse, dans lesquels se retrouvent sans aucun doute, des Nanoparticules. Dans ce sens il devient important d'engager des recherches pour remplacer les Phosphates d'aryle par des Produits non phosphorés.

En définitive, il paraît urgent que pour faire progresser les connaissances concernant les atteintes du Syndrome Aérotoxique, il est essentiel de développer des recherches au niveau scientifique, tant chimiques que biologiques, pour mieux comprendre comment les Phosphates d'aryle, avant et après pyrolyse, agissent entre autres, le système nerveux, qu'il soit périphérique ou central.

Dans toutes les pathologies plus ou moins bien définies dont sont victimes les personnes exposées à l'air dit « propre » des cabines d'avion, il est très important d'obtenir des réponses précises sur l'origine des troubles qui les accablent et, surtout, de les assister dans leur courageux combat pour faire reconnaître leur maladie... classée actuellement comme « d'origine inconnue » !



On ne peut qu'espérer que les lanceurs d'alerte seront bientôt entendus par les responsables de l'aéronautique, mais aussi par les médecins en charge de la Santé des Personnels.

**Il est essentiel que chacun, à son niveau soit bien conscient
que la Prévention ne doit pas rester une utopie !**

Paris, le 18 juin 2018,
André PICOT, Jean DUCRET et Stéphane PASQUALINI





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1a.- Winder C (2006).

Hazardous chemicals on jet aircraft cases study-jet engine oils and Aerotoxic syndrome. *Curr Top Toxicol*, 3, 65-88.

1b.- Winder C, Fonteyn P, Balouet JC (2002).

Aerotoxic syndrome : a descriptive epidemiological survey of aircrew exposed to cabin air borne contaminants. *J. Occup. Health Safety. Aust-NZ* 18, 321-338.

2.- Balouet JC, Winder C (1999).

Aerotoxic syndrome in aircrew, as a result of exposure to airborne contaminants in aircraft. Paper presented at the American society of Testing and Materials (ASTM). Symposium on Air Quality and Comfort in Air liner cabins. New Orleans. Oct. 1999, 27-28.

3.- Le Bulletin SNPNC (2016).

Aérototoxicité : le lien entre problèmes de santé chronique et cabine contaminée est enfin établi. <https://snpnc.org/content/air-france/aerotoxicite> ;

<https://snpnc.org/system/files/article/file/2583-air-cabin-1.pdf>

4.- Global Cabin Air Quality Executive (GCAQE) (2014).

Contaminated Air Overview. 1-27.

<https://gcage.org/wp-content/uploads/2017/03/GCAQE-CAQ-Brochure-Public-2017.pdf>

5a.- Winder C, Balouet JC (2002).

The toxicity of commercial jet oils. *Environ Res.*, 2002 june, 89, 146-164.

5b.- Sharp G. (1988).

Toxic Gases and Vapours in Flight. Aviation Medicine, 2nd Edition. Edited by Air Vice Marshall Peter King RAF Ret. 1988, Revised by D. Anton, 1998.

5c.- Rayman R (2002).

Cabin Air Quality : An Overview. *Aviat Space Environ Med.* 2002 March, 73 (3), 211-215.

6.- Carletti E, Schopfr L, Colletier JP, Froment NT, NAchon F, Welk M, Lockridge O, Masson P (2011).

Reaction of Cresyl Saligenin Phosphate, the Organophosphorus Agent Implicated in Aerotoxic Syndrome, with Human Cholinesterases: Mechanistic Studies Employing Kinetics, Mass Spectrometry, and X-ray Structure Analysis. *Chem. Res. Toxicol.*, 24 (6), 797-808.

7.- Loomis TA, Krop S (1955).

Cabin air contamination in RB-57A aircraft – Medical Laboratories Special Report. No. 61. Publication Control No. 50, 31-61, Chemical Corps Medical Laboratories, Army Medical Center, Maryland.

8.- Aldridge WN (1959).

Tricresyl Phosphate and Cholinesterase. *Biochem. J.* 56, 185-189.



9a.- Michaelis S (2010).

Health and Flight Safety Implications from Exposure to Contaminated Air in Aircraft, Ph D thesis. School of Risk and Safety Sciences, Faculty of Science. University of New South Wales (2010). ISBN: 978-0-95-554377 (931 pages).

9b.- Michaelis S, Burdon J, Howard C (2017). Le Syndrome aérotoxique : Nouvelle Maladie professionnelle ? *Public Health Panorama*, 3 (2), 198-211.

10a.- Abou Donia MB, Lapadula DM (1990).

Mechanisms of Organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity : Type I and Type II. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 30, 405-440.

10b.- Abou Donia MB (2003).

Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch. Environ Health*, 58, 484-497.

10c.- Abou Donia MB, Van de Goot FRW, Mulder MFA (2014).

Autoantibody markers of neural degeneration are associated with post-mortem histopathological alterations of a neurologically-injured pilot. *Journal of Biological Physics and Chemistry* 14, 1-19.

11.- Hausherr V, van Thriel C, Krug A, Leist M, Schöbel N (2014).

Impairment of glutamate signaling in mouse central nervous system neurons in vitro by tri-ortho-cresyl phosphate at noncytotoxic concentrations. *Toxicol Sci.*, 142 (1), 274-284.

12.- Passon D (2011).

The international crew health survey. *J. Biol. Phys. and Chem.*, 11, 201–207.

13.- Liyasova M, Li B, Schopfer LM, Nachon F, Masson P, Furlong CE, Lockridge O (2011).

Exposure to tri-o-cresyl phosphate detected in jet airplane passengers. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 1, 256, (3), 337-347.

14.- An Agency of the European Union : EASA (2017).

Characterisation of the toxicity of aviation turbine engine oils after pyrolysis (AVOIL). Final Report, p 1-155, February 16th 2017.

15.- Van Netten C, Leung V (2000).

Comparison of the constituents of two jet engine lubricating oils and their volatile pyrolytic degradation products. *Appl Occup Environ Hyg*. 2000 Mar, 15, (3), 277-283.

16.- Pinkerton L, Hein M, Grajewsky B, Kamel F (2016).

Mortality From Neurodegenerative Diseases in a Cohort of US Flight Attendants. *Am J Ind Med*. 2016 Jul, 59, (7), 532–537.

17.- Jones B, Roth J, Hosni M, 2017. *The nature of particulates in aircraft bleed resulting from oil contamination, LV-17-CO 46, in 2017 ASHRAE winter conference papers, Kansas states university, USA*.



18a.- Howard C, Michaelis S, Watterson A (2017).

The Aetiology of « aerotoxic syndrom » Toxicopathological view point. Account J. toxicol. 1 (5), 3 p.

18b.- Howard CV, Johnson DW, Morton J, Michaelis S, Supplee D, et al. (2018) *Is a Cumulative Exposure to a Background Aerosol of Nanoparticles Part of the Causal Mechanism of Aerotoxic Syndrome? J Nanomed Nanosci: JNAN-139. DOI: 10.29011/JNAN-139. 100039*

19.- Abou Donia M, van der Goot F, Mulder M (2014).

Autoantibody markers of neural degeneration are associated with post-mortem histopathological alterations of a neurologically-injured pilot. Journal of Biological Physics and Chemistry, 14, 19 p.

20.- De Ree H, van den Berg M, Brand T, Mulder G, Simons R, Velbhuijzen van Zanten B, Westering RH (2014).

Health risk of exposure to tricresylphosphates in aircraft : a commentary. Neurotoxicology, 45, 209-215.





ANNEXE 1 :
COMPARAISON ENTRE LES SYMPTÔMES LIÉS AU SAT ET CEUX LIÉS À DES INTOXICATIONS SPÉCIFIQUES

ANNEXE 1A COMPARAISON ENTRE LES SYMPTÔMES LIÉS À L'INTOXICATION AU PHOSPHATE D'ORTHO-TOLYLE ET CEUX LIÉS AU SYNDROME AÉROTOXIQUE				
TYPE DE TOXICITÉ	SYMPTÔMES LIÉS À LA TOXICITÉ DU PHOSPHATE D'ORTHO-TOLYLE		SYMPTÔMES LIÉS AU SYNDROME AÉROTOXIQUE	
TOXICITÉ AIGÛE	1 à 8 jours	Troubles gastro-intestinaux Nausées Vomissements Douleurs intestinales Diarrhées	→ Nausées → Vomissements → Douleurs intestinales → Diarrhées → Rhinites → Conjonctivites → Toux → Paresthésie <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> Symptômes neurotoxiques centraux : - Dépression - Troubles de la mémoire - Troubles du sommeil - Confusion... </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> Fatigue chronique permanente </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> Troubles cardiaques Palpitations Tachycardie </div>	
	8 à 35 jours	Absence de troubles		
		Irritations		Rhinite Conjonctivite Pharyngite Toux
		Neuropathies périphériques des membres		Engourdissements Faiblesse musculaire Paresthésie Paralysie flasque des membres antérieurs, puis des membres postérieurs
2 à 3 mois	Guérison ou aggravation	Paralysie flasque des membres Atrophie musculaire		
TOXICITÉ À LONG TERME	Légers troubles digestifs Troubles neurologiques périphériques mineurs, souvent réversibles			



ANNEXE 1B
COMPARAISON ENTRE LES SYMPTÔMES LIÉS À L'INTOXICATION OXYCARBONÉE (CO)
ET CEUX LIÉS AU SYNDROME AÉROTOXIQUE ET À L'HYPERSENSIBILITÉ CHIMIQUE MULTIPLE

TYPE DE TOXICITÉ	MONOXYDE DE CARBONE	SYNDROME AÉROTOXIQUE	HYPERSENSIBILITÉ CHIMIQUE MULTIPLE (HCM) (MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITY : MCS)
TOXICITÉ AIGÛE	<p>Non irritant Atteintes neurologiques centrales (en relation avec le pourcentage de Carboxyhémoglobine dans le sang)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 % Hb CO <ul style="list-style-type: none"> o Réduction de l'acuité mentale o Dyspnée d'effort - 20 % Hb CO <ul style="list-style-type: none"> o Céphalées o Dyspnée d'effort - 50 % Hb CO <ul style="list-style-type: none"> o Céphalées o Irritabilité o Troubles visuels o Confusion mentale - 60 à 70 % Hb CO <ul style="list-style-type: none"> o Coma o Convulsions o Décès 	<p><u>Effets irritants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rhinite - Conjonctivite - Toux <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nausées - Vomissements - Diarrhées <p><u>Troubles neurologiques périphériques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Polynévrites → Paresthésies <p><u>Troubles neurologiques centraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Troubles du sommeil - Confusion mentale - Anxiété - Dépression <p><u>Troubles cardiovasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles du rythme cardiaque <ul style="list-style-type: none"> o Arythmie o Palpitations 	<p style="text-align: center;">EFFETS AIGUS À PLUS OU MOINS LONG TERME</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nausées - Vomissements - Diarrhées <p><u>Troubles neurologiques périphériques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fourmillement dans les mains - Douleurs musculaires, crampes <p><u>Troubles neurologiques centraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Troubles du sommeil - - Anxiété - Dépression <p><u>Troubles cardiovasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles du rythme cardiaque <ul style="list-style-type: none"> o Arythmie o Palpitations
TOXICITÉ À LONG TERME	<ul style="list-style-type: none"> - Atteintes neurologiques <ul style="list-style-type: none"> o Céphalées o Insomnies o Troubles de la mémoire o Syndrome de Parkinson - Atteintes cardiaques <ul style="list-style-type: none"> o Troubles du rythme o Athérosclérose o Angine de poitrine o Infarctus - Effets reprotoxiques <ul style="list-style-type: none"> o Embryotoxiques o Fœtotoxiques o Effets tératogènes 	<ul style="list-style-type: none"> - Atteintes neurologiques <ul style="list-style-type: none"> o Céphalées o Insomnies o Troubles de la mémoire o Confusion mentale - Atteintes cardiaques <ul style="list-style-type: none"> o Troubles du rythme o Palpitations o Tachycardie - Fatigue chronique permanente <ul style="list-style-type: none"> o Faiblesse musculaire 	



ANNEXE 2 :

FIN TRAGIQUE D'UN PILOTE BRITANNIQUE INTOXiqué PAR UN COMPOSÉ ORGANOPHOSPHORÉ.

En 2014, le Toxicologue américain Abou-Donia et deux médecins hollandais, F. van de Goot et M. Mulder, ont analysé le cas d'un pilote de ligne britannique, âgé de 43 ans, suivi pour une longue maladie handicapante et qui est décédé aux Pays-Bas [19].

Avant sa mort ce pilote attribuait sa pathologie à une exposition répétée, pendant son activité de pilote de ligne commercial, aux Fumées d'Huiles moteur (libérées à partir du compresseur présent dans le réacteur, dont l'étanchéité pouvait ne pas être parfaite).

Souvent, les lubrifiants des moteurs aéronautiques contiennent comme agents ignifugeants, des Phosphates de crésyle (2 à 6 % en poids), qui sont censés renfermer moins de 0,1 % de l'isomère ortho (TOCP) considéré comme le plus neurotoxique de ces mélanges.

En s'appuyant sur l'excellent rapport publié par Abou Donia et ses deux collègues, il est possible de retracer la lente agonie du pilote décédé.

Depuis plus de 10 ans, plusieurs pilotes et navigants se plaignent d'atteintes neurologiques, après des expositions à l'air suspecté pollué de l'intérieur des cabines de pilotage. L'hypothèse avancée est que ces symptômes neurologiques pourraient être dus à une exposition à des émissions de contaminants comme, entre autres, des Esters organophosphorés et leurs produits de pyrolyse.

Du vivant du pilote, son sang avait été prélevé et analysé et une forte augmentation du taux sérique des Auto-anticorps, spécifiquement dirigés contre sept Protéines des cellules nerveuses, avait été mise en évidence. Parmi ces Protéines, deux sont des Protéines très importantes du Cytosquelette : la Tubuline et la Protéine Tau, qui sont des cibles majeures dans plusieurs processus neuro-dégénératifs.

Officiellement, le décès du pilote a été attribué à un surdosage de Pentobarbital, médicament qu'il prenait pour combattre un manque chronique de sommeil.

À l'autopsie réalisée à l'Institut de Médecine légale des Pays-Bas (NFI) il a été constaté au niveau des nerfs longs, une démyélinisation (la Myéline est un Lipide protecteur des Neurones) avec une infiltration des tissus par des Lymphocytes T impliqués, entre autres, dans les processus inflammatoires.

De même, les tissus cérébraux et rachidiens présentaient une dégénérescence axonale et une démyélinisation.

Ces analyses post-mortem semblent évoquer une neurotoxicité induite par des Esters organophosphorés.

La carrière de ce pilote s'est déroulée sur 15 ans, pendant laquelle il a effectué 8000 heures de vol.

Les premiers troubles neurologiques sont apparus au bout de 3 ans de vol : scintillement dans les yeux, céphalées, confusion mentale, le tout accompagné d'une grande fatigue.

Au bout d'une dizaine d'années sont apparus les signes caractéristiques d'une polynévrite (engourdissement des mains et des pieds, fourmillements...)



On observe sur ces nerfs longs, selon les experts, une démyélinisation caractéristique d'une neurotoxicité différée, induite par des Esters organophosphorés et dénommée OPIDN.

L'aggravation de ses troubles neurologiques et musculaires a obligé ce pilote à s'arrêter de voler (2 septembre 2011). L'ataxie entraîne des douleurs constantes et intenses ainsi qu'une absence de sommeil.

Six mois après son dernier vol, une biopsie du tissu adipeux a mis en évidence la présence de métabolites de Composés organophosphorés. Ultérieurement, les troubles neurologiques, tant centraux que périphériques, se sont aggravés et lui ont fait perdre le sommeil, ce qu'il a combattu grâce au Phénobarbital.

Finalement, il a été trouvé mort dans sa chambre d'hôtel suite à un surdosage de Barbituriques. Il est possible que les lésions cérébrales, liées à l'exposition prolongée à des Esters organophosphorés, aient augmenté la toxicité aigüe du Phénobarbital.

En définitive, les symptômes observés du vivant du pilote semblent très proches de ceux rencontrés lors d'une intoxication à long terme avec des Esters organophosphorés. Il est indéniable que la chronologie des atteintes, tant du système nerveux central que périphérique est, semble-t-il, en faveur d'une intoxication à long terme par des Esters organophosphorés, utilisés comme agents ignifugeants, composés dont la pyrolyse peut entraîner la formation de Nanoparticules.

Les deux toxicologues hollandais et leurs collaborateurs qui ont réalisé l'autopsie du pilote britannique ont fait analyser l'Huile moteur d'un Boeing 737 de la compagnie hollandaise KLM. On y retrouve, entre autres, des Esters organophosphorés de type Phosphates de Tri-crésyle, sans l'isomère ortho.

Selon notre hypothèse, la pyrolyse de ce type d'Huile comprenant des Composés organophosphorés, forme obligatoirement des Nanoparticules à base de Phosphore, dont, pour l'instant, nous ignorons totalement la nature exacte et leur réel impact sur la santé.



ANNEXE 3 :
FICHE TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUE DU
PHOSPHATE DE TRI-ORTHO-CRÉSYLE (TOCP)
FTEC N° 7

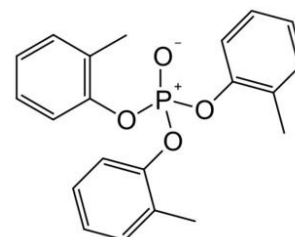
Famille : Organophosphates.

Rédacteurs : André Picot², Jean Ducret³.

PHOSPHATE DE TRI-ORTHO-CRÉSYLE (TOCP)

Synonymes :

- Phosphate de Tri-ortho-tolyle, Phosphate d'ortho-Tolyle,
- Phosphate d'ortho-Crésyle,
- Tri-o-Crésylphosphate,
- o-Crésylphosphate,
- o-Tolylphosphate
- Phosphoric acid tris(methylphenyl)ester ...



IDENTIFICATION DES DANGERS

Étiquetage (Règlement CLP) :



DANGER

H370 Risque avéré d'effets graves pour les organes.

H411 Toxique pour les organismes aquatiques.

QUELQUES GÉNÉRALITÉS

N° CAS : 78-30-8

N° CE : 201-103-5

Formule brute : C₂₁H₂₁O₄P

Masse Molaire : 368,37 g·mol⁻¹

Origines :

Préparation par synthèse. Ces Phosphates d'aryle sont préparés par réaction du Trichlorure de phosphore sur un Phénol, ici l'ortho-Crésol :



² André PICOT, Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire du CNRS, Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les Produits chimiques en Milieu de travail (SCOL, Luxembourg).

³ Jean DUCRET, Physicochimiste, Ingénieur de recherche honoraire du CNRS, ancien Chargé de mission aux risques chimiques de la délégation Alsace du CNRS.



<p><u>Usages :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Plastifiant pour Matières plastiques (Polystyrène, PVC...) - Retardateur de flamme (incorporé dans les Polymères), - Solvant de Pigments... - Fluides hydrauliques, - Additif pour Fluides hydrauliques non inflammables - Additif pour Essences, Gazole, Kérosène...
PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES
<p>État physicochimique : liquide visqueux, d'incolore à jaune pâle. Odeur : légèrement aromatique. Température de fusion : 11 °C Température d'ébullition : 410 °C (101,3 kPa) - Décomposition. Point d'éclair : 225 °C Température d'auto-inflammation : 385 °C Densité (d_4^{20}) : 1,196 Densité (gaz/vapeur) : 12,7 Soluble dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'Éther-oxyde diéthylique, - le Tétrachlorure de carbone, - le Toluène... <p>Légèrement soluble dans l'Éthanol, Pratiquement insoluble dans l'Eau (10 mg·L⁻¹ à 25 °C), Coefficient de partage Octanol/Eau : log P_{ow} = 5,93</p>
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES
<p><u>Stabilité au feu :</u> Non inflammable, non explosif. <u>Stabilité :</u> Composé relativement stable, dans les conditions normales d'utilisation et de stockage. <u>Stabilité thermique :</u> À haute température, le Phosphate de Tri-ortho-crésyle se décompose lentement en libérant des Oxydes phosphoriques (P₂O₅...) et des Composés aromatiques volatils. <u>Hydrolyse :</u> En milieu alcalin, à température ambiante, cet Ester phosphorique s'hydrolyse, finalement, en Phosphate alcalin et ortho-Crésol. L'hydrolyse est très lente en milieu neutre ou acide (H₂SO₄...).</p> <p><u>Oxydation :</u> Dans la littérature, il est souvent rapporté (INRS...) que le Phosphate de Tri-ortho-crésyle réagit violemment avec les Oxydants puissants. Cela semble étonnant, car le Phosphore est à son degré d'oxydation maximum et l'oxydation ne peut intervenir que lentement sur les noyaux aromatiques.</p>
VOIES DE PÉNÉTRATION
<p>Pénétration aisée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie orale. - Voies cutanées et muqueuses. <p>En l'absence de donnée, l'absorption par les voies respiratoires ne doit pas être négligée.</p>
DISTRIBUTION



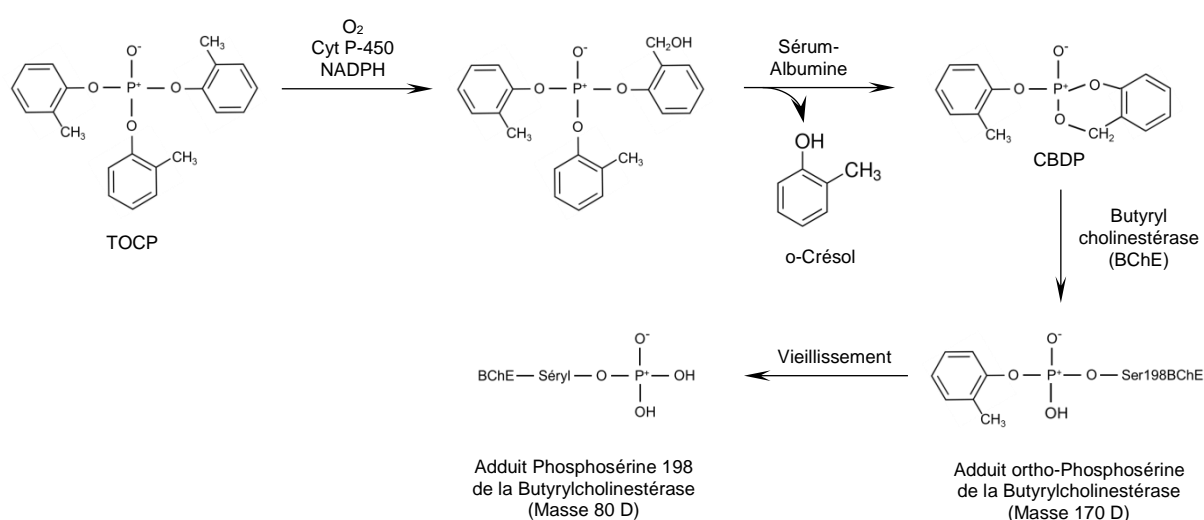
Distribution dans les tissus, avec concentration dans les tissus riches en Lipides (tissus de soutien, foie, reins, système nerveux...).

MÉTABOLISATION

En priorité, dans une première étape, le TOCP est oxydé au niveau de l'un de ses groupements méthyles, en présence d'une Monoxygénase à Cytochrome P-450.

L'Alcool primaire formé peut subir des oxydations ultérieures et aboutir finalement à l'Acide carboxylique correspondant.

Par interaction avec la Sérum-albumine, un des groupements tolyle c1ccc(O)cc1 est éliminé, avec formation d'un Phosphate cyclique, le Phosphate d'ortho-Crésylsaligénine (CBDP). Cet intermédiaire réactif attaque la fonction alcool primaire d'une Sérine en position 198 de la Butyrylcholinestérase (BChE), formant un adduit de masse 170 D, lequel, dans le temps, perd son groupement Crésol et forme un Adduit de masse 80 D, comme l'indique le schéma ci-dessous.



Métabolisation en présence de Cytochrome P-450 du Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP) en Phosphate d'ortho-Crésylsaligénine (CBDP), intermédiaire réactif qui réagit sur la Sérine 198 de la Butyrylcholinestérase.

ÉLIMINATION

Chez le Rat, entre 76 et 90 % de la dose unique administrée de TOCP, sont éliminés en 24 heures dans les urines et dans les fèces.

MÉCANISME D'ACTION

Le Phosphate d'ortho-Crésylsaligénine (CBDP) qui se forme, est considéré comme le principal responsable de la neurotoxicité du Phosphate de Tri-ortho-crésyle (TOCP) et, ceci, par inhibition d'Estérases, dont les Cholinestérases.

TOXICITÉ

Toxicité animale

Toxicité aiguë :

- DL50 (Rat, voie orale) : 1160 mg.kg⁻¹
- DL50 (Rat, voie péritonéale) : 2500 mg.kg⁻¹



L'exposition aigüe au TOCP entraîne une démyélinisation de la moelle épinière, du cervelet, du cerveau... liée à une inhibition irréversible de l'Estérase sérique.

L'atteinte du Système Nerveux Périphérique (SNP) peut entraîner une Polynévrite avec, éventuellement, une paralysie des pattes.

Toxicité à long terme :

Après exposition par gavage à 150 ou 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de TOCP, on observe une inhibition de l'Éstérase neurotoxique et des Acétylcholinestérases, entraînant une dégénérescence des fibres nerveuses, au niveau de la moelle épinière et des nerfs périphériques, avec paralysie progressive des extrémités.

Chez les mâles, Rats et Souris, il a été observé une atteinte des spermatozoïdes.

Absence de mutagénicité et de génotoxicité.

Toxicité chez l'Homme

Toxicité aigüe :

L'intoxication aigüe est observée par ingestion ou contact cutané, mais l'inhalation d'aérosols est possible.

Par voie orale, la dose létale de TOCP serait d'environ 1 g/kg, et une dose de 6 à 7 mg/kg peut entraîner de sévères paralysies, mais des différences de sensibilité individuelle très importantes sont décrites.

Dès les premiers jours, apparaissent des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) suivis d'une période d'accalmie (8 à 35 jours), puis débutent des irritations ORL et, progressivement, des neuropathies périphériques, pouvant aboutir à une paralysie des membres.

L'évolution est variable, soit par guérison en quelques mois, soit par persistance d'atrophie musculaire.

En 1930, aux États-Unis, par ingestion d'aliments contaminés au TOCP, 15 000 personnes furent contaminées, dont 10 décédèrent.

D'autres intoxications graves par des aliments contaminés ont été décrites, aux États-Unis (par du Ginger, une boisson alcoolisée), au Maroc (10 000 cas en 1959 par de l'huile d'olive), etc. entraînant de nombreuses paralysies sévères.

Toxicité à long terme :

On a décrit de rares intoxications à long terme en milieu professionnel, avec une diminution des Cholinestérases sanguines. Des troubles digestifs ou neurologiques peuvent être observés (neuropathies périphériques flasques...).

PREMIERS SECOURS

EN CAS D'INTOXICATION OU DE PROJECTIONS :

Appeler le « Centre Antipoison et de Toxicovigilance » le plus proche.

Inhalation :

En cas d'inhalation massive d'aérosols, retirer le sujet de la zone polluée et le transporter à l'air libre.

Le transférer ensuite en milieu hospitalier.

Contact avec la peau :

En cas de contact cutané, laver immédiatement à l'Eau, si possible tiède, pendant 15 min, consulter un médecin.

Contact avec les yeux :

En cas de projection oculaire, laver immédiatement à l'Eau, si possible tiède, pendant 15 min.

En cas de rougeur oculaire, consulter un ophtalmologiste.

Ingestion :

En cas d'ingestion accidentelle, ne pas faire boire et ne pas faire vomir.

Placer le sujet en position latérale de sécurité (PLS) en attendant les secours pour le transférer rapidement en milieu hospitalier.

PRÉVENTION

Prévention technique :

- En cas d'incendie.

En cas de chauffage excessif, production de fumées toxiques riches en Monoxyde de carbone (CO) et en Oxydes de phosphore (P₂O₅...).



<p>En cas d'Incendie, utiliser des extincteurs à Eau pulvérisée, ou à poudre, ou au Dioxyde de carbone.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de dispersion accidentelle. <ul style="list-style-type: none"> o Aérer le local, o Éviter tout déversement dans l'environnement, o Absorber le liquide avec de la Vermiculite, du Sable fin ou un absorbant commercial, o Recueillir le mélange obtenu dans un récipient adapté, correctement étiqueté, o Évacuer avec les déchets spéciaux, vers une entreprise spécialisée agréée. <p><u>Prévention médicale</u> :</p> <p>Surveillance biologique.</p> <p>Le dosage de l'Acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE) dans les hématies, est le meilleur indicateur des effets du TOCP, en particulier sur le Système nerveux.</p> <p>L'ACGIH considère la réduction de l'activité cholinestérasique érythrocytaire à 70% de la valeur de référence, comme l'Indice biologique d'exposition (BEI).</p>
SURVEILLANCE D'EXPOSITION
<p>Valeurs recommandées en France :</p> <p style="padding-left: 20px;">VME : 0,1 mg.m⁻³</p> <p>Valeurs recommandées aux États-Unis (OSHA, NIOSH, ACGIH) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TLV-TWA : 0,1 mg.m⁻³ - TWA (peau) : 0,1 mg.m⁻³
EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT
<p><u>Écotoxicité</u> :</p> <p>Très toxique pour la vie aquatique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - CE (Daphnies) : Daphnia magna (Grande Daphnie) : 0,146 mg.L⁻¹ (48 h). - CL (Poissons) : Onchorhyncus mychis (Truite arc-en-ciel) : 0,6 mg.L⁻¹ (96 h). - IC 50 (Algues) : Desmodesmus suubspicatus (Algue verte) : 0,404 mg.L⁻¹ (72 h). <p><u>Biodégradabilité</u> :</p> <p>Biodégradation assez rapide dans l'Eau (5 jours en rivière).</p> <p>Lente dégradation en milieu aérobie dans le sol. Dégradation très lente en milieu anaérobie.</p> <p><u>Bioaccumulation</u> :</p> <p>Substance très bioaccumulable.</p> <p>Facteur de concentration (FCB) : 65.</p> <p>Dégradation lente dans l'air, en présence de Radicaux hydroxyles (H-O*).</p>
GESTION DES DÉCHETS
<p>Absorber le liquide avec de la Vermiculite ou du Sable fin.</p> <p>Évacuer les déchets en tant que « Déchets spéciaux », par une société agréée d'élimination de déchets chimiques.</p> <p>Ne pas rejeter à l'évier ou dans l'environnement.</p>
BIBLIOGRAPHIE
<ol style="list-style-type: none"> 1.- IPCS-WHO (1990). <i>TriCresyl phosphate. Environmental Health Criteria, n° 110.</i> (http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc110.htm) 2.- Lewis R (1996). <i>Tri-o-Cresyl phosphate, p 3510. Sax's Dangerous Properties Industrial Materials. Van Nostrand Reinhold, 9th ed. New-York.</i> 3.- Bisesi MS (2001). <i>Aryl-phosphates. Birgham E, Cohrssen B, Powell CH. Patty's Toxicology 5th ed. Vol 6, p 962-968. John Wiley and Sons. New-York.</i>



- 4.- Pohanish R (2002). *Tricresyl phosphates*. *Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*, 4th ed. Vol 2, p 2265-2267. Noyes Pu, William Andrew Pu, Norwich.
- 5.- IPCS (2008). *Tri-o-Cresyl phosphate*. Fiche IPCS n° 0961, NIOSH, *International Chemical Safety Cards (ICSC)*.
<https://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>
- 6.- INRS (2016). *Phosphate de tri-Tolyle*. Ft n°44. INRS, *Santé et sécurité au travail. Publications et outils, Bases de données, Fiches toxicologiques*. Paris, <http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html>
- 7.- Sigma-Aldrich (2015). *Tritolyl phosphate*. Fiche de données de sécurité (FDS),
<http://www.sigmaaldrich.com/france.html>

NUMÉRO D'APPEL D'URGENCE : 01 45 42 59 59


Ces fiches ont une valeur informative.
L'ATC
ne saurait être tenue pour responsable de l'utilisation qui pourrait être faite des informations données dans cette fiche.



ANNEXE 4 :
FICHE TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUE DE
ÉTHYLENE-GLYCOL - FTEC N° 4
(EN COURS DE RÉACTUALISATION)

ASSOCIATION TOXICOLOGIE-CNAM FICHE TOXICO ECOTOXICO CHIMIQUE N° 4																				
70 rue du Hameau des Joncherettes 91120 PALAISEAU http://atctoxicologie.free.fr		André PICOT Maurice RABACHE																		
ETHYLENE GLYCOL																				
N° CAS 107-21-1 N° EINECS 207-473-3 N° RTECS N° CEE -	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #D3D3D3;"> RISQUES SPECIFIQUES Xn Nocif </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: auto;"> $\begin{array}{c} \text{OH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ </div>																		
Décembre 2007																				
1 IDENTIFICATION																				
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1-1 Nom chimique 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 10%;">1-1-1</td><td style="width: 40%;">Nom officiel</td><td>Ethane - 1,2 - Diol</td></tr> <tr><td>1-1-2</td><td>Nom usuel</td><td>Ethylene glycol</td></tr> <tr><td>1-1-3</td><td>Synonymes</td><td>1,2 – Dihydroxyéthane</td></tr> <tr><td>1-2</td><td>Famille</td><td>1,2 – Dihydroxyéthane 1,2-diol (Glycol)</td></tr> <tr><td>1-3</td><td>Formule brute</td><td>C₂ H₆ O₂</td></tr> <tr><td>1-4</td><td>Poids Moléculaire</td><td>62,07</td></tr> </table>	1-1-1	Nom officiel	Ethane - 1,2 - Diol	1-1-2	Nom usuel	Ethylene glycol	1-1-3	Synonymes	1,2 – Dihydroxyéthane	1-2	Famille	1,2 – Dihydroxyéthane 1,2-diol (Glycol)	1-3	Formule brute	C ₂ H ₆ O ₂	1-4	Poids Moléculaire	62,07	
1-1-1	Nom officiel	Ethane - 1,2 - Diol																		
1-1-2	Nom usuel	Ethylene glycol																		
1-1-3	Synonymes	1,2 – Dihydroxyéthane																		
1-2	Famille	1,2 – Dihydroxyéthane 1,2-diol (Glycol)																		
1-3	Formule brute	C ₂ H ₆ O ₂																		
1-4	Poids Moléculaire	62,07																		
2 PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES																				
<ul style="list-style-type: none"> ■ 2-1 État physique ■ 2-2 Températures caractéristiques ■ 2-3 Tension de vapeur ■ Densité de vapeur relative à l'air (air = 1) ■ Densité relative à l'eau (eau = 1) ■ 2-5 Indice de réfraction (n²⁰_D) ■ 2-6 Limites d'explosivité (% de volume dans l'air) ■ 2-7 Point d'éclair ■ 2-8 Température d'auto-inflammation 		Liquide incolore, visqueux, à saveur sucrée Point de fusion : -13°C Point d'ébullition : 197°.5 C 0,05 mm Hg à 20°C (7 Pa à 20°C) 2,14 1,113 à 25°C - Limite inférieure 3,2 Limite supérieure 15.3 111°C en coupelle fermée 119°C en coupelle ouverte 398°C																		
<ul style="list-style-type: none"> ■ 2-9 Solubilité : 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 10%;">2-9-1</td><td style="width: 40%;">Eau</td><td>Soluble</td></tr> <tr><td>2-9-2</td><td>Solvants organiques</td><td>- <u>Solubles</u> : Alcools : (Méthanol, Ethanol, Glycérol) Cétones (Acétone...) Acide acétique, Pyridine - <u>Légèrement soluble</u> : Ether - oxyde diéthylique - <u>Insoluble</u> : Alcanes, Benzene, Solvants chlorés</td></tr> <tr><td>2-9-3</td><td>Coefficient de partage octanol/eau (K_{ow})</td><td>Log Kow = -1,36</td></tr> </table>	2-9-1	Eau	Soluble	2-9-2	Solvants organiques	- <u>Solubles</u> : Alcools : (Méthanol, Ethanol, Glycérol) Cétones (Acétone...) Acide acétique, Pyridine - <u>Légèrement soluble</u> : Ether - oxyde diéthylique - <u>Insoluble</u> : Alcanes, Benzene, Solvants chlorés	2-9-3	Coefficient de partage octanol/eau (K _{ow})	Log Kow = -1,36										
2-9-1	Eau	Soluble																		
2-9-2	Solvants organiques	- <u>Solubles</u> : Alcools : (Méthanol, Ethanol, Glycérol) Cétones (Acétone...) Acide acétique, Pyridine - <u>Légèrement soluble</u> : Ether - oxyde diéthylique - <u>Insoluble</u> : Alcanes, Benzene, Solvants chlorés																		
2-9-3	Coefficient de partage octanol/eau (K _{ow})	Log Kow = -1,36																		



3 RÉACTIVITÉ		
■ 3.1. Stabilité	Stable (décomposition à 500 – 600°C)	
■ 3.2. Réactivité avec l'eau	-	
■ 3.3. Inflammabilité	Peu inflammable	
■ 3.4. Incompatibilité	Oxydants puissants (CrO ₃ , KMnO ₄ ...) Décomposition explosive avec HClO ₄ C° Réaction violente avec H ₂ SO ₄ C°	
4 PRODUCTION, USAGES ET SOURCES D'EXPOSITION		
■ 4.1. Production	Oxydation de l'éthylène (H ₂ C = CH ₂) en oxyde d'éthylène  , hydrolysé à chaud par un excès d'eau.	
■ 4.2. Usages	Liquide antigel et réfrigérant (40%) (dégivrant des pare-brises et moteurs d'avion) Synthèse de matières plastiques polyesters (Polyéthylène Téréphtalate : PET) Agents de déshydratation (gaz naturel) Synthèse organique (Ethers de glycol, blocage des fonctions carbonylées...) Excipient pour médicaments (médicaments chinois...)	
■ 4.3 Sources d'exposition	Ingestion par accident (goût sucré) malveillance (boissons sucrées) ou dans un but suicidaire. Absorption cutanée modérée (antigel) Faible absorption par inhalation (sauf à températures élevées)	
5 TOXICOLOGIE		
	5.1.1 Toxicité expérimentale	Toxicité par la voie orale plus importante que par la voie cutanée ou par inhalation DL50 Rat (voie orale) : 4,7 g / kg DL50 Souris (voie orale) : 7,5 g / kg (voie cutanée) : 20g / kg
■ 5.1 Toxicité Aiguë	5.1.2 Toxicité humaine	Toxicité aiguë, 4 à 5 fois plus importante que chez les Rongeurs. Dose létale par ingestion chez un adulte : 1,4 ml / kg (~ 100 ml) Temps de latence : 6 à 12 heures 4 étapes successives : -1. <u>Troubles digestifs</u> (nausées, vomissements, douleurs abdominales...) -2. <u>Atteintes neurologiques</u> : (ébrété, somnolence, puis convulsions...) -3. <u>Atteintes cardio-respiratoires</u> : (12 à 14h) Tachycardie, polypnée, œdème pulmonaire, atteinte myocardique... -4. <u>Atteintes rénale</u> (24 à 72 heures) tubulopathie, oligurie, protéinurie... - Non irritant pour la peau - Peu irritant pour les yeux
■ 5.2 Toxicité à Moyen et à Long Terme	5.2.1 Toxicité expérimentale	Rat : voie orale (males plus sensibles que les femelles) Incorporation dans l'alimentation de 1 à 2% d'éthylène-glycol - atteintes rénales tubulaires avec précipitation d'oxalate de calcium - cytolysse centrolobulaire Dose maximale tolérée sans effet adverse chez le Rat : 100 mg/kg/j sur 2 ans

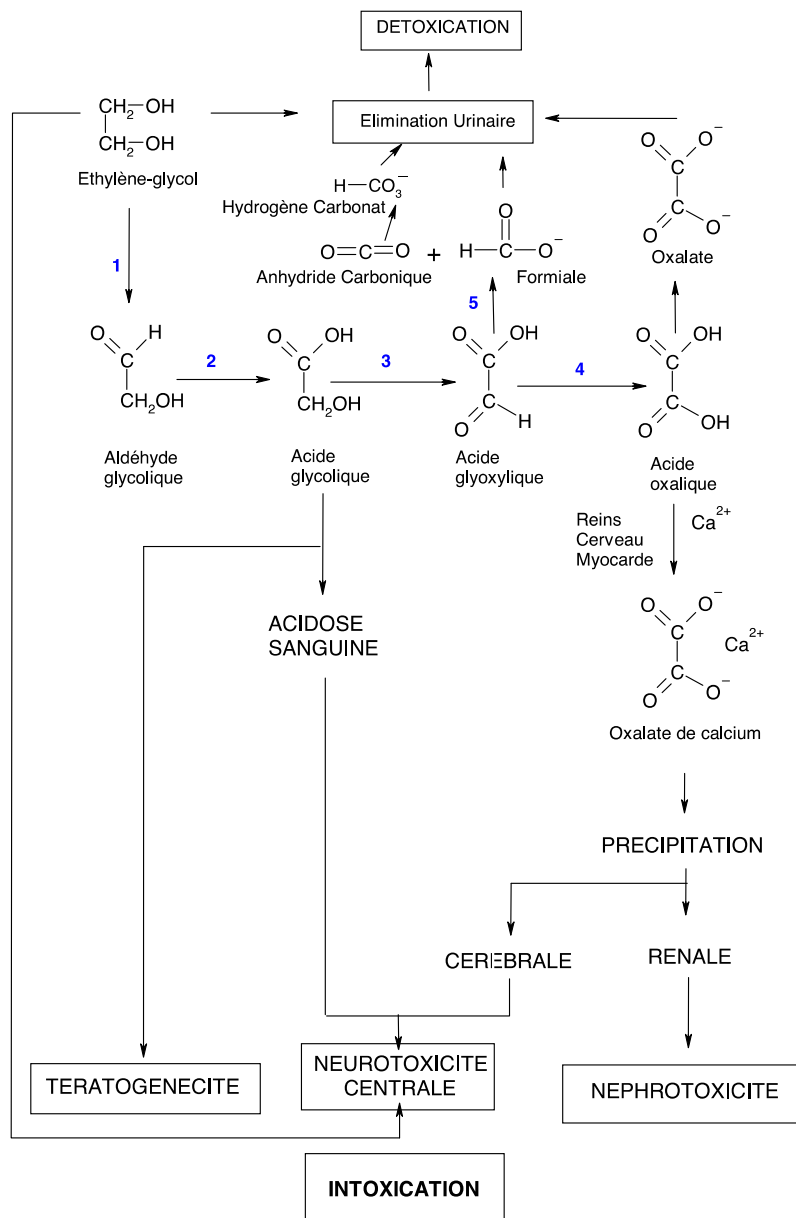


	5.2.2 Toxicité humaine	Contact avec des vapeurs chaudes d'éthylène glycol <ul style="list-style-type: none"> - atteintes neuronales : perte de connaissance, mouvements incoordonnés des yeux.... - irritation des yeux et des voies aériennes
	5.2.3 Mutagenicité et Clastogénicité	Tests courts de mutagenèse d'Amès (Salmonella typhimurium) : négatifs
	5.2.4 Cancérogénicité	Résultats négatifs des essais de génotoxicité positives chez les animaux Absence d'études épidémiologiques
	5.2.5 Reprotoxicité	Etudes sur des femelles gestantes de Rongeurs : <ul style="list-style-type: none"> - Faible poids à la naissance des nouveaux nés - Anomalies du squelette (effets tératogènes)
6 TOXICOCINÉTIQUE, MÉTABOLISATION, MÉCANISME D'ACTION		
■ 6.1 Toxicocinétique	L'éthylène-glycol est rapidement (en 2 heures), et complètement (100 %), absorbé au niveau digestif. Absorption cutanée moins importante Distribution rapide dans les liquides extra-cellulaires.	
■ 6.2 Métabolisation	<p>Métabolisation hépatique rapide</p> <ul style="list-style-type: none"> - première étape d'oxydation, en présence d'alcool-déshydrogénase (NADH) avec formation d'aldéhyde glycolique (glycolaldéhyde) - seconde étape d'oxydation de l'aldéhyde glycolique en acide glycolique en présence d'aldéhyde - déshydrogénase. - Troisième étape d'oxydation de l'acide glycolique, d'abord en acide glyoxylique, catalysée par l'acide glyoxylique-oxydase puis en acide oxalique, le métabolite final. - Par ailleurs, l'acide glyoxylique en présence d'acide glyoxylique-oxydase peut être scindé en acide formique et CO₂. <p>Chez l'Homme, l'éthylène-glycol est éliminé dans l'air expiré sous forme de dioxyde de carbone (CO₂). Il est excrété dans les urines sous forme inchangée (~ 10%), d'acide glycolique et d'acide oxalique (2 à 3%). La demi-vie plasmique de l'éthylène-glycol est d'environ 3 heures.</p>	
■ 6.3 Mécanismes d'action	<p>Les mécanismes d'action de l'éthylène-glycol sont imparfaitement connus.</p> <p>Pour une part, les effets toxiques sont dus à l'éthylène-glycol lui-même. Chez l'Homme, l'acidose métabolique est surtout liée à l'acide glycolique (HOCH₂-COOH) et à l'acide oxalique (HOOC - COOH), produit final de la métabolisation hépatique de l'éthylène-glycol, qui peut précipiter en présence de cation calcium (Ca²⁺) formant des cristaux d'oxalate de calcium, capable d'initier des processus inflammatoires.</p> <p>Au niveau des reins, va se déclencher une insuffisance rénale liée à une tubulopathie, tandis que dans le cerveau, les cristaux d'oxalate de calcium seront responsables du coma convulsif</p>	



■ 6.3 Mécanismes d'action (suite)

Les effets tératogènes observés dans la descendance (anomalies squelettiques...) après absorption orale de 1000 mg/kg chez des femelles gestantes de Rat, semblent dus à l'acide glycolique (HOCH₂-COOH), métabolite primaire de l'éthylène-glycol



Systèmes Enzymatiques
 1 : Alcool déshydrogénase à NAD
 2 : Aldéhyde déshydrogénase
 3, 4 et 5 : Acide Glyoxylique -oxydase



7 IMPACT SUR L'ENVIRONNEMENT	
<p>■ 7.1 comportement général</p>	<p>Même si l'éthylène-glycol est un constituant minoritaire dans le monde vivant (plantes, animaux, Homme...) sa présence en quantité dans les différents écosystèmes ne peut provenir que de l'activité humaine.</p> <p>L'utilisation courante de l'éthylène-glycol comme antigel, en particulier dans le domaine aéronautique (le dégivrage des avions relâche plus de 60% de l'éthylène-glycol utilisé) constitue actuellement la source majeure de la contamination environnementale par ce composé. La concentration des vapeurs d'éthylène-glycol autour des aéroports se situe en moyenne à 22 mg/m³.</p> <p>De par ses propriétés physicochimiques en particulier sa miscibilité totale avec l'eau, l'éthylène-glycol se répartit facilement et rapidement dans tous les écosystèmes (eau, air et sol) dans lesquels, il se dégrade très vite</p>
<p>■ 7.2 Stabilité</p>	<p>7.2.1 Stabilité dans le sol</p> <p>Dans les végétaux, la métabolisation de l'éthylène (phytohormone) conduit à de l'éthylène-glycol qui va se retrouver dans le sol.</p> <p>Par suite de sa grande solubilité dans l'eau, l'éthylène-glycol se répartit rapidement dans la phase aqueuse du sol.</p> <p>L'éthylène-glycol est très rapidement biodégradé dans le sol et n'y est pas bio-accumulable.</p>
	<p>7.2.2 Stabilité en milieu aquatique</p> <p>En milieu aquatique, l'éthylène-glycol est dégradé très rapidement dans l'eau aérée (en quelques jours en milieu aérobie) et plus lentement en milieu anaérobie (en quelques semaines).</p>
	<p>7.2.3 Stabilité en milieu atmosphérique</p> <p>Dans l'air, à l'état de vapeurs ou d'aérosols, l'éthylène-glycol est dégradé par oxydation photochimique (sous l'action du radical hydroxyle (HO^o)).</p> <p>Son temps de demi-vie est de 1,4 jour.</p>
8 EXPOSITION	
<p>■ 8.1 Exposition de la population</p>	<p>Au niveau de la population générale l'éthylène-glycol pénètre dans l'organisme humain essentiellement par la voie orale, en général par absorption d'aliments (gâteaux...) et de boissons contaminés.</p> <p>Le plus souvent l'éthylène-glycol provient de sa migration dans les emballages celluloseux ou plastiques. Ainsi dans des cakes à base de fruits, après un stockage de 84-336 jours dans un emballage cellulosique des taux compris entre 27 et 34 mg d'éthylène-glycol sont détectés. Dans les boissons alcoolisées (vin, bière...) on trouve naturellement plusieurs polyols dont l'éthylène-glycol, et ceci à la concentration de quelques ppm.</p> <p>Aux États-Unis, dans la population générale, l'absorption par voie orale d'éthylène-glycol par accident (fuite de liquides réfrigérants...) ou intentionnellement (tentatives de suicide) entraîne chaque année des milliers d'intoxications dont plusieurs aboutissent à des décès (2005).</p>
<p>■ 8.2 Exposition professionnelle</p>	<p>En milieu de travail, à température ambiante, le contact de l'éthylène-glycol s'effectue le plus souvent par la peau et parfois par la voie oculaire.</p> <p>Les personnels utilisant des mélanges antigivrants (contenant en moyenne 50% d'éthylène-glycol) surtout dans l'aviation, sont particulièrement exposés aux vapeurs et aux aérosols et peuvent s'intoxiquer par la voie respiratoire, mais aussi par la peau.</p> <p>En présence de vapeurs chaudes d'éthylène-glycol, l'inhalation est la voie majoritaire, et il faut être très prudent dans ces conditions.</p>



<p>■ 8.3 Exposition des enfants</p>	<p>Les enfants (de leur naissance à 18 ans) ne doivent pas être considérés comme de jeunes adultes, leurs paramètres biologiques pouvant être différents.</p> <p>D'après les données de la littérature, il ne semble pas que les enfants soient plus sensibles que les adultes aux effets toxiques de l'éthylène-glycol.</p> <p>Néanmoins, à cause du goût sucré de l'éthylène-glycol, les enfants (ainsi que les animaux domestiques) peuvent ingérer une grande quantité de ce produit, parfois présent en milieu domestique (antigel).</p> <p>Chez les nourrissons, l'ingestion de 10 à 15 ml d'éthylène-glycol peut être mortelle</p>
9. DETERMINATION DES VALEURS LIMITES	
<p>■ 9.1 Exposition par inhalation</p>	<p><u>Détermination de la dose observée sans effet</u> : NOAEL Exposition humaine : 23 mg / m³, 20-22 heures sur 14 jours</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;">NOAEL = 23 mg / m³</div> <p>Absence d'effet-irritatif sur le tractus respiratoire. Facteur d'incertitude chez l'Homme</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Variations Inter-individuelles → 10</p> <p>Niveau minimum de Risque = MRL = 2mg / m³</p>
<p>■ 9.2 Exposition Oraie</p>	<p>- <u>Exposition aiguë de courte durée</u> Basée sur les anomalies du squelette dans le développement fœtal chez la Souris.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;">BMD L₁₀ = 76mg / kg / jour</div> <p>Facteur d'incertitude : 100</p> <ul style="list-style-type: none"> - Passage Animal – Homme → 10 - Variations Inter-individuelles → 10 <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">} 100</p> <p>Niveau minimum de Risque = MRL = 0,8 mg / kg / j chez l'Homme</p> <p>- <u>Exposition sur un Temps Moyen</u> (de 13 à 364 jours)</p> <p>Basée sur les lésions rénales chez le Rat male Wistar</p> <p>Niveau minimum de Risque = MRL = 0,8 mg / kg / j chez l'Homme</p>



10 REGLEMENTATION							
<p>■ 10.1 Milieu de travail</p>	<p><u>Union européenne France</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur 8 heures : 20 ppm soit 52 mg / m³ - Sur 15 minutes : 40 ppm <p>- <u>France</u></p> <p>Maladies professionnelles : tableau n°84</p> <p><u>Classification et Etiquetage</u></p> <p>Nocif</p> <p>R 22 : Nocif en cas d'ingestion</p> <p>S 2</p> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">NOAEL = 23 mg / m³</div> <p><u>USA</u> - NIOSH (2005)</p> <p>Valeur plafond (TLV – STEL) : 50 ppm</p> <p>ACGIH (2006) Valeur plafond : 100 ppm</p> <p><u>Allemagne</u></p> <p>DFG MAK : 10 ppm soit 26 mg / m³</p>						
<p>■ 10.2 Environnement</p>	<p><u>Eau de boisson</u></p> <p>USA : EPA</p> <p><u>1 jour</u>: 20 mg / L (enfant de 10 Kg)</p> <p><u>10 jours</u> : 6 mg / L (enfant de 10 Kg)</p>						
11 MESURES DE PRÉVENTION							
<p>■ 11.1 Prévention technique</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center; vertical-align: top;">11.1.1 Manipulation</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Eviter l'inhalation de vapeurs chaudes - Eviter tout contact cutané ou oculaire - Eviter l'absorption orale, surtout pour les enfants (nourrissons) - Ne pas manger ou boire pendant le travail - Eviter les rejets atmosphériques et aqueux, pollués par de l'éthylène-glycol - Eviter le contact avec les oxydants puissants et les acides forts </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">11.1.2 Protection Individuelle</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Porter des vêtements adaptés - Porter des gants de protection adaptés (en caoutchouc : latex, butyle, nitrile, PVC...) </td> </tr> </table>	11.1.1 Manipulation	<ul style="list-style-type: none"> - Eviter l'inhalation de vapeurs chaudes - Eviter tout contact cutané ou oculaire - Eviter l'absorption orale, surtout pour les enfants (nourrissons) - Ne pas manger ou boire pendant le travail - Eviter les rejets atmosphériques et aqueux, pollués par de l'éthylène-glycol - Eviter le contact avec les oxydants puissants et les acides forts 	11.1.2 Protection Individuelle	<ul style="list-style-type: none"> - Porter des vêtements adaptés - Porter des gants de protection adaptés (en caoutchouc : latex, butyle, nitrile, PVC...) 		
11.1.1 Manipulation	<ul style="list-style-type: none"> - Eviter l'inhalation de vapeurs chaudes - Eviter tout contact cutané ou oculaire - Eviter l'absorption orale, surtout pour les enfants (nourrissons) - Ne pas manger ou boire pendant le travail - Eviter les rejets atmosphériques et aqueux, pollués par de l'éthylène-glycol - Eviter le contact avec les oxydants puissants et les acides forts 						
11.1.2 Protection Individuelle	<ul style="list-style-type: none"> - Porter des vêtements adaptés - Porter des gants de protection adaptés (en caoutchouc : latex, butyle, nitrile, PVC...) 						
<p>■ 11.2 Prévention en cas de contamination</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center; vertical-align: top;">11.2.1 Contact cutané</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Lavage abondant et prolongé à l'eau - En cas de peau lésée, consulter un médecin </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">11.2.2 Contact avec les yeux</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Lavage immédiat et abondant (15 minutes) à l'eau tiède </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">11.2.3 Contact par inhalation</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inhalation de vapeurs chaudes, placer la victime à l'air libre - Consulter un médecin </td> </tr> </table>	11.2.1 Contact cutané	<ul style="list-style-type: none"> - Lavage abondant et prolongé à l'eau - En cas de peau lésée, consulter un médecin 	11.2.2 Contact avec les yeux	<ul style="list-style-type: none"> - Lavage immédiat et abondant (15 minutes) à l'eau tiède 	11.2.3 Contact par inhalation	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inhalation de vapeurs chaudes, placer la victime à l'air libre - Consulter un médecin
11.2.1 Contact cutané	<ul style="list-style-type: none"> - Lavage abondant et prolongé à l'eau - En cas de peau lésée, consulter un médecin 						
11.2.2 Contact avec les yeux	<ul style="list-style-type: none"> - Lavage immédiat et abondant (15 minutes) à l'eau tiède 						
11.2.3 Contact par inhalation	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inhalation de vapeurs chaudes, placer la victime à l'air libre - Consulter un médecin 						



	11.2.4 En cas d'ingestion	<ul style="list-style-type: none"> - Rincer la bouche - Provoquer des vomissements (sirop d'Ipéca) - S'il s'agit d'un adulte faire ingérer 80 à 100ml d'alcool comestible fort (40-45°), afin de prévenir une défaillance rénale - Consulter un médecin - Évacuer rapidement vers un Centre Anti-poison
<ul style="list-style-type: none"> ■ 11.3 Prévention en cas d'incendie 	<p>L'éthylène-glycol est peu inflammable. Ses vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air. Éviter les fumées, très irritantes Agents d'extinction : CO₂, poudres chimiques, mousses, eau pulvérisée</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 11.4 Stockage 	<p>Stockage dans des locaux frais et très ventilés Stockage dans des bacs de rétention, à l'écart des oxydants puissants et des acides très forts Stockage au sec, à l'écart des matières inflammables Ne pas mettre l'éthylène-glycol dans des bouteilles de matières consommables</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 11.5 Destruction 	<p>Pour des petites quantités de produit, diluer avec un grand excès d'eau et évacuer à l'évier. Les stocks importants seront évacués avec les déchets incinérables</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 11.6 Prévention médicale 	<p>Signaler immédiatement au service médical, toute ingestion accidentelle, qu'elle qu'en soit l'importance. En cas de contamination cutanée ou oculaire, effectuer un lavage abondant à l'eau. En cas d'inhalation de vapeurs chaudes d'éthylène-glycol, consulter un médecin et évacuer vers un Centre Anti-poison.</p>	
12 BIBLIOGRAPHIE		
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1. Picot A. (1979) Aspect biochimique de la Toxicité de diverses substances chimiques (solvants, produits mutagènes, cancérigènes...) Ethylène-glycol pp 345-348 CNRS, Gif sur Yvette ■ 2. The Royal Society of Chemistry (1989) Safety Chemical Data Sheets. Vol 1 Ethylene-glycol Solvents pp 147-150 The Royal Society of Chemistry, Cambridge (GB) ■ 3. Fassel H, Houze P, Baud F.J et coll (1995) Méthylpyrazole monitoring during hemodialysis of ethylene-glycol intoxicated patients. Eur J. Clin Pharmacol 49, pp 211-213 ■ 4. Lewis R. (1996) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. Ninth Ed. Ethylene-glycol pp 1548-1549. Van Nostrand. Reinhold, New-York. ■ 5. Commission Européenne (1999) Fiches internationales de Sécurité chimique. Ethylène-glycol. ICSC 0270, 3 pages. ■ 6. Klaassen C (2001) Casarett and Doull's Toxicology. Sixth Ed. Ethylene-glycol pp 896-897, Mc Graw-Hill, New-York ■ 7. WHO (2002) Human Health aspects concise international chemical assessment. Ethylene-glycol. Document 95. Who, Geneve, Suisse http://www.who.int/entity/ipcs/publications ■ 8. Megarbane B (2003) Intoxication aiguë par l'éthylène-glycol Encyclopédie Orphanet. 9 pages. http://www.orpha.net/ata/patho/FR/fr-glycol.pdf. ■ 9. ATSR (sept 2007) Toxicological profiles for ethylene-glycol 264 pages + appendices. Fiche résumée : TOX FAQ^{FM} : http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html US Department of Public Health Service, Atlanta. ■ 10. Wikipedia (Nov. 2007) Ethylene-glycol http://fr.wikipedia.org/wiki. 		

