

## Article original

# LE SYNDROME AEROTOXIQUE : NOUVELLE MALADIE PROFESSIONNELLE ?

Susan Michaelis<sup>1</sup>, Jonathan Burdon<sup>2</sup>, C. Vyvyan Howard<sup>3</sup>

<sup>1</sup> School of Health Sciences, Université de Stirling, Royaume-Uni

<sup>2</sup> Pneumologue Consultant, Melbourne, Australie

<sup>3</sup> Centre for Molecular Biosciences, Université de l'Ulster, Royaume-Uni

Adresser toute correspondance à : Susan Michaelis (email:susan@susanmichaelis.com)

## RESUME

**Introduction :** Voici plus de 60 ans qu'on se préoccupe des effets indésirables de l'exposition des aviateurs à l'air contaminé des avions. La cabine est alimentée en air respirable non filtré par le compresseur du moteur. La probabilité pour qu'une fuite d'huile sur les joints d'étanchéité du moteur pollue l'alimentation d'air de la cabine a suscité un débat ininterrompu sur les dangers de l'exposition à des substances neurotoxiques et au mélange soumis à dégradation thermique ou à pyrolyse. Dans cette étude, nous avons entrepris une investigation approfondie du personnel navigant impliqué dans des problèmes de contamination de l'air en avion.

**Méthodes :** Deux études ont été menées pour revoir les circonstances et les symptômes d'une cohorte de personnel navigant travaillant dans l'atmosphère d'air pressuré d'un avion. Nous avons ensuite utilisé un tableau des effets pour classer les symptômes et passer en revue les autres sources de données liées aux fluides en avion et à d'autres conditions choisies.

**Résultats :** Les expositions aiguës et chroniques à des substances neurotoxiques et à un large éventail de substances formées par dégradation thermique ont été confirmées, ainsi qu'un clair profil d'effets indésirables aigus et chroniques.

Ces derniers sont confirmés par les observations médicales et les diagnostics posés, impliquant notamment les systèmes nerveux, neurocomportemental et respiratoire.

**Conclusion :** Nous avons mis en évidence une nette relation de cause à effet entre les symptômes, les diagnostics et les observations, et l'environnement professionnel. Il existe un besoin urgent de reconnaître cette nouvelle maladie professionnelle et de mettre en œuvre un protocole d'investigation médicale.

**Mots-clés:** SYNDROME AEROTOXIQUE, AEROTOXICITE, CONTAMINATION DE L'AIR EN CABINE, QUALITE DE L'AIR EN CABINE, HUILES POUR MOTEUR D'AVION, VAPEURS D'HUILE, TCP

## INTRODUCTION

En 1955, le premier aéroplane civil adoptait la pratique militaire de prélèvement d'air non filtré (air « purgé ») depuis les compresseurs des moteurs pour alimenter le système de ventilation de la cabine. Peu après, on a commencé à observer des effets indésirables sur l'équipage exposé à de petites fuites d'huile synthétique de moteur d'avion sur les joints à huile (1). Il a rapidement été reconnu que l'air prélevé au niveau des compresseurs des moteurs était contaminé par une fuite interne d'huile de moteur dans l'air du compresseur (2). Les fluides hydrauliques et de dégivrage peuvent également contaminer l'air entrant des moteurs. Les études militaires ont montré que la base des huiles de moteur produit un grand nombre de substances toxiques, à mesure que la température augmente (i.e. quand les huiles sont décomposées par pyrolyse) (3).

Les moteurs à turbine utilisent des lubrifiants de synthèse, généralement composés d'une base ester (95%), d'une large diversité de triaryl-phosphates (TAP), d'additifs organophosphorés (OP) anti-usure (env. 3%), d'antioxydants aminés et d'ingrédients exclusifs (1-2%). La formule commerciale de l'additif OP est généralement du tricrésyl phosphate (TCP). L'exposition de ces substances à des températures extrêmes génère un grand nombre d'hydrocarbures et de composés pyrolysés. Les fluides hydrauliques sont composés principalement de tributyl-phosphates (TBP) et de triphényl-phosphates, tandis que les fluides de dégivrage sont l'éthylène-glycol et des propyl-glycols.

Au cours des 20 dernières années, beaucoup d'études ad hoc de surveillance de l'air ont été menées pendant le fonctionnement normal de moteurs. Elles se sont focalisées sur le TCP, qui est présent dans 25-100% des échantillons d'air prélevés pendant les vols (4).

Le TBP a été identifié dans 73% des vols, alors que le TBP et des métabolites triphényl-phosphates ont été retrouvés, à faibles concentrations, dans 100% des échantillons d'urine.

Bien qu'un nombre croissant de rapports et d'études de cas aient été publiés au fil des années, les discussions ont été vives sur les sources de contamination, les composants en cause, leur toxicité, la constance des signes et symptômes, et l'absence d'un mécanisme causal (5-7). L'inexistence d'un protocole international reconnu pour l'investigation médicale du personnel navigant et des passagers après un incident concernant la qualité de l'air signifie qu'il a été difficile d'obtenir des données cohérentes. Ceci est compliqué en outre par le fait que, aux concentrations observées, les substances toxiques tendent à causer un ensemble diffus de symptômes neurologiques et autres, actuellement classés comme non-spécifiques.

L'objectif de cette étude était d'entreprendre une investigation approfondie des personnels navigants impliqués dans des événements suspectés d'être dus à de l'air contaminé, afin de déterminer si les symptômes décrits et les diagnostics peuvent correspondre à une exposition à de l'huile de moteur d'avion – ou autres fluides d'avion – pyrolysés, ou à d'autres facteurs.

## METHODES

Deux études indépendantes ont été conduites pour revoir les circonstances et les symptômes sur une cohorte de personnels navigants travaillant dans l'atmosphère d'air pressurisé d'un avion, lorsqu'une contamination de l'air prélevé est avérée. Nous avons utilisé un tableau d'effets pour classer les symptômes et revoir d'autres sources de données en rapport avec les fluides d'avion et un choix d'autres conditions.

D'abord, dans un projet de recherche de doctorat (BAe 146) sur la santé des pilotes d'avion (Etude A) (8), nous avons demandé aux syndicats de pilotes du Royaume-Uni de nous fournir une liste de tous les pilotes certifiés BAe 146/146 Avro RJ (BAe 146) au Royaume-Uni. En tout, 274 pilotes BAe 146 (14% du total connu ; 7% de femmes) ont répondu à un entretien téléphonique ou à un questionnaire écrit concernant leurs antécédents d'exposition à de l'air contaminé, les effets sur la santé et les diagnostics médicaux. Les données ont été collectées (par SM) de 2005 à 2009 sur le profil démographique, les antécédents de vol, la qualité de l'air dans le poste de pilotage pendant le vol, les effets sur la santé et autres commentaires. Parmi eux, 142 pilotes ont fait état de diagnostics spécifiques, 30 d'effets indésirables sur la santé, sans autre détail, 77 n'ont décrit aucun effet indésirable et 25 n'ont pas donné d'avis.

La seconde étude était une analyse de cas de 15 incidents potentiels relatifs à la qualité de l'air en cabine (Etude B). Les incidents ont été sélectionnés parce qu'ils évoquaient une hyperventilation aiguë et une hypoxie (9) et que l'on disposait de données abondantes. Les sources des données étaient : les rapports de la compagnie, de l'équipage et de maintenance ; les investigations à chaque incident et les rapports réglementaires ; les fiches d'effets sur la santé et les dossiers médicaux ; et les enquêtes des médias et les rapports syndicaux et légaux. Les incidents ont eu lieu en Australie, en Allemagne, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis. Nous avons collecté des données complètes sur les carnets de vol des appareils, les effets immédiats et à long terme sur l'équipage, les observations et diagnostics médicaux, et les données de maintenance.

Nous avons ensuite construit un tableau pour classer les symptômes aigus et chroniques. L'étude A comptait 142 pilotes rapportant des symptômes spécifiques, tandis que l'étude B incluait les symptômes spécifiques rapportés par incident, et non par individu. Les substances utilisées dans les huiles et les fluides hydrauliques et de dégivrage ont ensuite été évaluées au regard du Règlement Européen EC N° 1272/2008 sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances (CLP), des classifications de risques (10) et des bases de données sur les risques/dangers. Les symptômes ont été comparés à la littérature publiée sur l'air en cabine, l'hyperventilation et l'hypoxie. L'étude A a examiné l'environnement de travail et la santé générale du groupe de pilotes, tandis que l'étude B a examiné divers facteurs sanitaires et opérationnels associés des 15 événements suspectés d'être dus à de l'air contaminé.

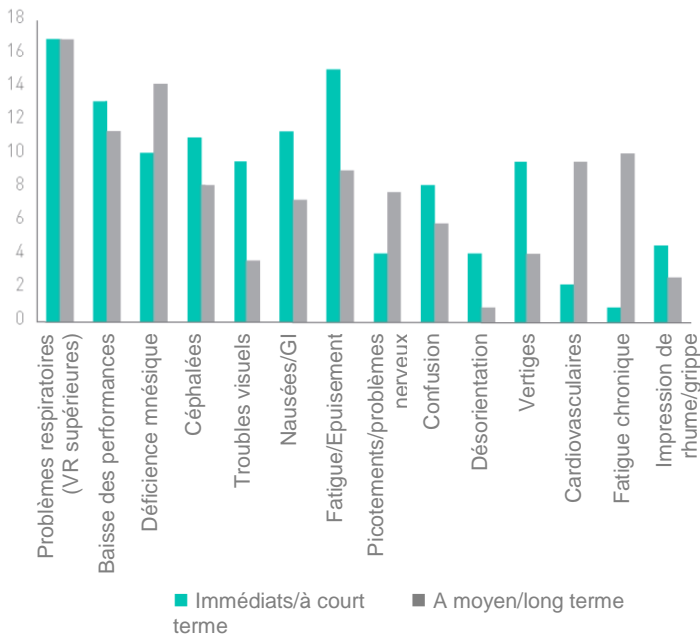
Deux des auteurs de cet article sont un pneumologue qualifié (JB) et un pathologiste (CVH), qui ont toute compétence pour analyser et interpréter les effets sanitaires décrits dans les études. Le premier auteur (SM) est un pilote de ligne titulaire d'un PhD et d'un MSc dans ce domaine de recherche, et qui a donc une qualification exceptionnelle pour effectuer l'évaluation des données. .

## RESULTATS

### ÉTUDE A

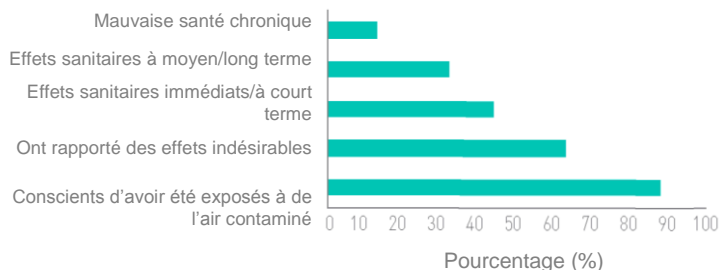
L'étude A comprenait les 219 pilotes qui faisaient état d'effets sanitaires spécifiques ( $n = 142$ ) ou non spécifiques ( $n = 77$ ) (8). Les effets indésirables (symptômes aigus ou à long terme) étaient des effets cardiovasculaires, digestifs, généraux (fatigue, baisse des performances), irritants, neurocomportementaux, neurologiques et respiratoires (Fig. 1).

**FIG 1. ÉTUDE A: ENQUÊTE DE SANTÉ CHEZ DES PILOTES BAe 146 – EFFETS SANITAIRES (N = 219)**



La Fig. 2 montre que sur les 274 pilotes interrogés, 88% étaient conscients de l'exposition à de l'air contaminé dans l'avion. Au total, 34% ont signalé des expositions fréquentes, 18% un ou deux événements importants et 7% la présence de vapeurs ou de brumes visibles (la plupart des vapeurs seulement). Au total, 63% ont rapporté des effets indésirables immédiats (i.e. aigus, survenant pendant le vol) ou à long terme (i.e. chroniques, durant >6 mois) ; 44% ont rapporté des effets aigus ou à court terme (durant quelques jours à quelques semaines) et 32% ont rapporté des effets chroniques à moyen terme (de quelques semaines à quelques mois) évoquant des expositions à de l'air contaminé.

**FIG. 2. ÉTUDE A: EFFETS INDESIRABLES CHEZ DES PILOTES BAe 146 (N = 274)**



Sur les 274 pilotes, 36 (13%) étaient décédés ou avaient présenté une mauvaise santé chronique, entraînant la perte définitive de leur aptitude à piloter. Les types d'effets indésirables et diagnostics décrits étaient les suivants : neurocomportementaux, 64% ; neurologiques et généraux (p. ex. sensibilité chimique, fatigue chronique, symptômes gastrointestinaux [GI]), 53% ; respiratoires 39% ; et

cardiovasculaires, 25%. La cohorte souffrant de troubles chroniques (13%) a rapporté une mauvaise santé à 37-433% au-dessus des témoins. Au total, 10% des pilotes avaient volé à bord du BAe 146 pendant moins de 2 ans, 54% pendant 3 à 10 ans et 19% plus de 11 ans.

## ÉTUDE B

Toute une série d'observations ont été faites dans l'étude B en se basant sur 15 incidents sélectionnés (présentés dans le Tableau 1). Au total, 80% des événements ont impliqué des vapeurs seulement, 53% ont eu lieu dans le poste de pilotage et 27% dans le poste de pilotage et la cabine. Tous les événements sont intervenus lors d'un fonctionnement non-stationnaire (i.e. transitoire) du moteur, 80% pendant une montée ou une descente. Les incidents se sont produits dans sept types d'appareils différents, et 87% étaient liés à la découverte positive, lors de la maintenance, d'une fuite d'huile. Au total, 66% des événements étaient d'autres signalements de vapeurs, avant et après l'incident.

Des symptômes allant d'une incapacité en vol à une déficience ont été rapportés dans 93% des événements, la majorité d'entre eux (73%) impliquant les pilotes et 33% incluant une incapacité totale ou partielle pour deux pilotes. En tout, 53% des événements incluaient des effets indésirables à long terme pour au moins un membre de l'équipage. Près de 75% des événements incluaient des effets indésirables chez plus d'un membre d'équipage et 47% des événements totalisaient 10 à 23 symptômes différents.

Au total, 73% des événements ont donné lieu à une forme quelconque d'investigation médicale peu après l'incident, moins de 50% aboutissant à diverses constatations médicales (présentées dans le Tableau 2). Un problème chronique/diagnostic médical a été trouvé pour les deux tiers des événements (présentés dans le Tableau 2), avec des symptômes cardiovasculaires, neurocomportementaux, neurologiques et respiratoires, une fatigue chronique, une sensibilité chimique multiple, un syndrome aérotoxique, un cancer, des lésions des tissus mous, et une exposition chimique. Neuf pilotes sont devenus incapables de piloter ou sont décédés. Les passagers ont signalé des effets indésirables dans 27% des événements.

Cette étude souligne les liens vers un certain nombre de facteurs opérationnels ; la plupart des événements consistaient uniquement en vapeurs non-visibles, un faible usage d'oxygène en urgence et des checklists par les pilotes, le non-rapport d'événements requis, une identification inadéquate des erreurs, avec survenue d'événements résiduels, la plupart étant causés par une fuite d'huile.

TABLEAU 1. ÉTUDE B : PRINCIPALES OBSERVATIONS	
CATEGORIE	Colonne A
TYPE D'ÉVÉNEMENT	Vapeurs x 12; Vapeurs et brouillard ou fumée x 3
LIEU	Poste de pilotage x 8; Cabine x 3; Poste de pilotage et cabine x 4
PHASE DU VOL	Montée et/ou descente x 12; Après le démarrage x 1; Phases diverses x 2
FONCTIONNEMENT DU MOTEUR	Fonctionnement moteur non-stationnaire x 15
TYPE D'APPAREIL	BAe 146 x 5; A 330 x 2; A 319 x 2; B757 x 3 B737 x 1; B767 x1; B747 x 1
PRECEDENTS RAPPORTS DE VAPEURS DANS L'AVION	10
RAPPORTS ULTERIEURS DE VAPEURS DANS L'AVION	10
OBSERVATIONS LORS DE LA MAINTENANCE	Huile x 11; Huile et fluides hydrauliques x 2; Inconnu x 2 (1 possible excès d'huile)
NIVEAU D'EFFET (AU MOMENT DE L'ÉVÉNEMENT) - Pilotes et personnel en cabine	Incapacité totale et/ou partielle x 7; Incapacité et déficience x 2; Déficience x 5
NIVEAU D'EFFET (AU MOMENT DE L'ÉVÉNEMENT) - Pilote(s)	Incapacité – Totale et/ou partielle x 7; Incapacité et déficience x 1; Déficience- toutes x 4
2 Pilotes en incapacité – Totale ou partielle	5
MOMENT DE L'EFFET	Immédiat (pendant le vol) x 14; Moyen/court terme x 12; Long terme x 8
NOMBRE DE SYMPTOMES AIGUS/INCIDENTS	1-9 x 8; 10-23 x 7
>1 MEMBRE D'EQUIPAGE AFFECTE	11
PASSAGERS AFFECTES	4
TESTS MEDICAUX EFFECTUES AU MOMENT DE L'ÉVÉNEMENT	11
OBSERVATIONS MEDICALES AU MOMENT DE L'ÉVÉNEMENT	7
OBSERVATIONS MEDICALES/DIAGNOSTICS ULTERIEURS	10
PERTE DU CERTIFICAT MEDICAL DE PILOTE/DE L'APTITUDE A VOLER	9
PERTE DE L'APTITUDE A VOLER A LONG TERME POUR LE PERSONNEL EN CABINE	5
UTILISATION D'OXYGENE	Les deux pilotes x 6; 1 pilote x 3; Ensemble de l'équipage x 0
UTILISATION DIFFEREE D'OXYGENE PAR LES PILOTES	5
APPORT D'OXYGENE EN SECOURS	8
UTILISATION DE LA CHECKLIST D'URGENCE PAR LES PILOTES	2
RAPPORT SELON LE BESOIN	9
RAPPORT DU BUREAU D'INVESTIGATION DES INCIDENTS EN VOL	10

TABLEAU 2. ÉTUDE B : OBSERVATIONS CLINIQUES/DIAGNOSTICS INDEPENDANTS PAR LE PERSONNEL MEDICAL

OBSERVATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTICS A COURT TERME	N	OBSERVATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTICS A LONG TERME	N
Inhalation de vapeurs d'hydrocarbures/lésions chimiques dans l'appareil	1	RADS (Syndrome de dysfonction réactionnelle des voies aériennes) / asthme professionnel	6
Effet indésirable sur les cordes vocales et les bronches	1	TSTP (Trouble de stress post-traumatique)	3
Présence de tricrésyl phosphate (TCP) dans le sang	1	Lésion neurotoxique	1
Augmentation des taux de VOC et de nickel, dégradation cellulaire	1	Encéphalopathie toxique	1
Double hernie suite à des vomissements	1	Neuropathie des cordes vocales/membres	3
Empoisonnement par une substance non-médicale	5	SCM (Sensibilisation chimique multiple)	1
SpO2 70% / 80% (saturation d'oxygène dans les capillaires)	2	SFC (Syndrome de fatigue chronique)	1
Anomalies de certaines constantes sanguines : CK; CK-MB; LDH; GOT (AST); GPT (ALT)	2	Anxiété/dépression	1
Lésion musculaire traumatique et ischémie due à l'excès de sports athlétiques ou à une contamination	2	Dysfonction cognitive	4
Effet toxique de gaz, de vapeurs ou de fumées	2	Démence	1
Inhibition possible de l'AChe ou d'autres estérases neuro-spécifiques, causée par les organophosphorés	2	THDA (Trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention)	1
Toxicologie	2	Convulsions	1
Taux de carboxyhémoglobine égal ou supérieur aux limites normales – exposition à des composés organiques brûlés	4	Dépression	1
Adduct TOCP (Triortho crésyl phosphate) sur Bche	1	Syndrome aérotoxique	1
Lésion par inhalation	1	Lésion chimique au travail	1
Intoxication/hémorragie interne par organophosphorés	1	Lésions neurologiques d'origine chimique	1
		Lésion du SNC	1
		G4 GBM (décès) - (Glioblastome cérébral)	1
		Dégénérescence wallérienne	1
		Polypes sur les cordes vocales	1
		Crise cardiaque + exposition au phosphate (décès)	1
		Lésion du lobe frontal	1
		Lésion du nerf optique	1
		Migraines	1

## ETUDE GENERALE

Le Tableau 3 répertorie des groupes de symptômes aigus et chroniques, avec une prévalence faible à forte, dans les études sélectionnées. L'étude A a mis en évidence des taux modérés d'effets aigus sur le système nerveux central (SNC) et d'effets généraux, GI, neurocomportementaux et irritants. Des taux modérés d'effets chroniques cardiovasculaires, généraux (fatigue, baisse des performances), rhumatologiques, irritants, neuro-comportementaux, neurologiques et respiratoires ont été observés.

L'étude B a mis en évidence des taux élevés d'effets aigus GI, neurocomportementaux, neurologiques, respiratoires, irritants et de baisse des performances, ainsi que des taux modérés d'effets chroniques GI, neurocomportementaux, neurologiques, respiratoires et généraux tels que sensibilité chimique, fatigue et baisse des performances, ainsi que des effets cutanés et irritants.



TABLEAU 3. ETUDE GENERALE

SYMPTOMES	Étude A		Étude B		Classification des risques CLP (harmonisés/notifiés)	Littérature	Base de données de risques <sup>f</sup>		HYPOXIE	HYPERVENTILATION
	n = 142		15 incidents							
	N de pilotes faisant état de symptômes		N d'incidents/symptômes		- huile, fluides hydrauliques/de dégivrage		- huile, fluides hydrauliques/de dégivrage			
	Aigus	Chroniques	Aigus	Chroniques			Aigus	Chroniques		
<b>NEUROLOGIQUES</b>						X	X	X		
<b>CENTRAUX (SNC)</b>						X	X	X		
Incapacité/paralysie ; Altération/perte de conscience	9 (6%)	1 (1%)	15 (100%)			X	X	X	perte de conscience	semi-conscience
Céphalées/Pression intracérébrale/ trouble de l'élocution	47 (33%)	21 (15%)	11 (73%)	5 (33%)		X	X	X	céphalées	céphalées
Troubles de l'équilibre/ mouvements erratiques/ataxie	11 (8%)	7 (5%)	2 (13%)	1 (7%)		X	X	X		
Troubles visuels/vision double ou en tunnel/mydriase/ nystagmus	11 (8%)	10 (7%)	8 (53%)	1 (7%)		X	X		absence de réaction pupillaire	troubles visuels
<b>PERIPHERIQUES (SNP)</b> Moteurs/Sensitifs/Autonomes						X	X	X		
Tremblements ; troubles de la coordination/réponse motrice	12 (9%)	17 (12%)	11 (77%)	6 (40%)		X	X	X		tremblements/soubresauts
Paresthésie/insensibilité des membres/autres ; neuropathie périphérique	12 (9%)	25 (18%)	5 (33%)	7 (46%)	Neurotoxicité, Exposition unique et répétée	X	X	X		picotements/engourdissement
Sueurs/température/pâleur/ bouffées vasomotrices/troubles du goût	7 (5%)	6 (4%)	3 (21%)	6 (60%)		X	X	X	sueurs	sueurs/chaud/froid
<b>NEUROCOMPORTEMENTAUX</b>						X	X	X		
<b>NEUROLOGIQUES</b>						X	X			
Inconfort/intoxication/désorientation/ confusion	16 (11%)	3 (2%)	10 (66%)	1 (7%)		X	X		confusion/désorientation	confusion/désorientation
Altérations du comportement/de la personnalité/sentiment d'irréel/anxiété/dépression	1 (1%)	20 (14%)		7 (46%)		X	X	X	sentiment d'irréalité	sentiment d'irréalité/anxiété
Vertiges/étourdissements/ léthargie/somnolence	21 (15%)	9 (6%)	11 (73%)	3 (20%)	Somnolence/vertiges : SNC	X	X	X	étourdissements	étourdissements
<b>COGNITIFS</b>						X	X			vertiges
Troubles cognitifs : résolution de problèmes/concentration/mémoire/ écriture	46 (32%)	58 (41%)	14 (93%)	9 (60%)		X	X	X	troubles cognitifs	déficience cognitive

TABLEAU 3. ETUDE GENERALE

SYMPTOMES	Étude A		Étude B		Classification des risques CLP (harmonisés/notifiés)	Littérature	Base de données de risques <sup>f</sup>		HYPOXIE	HYPERVENTILATION
	N de pilotes faisant état de symptômes		N d'incidents/symptômes				Aigus	Chroniques		
	n=142		15 incidents							
					- huile, fluides hydrauliques/de dégivrage			- huile, fluides hydrauliques/de dégivrage		
	Aigus	Chroniques	Aigus	Chroniques			Aigus	Chroniques		
Rires nerveux/euphorie			2 (13%)			X	X		euphorie	
GASTROINTESTINAUX							X	X		
Nausées/vomissements/diarrhée	25 (18%)	14 (10%)	14 (93%)	5 (33%)	Nocif en cas d'ingestion	X	X	X	nausées/vomissements	
Crampes/ballonnement/douleur/troubles digestifs		2 (1%)	4 (27%)	2 (13%)	Nocif/fatal en cas d'inhalation	X	X	X		ballonnement/éruptions
RESPIRATOIRES					Irritant pour les voies respiratoires					
Difficultés respiratoires/toux/gêne thoracique/sifflement respiratoire/irritation pulmonaire	15 (11%)	34 (23%)	11 (73%)	4 (27%)	Sensibilisation respiratoire/allergie/asthme/difficultés respiratoires	X	X	X	difficultés respiratoires	difficultés respiratoires
CARDIOVASCULAIRES										douleur de poitrine
Douleur de poitrine/oppression/instabilité du rythme cardiaque/palpitations/PA	6 (4%)	21 (14%)	5 (33%)			X	X		instabilité du rythme cardiaque/palpitations	instabilité du rythme cardiaque/palpitations
GENERAUX rhumatologiques; divers; tissus mous					Toxicité sur les organes cibles (exposition unique/répétée)					
Douleurs articulaires/musculaires; soubresauts/faiblesse musculaire	8 (6%)	23 (16%)	4 (27%)	2 (13%)	Foie; voies urinaires; cœur	X	X	X		faiblesse
Sensation de malaise/baisse des performances	33 (23%)	54 (38%)	15 (100%)	3 (20%)	Respiratoires; systémiques; SNC	X				
Fatigue/fatigue chronique/épuisement	27(19%)	65 (46%)	3 (20%)	6 (40%)	sang; reins	X	X	X	fatigue	épuisement
Sensibilité chimique	3 (2%)	13 (9%)		5 (33%)		X				
Polypes/œdème des cordes vocal/voies nasales/de la gorge			1 (7%)	1 (7%)		X				
IRRITATION										

TABLEAU 3. ETUDE GENERALE

SYMPTOMES	Étude A		Étude B		Classification des risques CLP	Littérature	Base de données de risques <sup>f</sup>		HYPOXIE	HYPERVENTILATION
	n=142	N de pilotes faisant état de symptômes	15 incidents	N d'incidents/symptômes			(harmonisés/notifiés)	- huile, fluides hydrauliques/de dégivrage		
	Aigus	Chroniques	Aigus	Chroniques			Aigus	Chroniques		
Irritation/brûlure/rougeur des yeux, du nez, de la gorge ; voix rauque	41 (29%)	14 (11%)	15 (100%)	3 (21%)	Irritation oculaire	X	X	X		sécheresse buccale
PEAU					irritation/sensibilisation cutanée					
Réaction cutanée/papules/rash (zones non couvertes); Brûlure du cuir chevelu/alopécie	7 (5%)	11 (8%)	4 (27%)	5 (34%)	exposition cutanée nocive	X	X	X	peau bleuâtre/rouge	
SYSTEME IMMUNITAIRE					défauts génétiques	autres	autres	autres		
Infections récurrentes des voies respiratoires/altération du système immunitaire	11 (8%)	12 (8%)		1 (7%)	lésions : fertilité/fausse couche	X				
CANCERS		9 (6%)		1 (7%)	Carc 1B/2 – vessie ; foie	X		X		

<sup>e</sup> X indique la présence du symptôme.

<sup>f</sup> Banques de données : *Hazardous Substances Data Bank, International Chemical Safety Card, US National Institute for Occupational Safety and Health.*



Le système de classification des risques, harmonisé au niveau international (i.e. CLP), pour les niveaux des substances présentes dans l'huile moteur et les fluides hydrauliques et de dégivrage répertorie un grand nombre de mises en garde obligatoires (harmonisés) et non-obligatoires (notifiées) sur les dangers. Il s'agit de mises en garde sur le SNC, l'inhalation, les effets neurotoxiques et cutanés ; sur la toxicité organique en cas d'exposition unique et répétée (effets systémiques, sur le SNC, respiratoires et autres); irritation pour les yeux, la peau et l'appareil respiratoire; sensibilisation respiratoire et cutanée; génotoxicité, toxicité sur la reproduction et potentiel carcinogène. Les grandes bases de données sur les risques (p. ex. *Hazardous Substances Data Bank*, *International Chemical Safety Card*, *US National Institute for Occupational Safety and Health*) incluent un grand nombre de dangers aigus et chroniques associés aux substances présentes dans les fluides d'avion, y compris d'effets cardiovasculaires, carcinogènes, GI, généraux, irritants, neurocomportementaux, neurologiques, respiratoires et cutanés. La littérature disponible sur l'exposition aux fluides d'avion couvre toutes les catégories identifiées. Parmi les effets indésirables, l'hyperventilation et l'hypoxie couvrent certaines mêmes catégories.

## DISCUSSION

La contamination de l'air prélevé est reconnue depuis la mise en service du système de prélèvement d'air dans les années 1950, et elle reste un problème jusqu'à nos jours (2, 7, 11-14). Tous les avions de transport actuels, à l'exception du Boeing 787, utilisent le système de prélèvement d'air pour assurer la ventilation en cabine. Une fuite d'huile transitoire, de faible niveau, sur les joints d'huile du moteur se produit pendant les vols normaux, avec des fuites plus importantes, mais moins fréquentes, dans certaines conditions opérationnelles (p. ex. usure ou défaillance des joints) (4). L'utilisation d'air pressurisé du compresseur du moteur pour à la fois sceller le corps de palier et fournir l'air en cabine pourrait expliquer les petites fuites d'huile pendant le fonctionnement ordinaire des moteurs (4, 15). Bien que de nombreux experts aient suggéré que la fuite d'huile n'est que rarement associée à des pannes, d'autres reconnaissent aujourd'hui que l'exposition chronique est causée par les quantités prétendument minimales de vapeurs d'huiles libérées par la fuite continue d'huile sur les joints d'huile, lors des variations de puissance des moteurs (4, 16).

Le fabricant de l'avion décrit dans l'étude A a reconnu que tous les moteurs laissent échapper de l'huile, que la quantité d'huile libérée par ses moteurs était autrefois supérieure à la moyenne observée dans l'industrie, et qu'il y avait un problème général de santé et de sécurité, mais aucun problème de sécurité en vol (17).

Bien qu'il y ait eu de nombreuses tentatives pour déterminer la fréquence de formation de vapeurs d'huiles à partir des rapports disponibles, la sous-estimation est largement reconnue (8, 12). Ainsi, on considère que la population exposée à de faibles niveaux de vapeurs d'huile en vol comprend tous les membres d'équipage et les passagers. En 2015, cela représentait 3,5 milliards de passagers et près de 0,5 million de personnels navigants.

Le débat sur la contamination de l'air en cabine tourne couramment autour des observations ad hoc faites pendant un vol normal. Toutefois, un certain nombre d'études de cas plus petites ont été menées au cours des 6 dernières décennies. Une étude de cas pionnière avait rapporté de nombreux événements tels que : irritation des yeux, du nez et de la gorge, nausées, oppression thoracique, difficultés respiratoires, fatigue, étourdissements, vertiges, perte de conscience, céphalées, troubles visuels et goût métallique dans la bouche (1). Un certain nombre d'études de cas décrivant des effets cardiovasculaires, généraux, GI, irritants, neurocomportementaux, neurologiques et respiratoires de l'air en cabine ont également été publiées (voir le Tableau 4.11 dans (8)). D'autres études de cas ont porté sur l'exposition à un mélange de composés organiques volatils et d'OP (18, 19). Les résultats présentés ici corroborent les observations de ces études.

Un syndrome consiste en un ensemble de signes et symptômes survenant simultanément (il n'est pas nécessaire que tous soient présents) et qui forment une entité distincte. On a suggéré que le syndrome aérotoxique, décrit pour la première fois en 2000 (20), n'est pas une entité médicale. De plus, les symptômes rapportés seraient "si larges et non-spécifiques, et pouvant avoir de nombreuses causes, qu'il est difficile de définir ou même de discerner une maladie ou un syndrome précis" (14). Les médecins établissent un diagnostic en se basant sur les spécificités du cas, avant de prescrire un traitement approprié. Toutefois, les informations requises pour identifier un syndrome ne sont pas disponibles au niveau du patient individuel, mais plutôt au niveau de la population – c'est un syndrome de nature épidémiologique. Les symptômes associés à une exposition chronique à de faibles doses d'OP sont reconnus comme aspécifiques et diffus. Pour ces raisons, les cliniciens traitant uniquement un cas d'exposition à la fois peuvent s'estimer fondés à refuser la notion de syndrome aérotoxique.

Cette étude générale est la première à rapporter les résultats approfondis obtenus sur deux cohortes différentes. Nous avons observé des profils clairs et cohérents d'effets indésirables aigus et chroniques, y compris centraux et périphériques (SNC et SNP, systèmes nerveux moteur, sensitif et autonome); neurocomportementaux (neurologiques et cognitifs); gastro-intestinaux; respiratoires; cardiovasculaires; généraux (rhumatologiques, baisse des performances, fatigue, lésion des tissus mous); irritants, cutanés et sensibilisants.

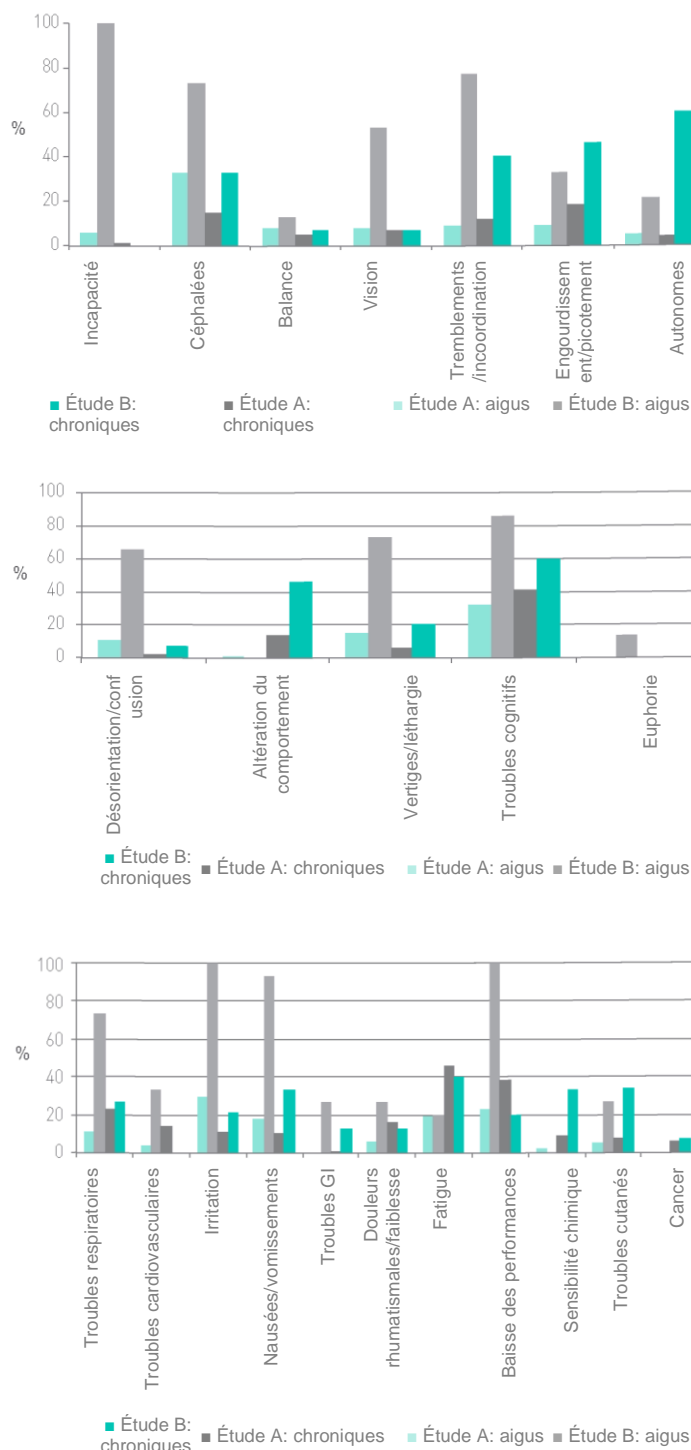
L'étude A a montré que l'équipage était très conscient de travailler dans une atmosphère d'air contaminé, avec un fort taux d'expositions faibles, mais répétées, à des vapeurs, tandis que l'étude B a identifié des expositions aiguës en plus des expositions chroniques générales. Par conséquent, les effets dits aigus et chroniques de l'exposition aux OP et aux mélanges pyrolysés doivent être envisagés. Comme le montre la Fig. 3, les études A et B ont identifié différents taux de symptômes ; toutefois, il existe un clair profil de symptômes principalement neurologiques and respiratoires.

Les observations médicales et les diagnostics, bien qu'ils soient significatifs et correspondent à une exposition aux substances présentes dans les fluides d'avion et dans les mélanges complexes soumis à dégradation thermique, ne sont pas encore bien reconnus dans l'industrie aéronautique. Les données primaires ont été perdues pour diverses raisons, dont l'absence d'un protocole médical reconnu, l'absence d'un système de contrôle de l'air en avion, une réticence général à transmettre spontanément des informations sur un problème qui n'est pas accepté par l'industrie aéronautique, le manque d'information sur la contamination de l'air en avion, les difficultés liées aux investigations de maintenance pour rechercher une contamination de l'air prélevé, et la réticence des compagnies aériennes à explorer ce type d'événements. Il est clair que les gens sont peu incités à signaler des effets sur la santé quand la licence et la carrière d'un pilote de ligne dépendent de sa bonne santé (8, 21).

L'absence d'un protocole reconnu au niveau international pour explorer les événements tels que la formation de vapeurs en avion handicape notre compréhension des conséquences d'une telle exposition.

Un protocole utile devrait inclure : des checklists pour prélever l'air et les surfaces dans l'avion, ainsi que des récipients en nombre suffisant pour le recueil et le stockage des échantillons ; et le prélèvement d'échantillons (sang et urine), par des méthodes standard, sur l'équipage et les passagers, dans des délais maximums ou à des moments préétablis. L'adoption de tels protocoles permettrait de recueillir des données standardisées et cohérentes, ce qui faciliterait une meilleure compréhension des conséquences médicales de l'exposition aux vapeurs. Les progrès dans ce domaine sont gênés par une carence générale de formation toxicologique chez les médecins.

FIG. 3. ÉTUDES A ET B : PREVALENCE DES SYMPTÔMES (A) NEUROLOGIQUES, (B) NEUROCOMPORTEMENTAUX ET (C) NON-NEUROLOGIQUES (AIGUS ET CHRONIQUES)



Le TCP a des propriétés neurotoxiques (22), mais la croyance générale que seuls les isomères *ortho* du TCP sont dangereux ne repose sur rien. Les 99,7% d'isomères non-*ortho* du TCP et du TAP peuvent causer une démyélination des axones et inhiber diverses enzymes, dont celles liées aux fonctions cognitives (23-25).

Il est largement reconnu que, à fortes concentrations, les composés OP sont un poison des systèmes enzymatiques et ont des effets toxiques directs sur les cellules vivantes.

Ces propriétés ont été initialement exploitées pour développer des gaz neurotoxiques, puis des insecticides. Bien que les OP puissent se lier à un grand nombre d'enzymes différentes, leurs actions les mieux connues portent sur les cholinestérases et les estérases neuropathiques (*neuropathy target esterase*, NTE). Le mode d'action principal est une altération du métabolisme de l'acétylcholine, neurotransmetteur naturel présent dans le SNC et le SNP. Les neurotransmetteurs ont normalement une courte demi-vie, car ils sont rapidement détruits par des enzymes spécifiques. Cela empêche leur accumulation ; si d'autres signaux sont requis, alors les neurones secrètent à nouveau le neurotransmetteur. Quand un OP empoisonne l'acétylcholinestérase, l'augmentation des taux d'acétylcholine qui en résulte entraîne une surstimulation des récepteurs de l'acétylcholine, ce qui provoque les symptômes au niveau du SNC et du SNP. Les sujets exposés à des vapeurs toxiques présentent une baisse d'activité de l'acétylcholinestérase et de NTE (18). Les symptômes SNC sont l'ataxie, la somnolence, les céphalées, des difficultés de concentration et des troubles visuels, les hautes doses pouvant provoquer un coma. Les symptômes SNP sont : altération du tonus musculaire, tremblements et paresthésies (sensation de piquûre d'aiguilles).

Cela dit, les OP peuvent avoir des effets plus subtils aux faibles doses, en particulier en cas d'expositions répétées. Terry a étudié les mécanismes non-cholinergiques de toxicité des OP, y compris la liaison covalente des OP aux résidus tyrosine et lysine, ce qui suggère que de nombreuses protéines peuvent être modifiées par les OP (26). En outre, des concentrations d'OP allant jusqu'à trois ordres de grandeur au-dessous de celles requises pour l'inhibition des cholinestérases peuvent :

- (i) causer un stress oxydatif et une neuro-inflammation, et
- (ii) affecter les cibles connues de OP telles que les protéines motrices, les protéines du cytosquelette des neurones, le transport axonal, les neurotrophines et les mitochondries.

Il est établi que le tri-*o*-crésyl phosphate entraîne une dégénérescence primaire des axones et, subséquemment, leur démyélination secondaire (27). Ainsi, la symptomatologie de l'exposition aux OP tend à être plutôt non-spécifique. En fait, il est significatif que la sclérose en plaques, qui est une maladie démyélinisante, puisse présenter quasiment n'importe quelle combinaison de symptômes neurologiques - on peut donc la décrire sous le nom de « protéane ». De la même façon, les lésions causées par l'exposition aux OP ne donne pas un ensemble bien défini de signes et symptômes instantanément reconnaissables comme syndrome, mais tendent plutôt à un profil de symptômes neurologiques diffus. Cela est conforme à leur mode d'action et au diagnostic résultant d'« encéphalopathie toxique diffuse ».

Les effets à très faible dose décrits par Terry (26) confirment le profil d'exposition parmi les personnels navigants décrits dans les présentes études – exposition chronique, continue, à de faibles doses, avec occasionnellement des épisodes aigus survenant aux doses supérieures. Ce scénario pourrait expliquer la vulnérabilité différentielle apparente entre l'équipage et les passagers. Les preuves en faveur de cette hypothèse ont été apportées par une étude *in vitro* dans laquelle une préexposition de neuroblastes à de très faibles doses d'OP les a rendus bien plus susceptibles aux lésions neurotoxiques, comparativement à des cellules non pré-exposées, lors d'un contact ultérieur avec une plus forte dose d'un certain type d'OP (28).

La sensibilité individuelle aux lésions causées par l'exposition aux OP semble extrêmement variable. Certaines personnes ont, constitutionnellement, de faibles taux des enzymes hépatiques (comme les para-oxonases) qui détoxifient les OP dans le foie. Il a été prouvé que les éleveurs qui ont de faibles taux de para-oxonases ont plus de chances de souffrir de grippe du tondeur, suite à l'exposition aux OP des bains pour moutons (29). Cette observation pourrait expliquer pourquoi tous les équipages ne semblent pas affectés de la même façon aux émanations dans l'avion. Cela contribue également à expliquer la sensibilité différentielle apparente entre l'équipage et les passagers.

Il est probable que les symptômes respiratoires sont secondaires à une irritation (ou une lésion) directe des tissus pulmonaires. Les substances qui ne sont pas toxiques à titre individuel peuvent devenir hautement toxiques au sein d'un mélange pyrolysé (13). Les preuves se multiplient montrant que la réponse à une faible exposition à des mélanges de substances toxiques peut être différente de la réponse à une exposition aiguë à de fortes doses de toxiques isolés (30, 31). La prédominance des symptômes respiratoires (qui viennent au deuxième rang, après les symptômes neurologiques) dans ces études doit être considérée comme une preuve directe de la présence de quantités appréciables d'irritants dans l'air de la cabine, lors des émanations.

Certains chercheurs estiment qu'il n'y a pas d'agent causal ou qu'il n'existe qu'une association chronologique entre les expositions et les effets indésirables (7, 9). Toutefois, les résultats de la présente étude confirment ceux de précédents travaux qui acceptant que les critères étiologiques de Bradford-Hill sont remplis dans huit catégories sur neuf (l'exception étant la relation dose-réponse) (8). La présente étude a identifié un lien de cause à effet entre l'exposition et les symptômes (et le diagnostic) ; ainsi, les problèmes observés sont liés à une exposition professionnelle et environnementale. La cause est reconnue par d'autres (32).

De nombreux arguments ont été invoqués pour dénier l'existence du syndrome aérotoxique comme nouvelle maladie professionnelle. Les taux des contaminants sont souvent inférieurs aux normes d'exposition. Cependant, l'usage de ces normes ne s'applique pas au public, en altitude ou à un mélange complexe pyrolysé (33). Par ailleurs, les normes acceptées dans l'industrie sont conçues pour protéger la plupart des sujets exposés, mais pas tous. Il est bien connu que certains individus feront une maladie à des concentrations de produits dans l'environnement très inférieures à ces normes. Par ailleurs, les effets sont décrits comme inconstants dans le cas de la neuropathie différée associée au tri-*o*-crésyl phosphate, induite par OP, tout en ignorant tous les autres indicateurs de toxicité ; ainsi, on a suggéré un effet nocebo (7). Les études rapportées ici identifient une neuropathie du SNP ainsi qu'un cas de neuropathie différée induite par OP (caractérisée par une dégénérescence wallérienne) confirmée comme étant associée à des vapeurs d'huile, parmi divers autres effets et diagnostics.

On a également suggéré que l'hyperventilation et l'hypoxie sont responsables des symptômes observés (9), mais cela était basé sur des rapports ne retenant que certains symptômes sélectionnés. Bien qu'une hyperventilation puisse se produire dans des situations de stress, dire qu'un équipage affecté par des vapeurs souffre d'un syndrome d'hyperventilation simplement parce que ses symptômes ressemblent à ceux d'un sujet en hyperventilation, c'est ignorer le fait qu'une intensification de la respiration s'observe aussi chez les sujets souffrant de troubles cardiaques, pulmonaires et neuro-musculaires. D'autre part, si les symptômes sont dus en fait à une hyperventilation liée au stress, cela remettrait en cause la procédure de sélection des équipages par l'industrie aéronautique. L'hypoxie déclencherait une hyperventilation, mais si on accepte cela comme la cause des symptômes, alors il s'ensuit que l'inhalation de vapeurs doit avoir causé des lésions organiques. De plus, cette raison ignore la forte corrélation entre les symptômes observés et la classification des risques/les bases de données de risques.

## CONCLUSIONS

En avion, l'arrivée d'air contaminé par les vapeurs formées par la pyrolyse d'huile moteur et d'autres fluides peut raisonnablement être liée aux symptômes aigus et chroniques observés, aux observations et aux diagnostics, ce qui établit le lien de causalité. D'autres causes possibles ont été évoquées pour ces symptômes. Toutefois, elles ne peuvent expliquer les points suivants :

- la conception du système permet l'exposition chronique, à bas niveau, à un mélange complexe pendant un vol normal et suite à des incidents spécifiques avec fuite confirmée d'huile et/ou de fluides;
- les effets observés correspondent à ceux des substances à risque reconnues;
- les effets aigus et les limites opérationnelles réduisent la sécurité des vols;
- les effets chroniques sont fréquents, et
- les passagers occupent le même environnement que l'équipage.

Plus de 3,5 milliards de passagers et 0,5 de personnels navigants ont été exposés à de faibles niveaux d'huiles moteur en 2015 (34-36). Il existe un besoin évident d'un protocole médical clairement défini, reconnu au niveau international, pour reconnaître ce syndrome professionnel comme maladie, et collecter les données sanitaires et environnementales indispensables.

**Remerciements:** Les auteurs souhaitent remercier les équipages qui ont donné de leur temps pour participer à cette recherche.

**Sources de financement:** Nous n'avons reçu aucun financement pour cette recherche.

**Conflits d'intérêt:** Susan Michaelis exerce des fonctions limitées de consultante pour *Global Cabin Air Quality Executive*.

**Non-responsabilité:** Les auteurs sont seuls responsables des avis exprimés dans cette publication, avis qui ne représentant pas nécessairement les décisions ou politiques de l'Organisation Mondiale de la Santé.



## REFERENCES

- Loomis T, Krop S. Cabin air contamination in RB-57A aircraft. USA Chemical Corps Special Report Medical Laboratories MLSR No. 61. Maryland: Army Chemical Center; 1955.
- Reddall H. Elimination of engine bleed air contamination. SAE Technical Paper 550185. Warrendale: SAE International; 1955.
- Treon J, Cappel J, Cleveland F, Larson EE, Atchley RW, Denham RT. The toxicity of the products formed by the thermal decomposition of certain organic substances. *Am Ind Hyg Assoc Q.* 1955;16:187-95.
- Michaelis S. Implementation of the requirements for the provision of clean air in crew and passenger compartments using the aircraft bleed air system [MSc thesis]. Cranfield: Cranfield University; 2016 (<http://www.susanmichaelis.com/caq.html>, accessed 25 May 2017).
- Wolkoff P, Crump D, Harrison P. Pollutant exposures and health symptoms in aircrew and office workers: Is there a link? *Environ Int.* 2016;87:74-84.
- Harrison V, Mackenzie Ross S. An emerging concern: toxic fumes in airplane cabins. *Cortex.* 2015;74:297-302.
- COT position paper on cabin air. London: Committee of Toxicity; 2013 (<http://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/cotpospapcabin.pdf>, accessed 27 December 2016).
- Michaelis S. Health and flight safety implications from exposure to contaminated air in aircraft [PhD thesis]. Sydney: University of New South Wales; 2010 (<http://handle.unsw.edu.au/1959.4/50342>, accessed 25 May 2017).
- Bagshaw M. Health effects of contaminants in aircraft cabin air. Summary report v2.7. <https://www.asma.org/asma/media/asma/Travel-Publications/Air-contamination-health-effects-report-v2-7-Apr2014.pdf>, accessed 27 December 2016).
- European Commission. Regulation (Ec) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures. 2008, OJ L 353:1- 1355 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32008R1272>, accessed 25 May 2017).
- AAIB Bulletin 5/2013. D-AIRX. EW/G2012/10/12. Aldershot: Air Accident Investigation Branch; 2013.
- ICAO CIR 344-AN/202. Guidelines on education, training and reporting related to fume events. Montreal: International Civil Aviation Organization; 2015.
- Chaturvedi A. Aerospace toxicology: an overview. DOT/FAA/AM-09/8. Oklahoma City: Civil Aerospace Medical Institute, Federal Aviation Administration; 2009.
- National Research Council, Washington; 2002. The airliner cabin environment and the health of passengers
- Michaelis S. Oil bearing seals and aircraft cabin air contamination. *Sealing Technology.* 2016(4):7-10.
- de Boer J, Antelo A, van der Veen I, Brandsma S, Lammertse N. Tricresyl phosphate and the aerotoxic syndrome of flight crew members - current gaps in knowledge. *Chemosphere.* 2015; 119:S58-S61.
- BAe Systems. Oral evidence to the Australian Senate Inquiry. Air safety and cabin air quality in the BAe 146 aircraft. Canberra: Parliament of the Commonwealth of Australia; 1999.
- Heutelbeck A, Bornemann C, Lange M, Seeckts A, Muller MM. Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase activities in 11 cases of symptomatic flight crew members after fume events. *J Toxicol Environ Health A.* 2016;79(22-23):1050-6.
- Heutelbeck A, Budnik L, Baur X. Health disorders after "fume events" of aircraft crew members: facts and fiction. In: Ramazzini Days, Carpi, Italy, 27-30 October 2016. Bologna: Collegium Ramazzini; 2016 ([http://www.collegiumramazzini.org/download/2016/fri/RD-2016\\_PDF\\_Heutelbeck\\_Budnik-Baur\\_28102016.pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/2016/fri/RD-2016_PDF_Heutelbeck_Budnik-Baur_28102016.pdf), accessed 25 May 2017).
- Winder C, Balouet JC. Aerotoxic syndrome: adverse health effects following exposure to jet oil mist during commercial flights. Towards a safe and civil society. In: Eddington, I, editor. *Proceedings. International Congress on Occupational Health Conference, Brisbane, Australia, 4-6 September 2000*:196-9. 199, 2000
- Dark S. Medically disqualified airline pilots. Report for the Civil Aeromedical Institute. DOT/FAA/AM-86/7; Washington dc: Office of Aviation Medicine, Federal Aviation Administration; 1986.
- Mackerer C, Barth M, Krueger, A. Comparison of neurotoxic effects and potential risks from oral administration or ingestion of TCP and jet engine oil containing TCP. *J Toxicol Environ Health A.* 1999;56:293-328.
- Aldridge WN. Tricresyl phosphates and cholinesterase. *Biochem J.* 1954;56:185-9.
- Baker P, Cole T, Cartwright M, Suzuki SM, Thummel KE, Lin YS et al. Identifying safer anti-wear triaryl phosphate additives for jet engine lubricants. *Chem Biol Interact.* 2012;203:257-64.
- Howard CV. Matters arising. *J Biol Phys Chem.* 2016;16:118-119.
- Terry AV Jr. Functional consequences of repeated organophosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2012;134(3):355-65.
- Abou-Donia M, Jensen D, Lapadula D. Neurologic manifestations of tri-o-cresyl phosphate delayed neurotoxicity in cats. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1983;5:431-42.
- Axelrad JC., Howard CV, McLean WG. The effects of acute pesticide exposure on neuroblastoma cells chronically exposed to diazinon. *Toxicology.* 2003;185:67-78.

---

and crew.

29. Cherry M, Mackness N, Durrington P, Povey A, Dippnall M, Smith T et al. Paraoxonase (PON1) polymorphisms in farmers attributing ill health to sheep dip. *Lancet*. 2002; 359:763-4.
30. Carvalho R, Arukwe A, Ait-Aissa S, Bado-Nilles A, Balzamo S, Baun A et al. Mixtures of chemical pollutants at European legislation safety concentrations: how safe are they? *Toxicol Sci*. 2014;141(1):218-33.
31. Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. Chemical mixtures: a framework for assessing risks to human health. Cranfield: Institute of Environment and Health, Cranfield University; 2009.
32. Ramsden J. Contaminated aircraft cabin air: aspects of causation and acceptable risk. *J Biol Phys Chem*. 2012;12(2):56-68.
33. ACGIH TLVs and BEIs: threshold limit values for chemical substances and physical agents. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2015.
34. Industry facts and statistics. Montreal: International Air Transport Association; 2017 ([http://www.iata.org/pressroom/facts\\_figures/fact\\_sheets/Documents/fact-sheet-industry-facts.pdf](http://www.iata.org/pressroom/facts_figures/fact_sheets/Documents/fact-sheet-industry-facts.pdf), accessed 25 May 2017).
35. International Federation of Air Line Pilots' Association (<http://www.ifalpa.org/>, accessed 25 May 2017).
36. International Transport Workers' Federation (<http://www.itfglobal.org/en/global/>, accessed 25 May 2017).