

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

L'aluminium et son potentiel toxique

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 17 décembre 2014

par

Julien SONTONNAX

né le 03/11/1989, à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. le Professeur MOESCH Christian, PU-PH.....Président et directeur de thèse

Mme le Docteur CLEDAT Dominique, Maître de Conférences.....Juge

M. le Docteur BREVIERE Antoine, Pharmacien.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

L'aluminium et son potentiel toxique

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 17 décembre 2014

par

Julien SONTONNAX

né le 03/11/1989, à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. le Professeur MOESCH Christian, PU-PH.....Président et directeur de thèse

Mme le Docteur CLEDAT Dominique, Maître de Conférences.....Juge

M. le Docteur BREVIERE Antoine, Pharmacien.....Juge

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge.....CHIMIE ANALYTIQUE

BENEYTOUT Jean-Louis.....BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

BOTINEAU Michel.....BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude.....PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques.....CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

CARDOT Philippe.....CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

DELAGE Christiane.....CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

DESMOULIÈRE Alexis.....PHYSIOLOGIE

DUROUX Jean-Luc.....BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAMBU Lengo.....PHARMACOGNOSIE

ROUSSEAU Annick.....BIOSTATISTIQUE

VIANA Marylène.....PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

LACHÂTRE Gérard.....TOXICOLOGIE

MOESCH Christian.....HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie.....BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas.....PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe.....CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine.....PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice.....PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude.....BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique.....CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis.....CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand.....PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie.....MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise.....PHARMACOLOGIE

FAGNÈRE Catherine.....CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

FROISSARD Didier.....BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine.....CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal.....BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LÉGER David.....BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

LIAGRE Bertrand.....BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARION-THORE Sandrine.....CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise.....BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MILLOT Marion.....PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne.....MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia.....PHARMACIE GALÉNIQUE

POUGET Christelle.....CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

SIMON Alain.....CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

TROUILLAS Patrick.....BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe.....BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël.....ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour (1/10/13 au 31/08/14).....MICROBIOLOGIE

VEDRENNE Nicolas (1/11/13 au 31/08/14).....CHIMIE ANALYTIQUE

Remerciements

A Monsieur le professeur Christian MOESCH,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et de diriger cette thèse. Merci également pour vos nombreux conseils et votre disponibilité.

A Madame le docteur Dominique CLEDAT,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le docteur Antoine BREVIERE,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci également de m'avoir accueilli dans votre officine dès mes premières années d'études et de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien. Au fil des années, vous avez toujours pris le temps de discuter avec moi afin de me faire partager votre expérience et votre vision de l'officine.

A Madame le docteur LEMERCIER Maryse et son équipe,

Merci de m'avoir accueilli dans votre officine durant le stage de sixième année. Merci pour votre gentillesse et l'aide que vous m'avez fourni durant ces 6 mois. J'ai appris beaucoup de choses à vos côtés et je vous en suis à tous très reconnaissant.

A mes parents, mon frère et mes grands-parents,

Merci de votre soutien et de votre présence qui m'ont permis d'arriver jusqu'au bout de ces études. Un merci tout particulier à mes grands-parents car si j'ai toujours voulu être pharmacien, c'est sans doute un peu à cause de vous...

A mes amis,

Nicolas, Romain et Fabien : si la qualité d'une amitié se mesure aux nombre d'années, on est bien parti !

Rémi, Guilhem, Julien, Pauline, Corentin, Sophie, Marion, Louise, les deux Nicolas, Laurianne, Anne-Caro, Vivien, Ariane et Martine : merci pour toutes ces années d'études et les bons moments passés ensemble.

A Elodie,

Merci pour l'aide et l'encouragement que tu m'as apporté tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci également pour l'amour que tu me donnes au quotidien.

Table des matières

1. Généralités sur l'élément aluminium	14
1.1. Présentation physico-chimique	14
1.2. L'aluminium, un élément d'origine naturelle	14
1.3. L'extraction de l'aluminium.....	16
1.3.1. Le processus	16
1.3.2. Conséquences environnementales	18
1.4. Utilisation de l'aluminium	22
2. Exposition de l'être humain à l'aluminium et réglementation	24
2.1. Exposition chez les professionnels de l'aluminium	24
2.1.1. Valeurs constatées.....	24
2.1.2. Valeurs réglementaires	24
2.2. Exposition chez la population générale	25
2.2.1. Exposition par l'air	25
2.2.2. Exposition par l'eau.....	26
2.2.2.1. Eau du robinet.....	26
2.2.2.2. Eaux embouteillées.....	29
2.2.3. Exposition alimentaire	30
2.2.3.1. Les aliments pouvant contenir de l'aluminium.....	30
2.2.3.2. Les additifs alimentaires	32
2.2.3.3. Les objets au contact des aliments	33
2.2.4. Exposition par les produits cosmétiques	36
2.2.5. Exposition par les produits de santé.....	39
2.2.5.1. Médicaments antiacides et pansements gastro-intestinaux	39
2.2.5.2. Nutrition parentérale	41
2.2.5.3. Produits de dialyse.....	43
2.2.5.4. Les vaccins.....	45
2.3. Bilan de l'exposition externe à l'aluminium	49
3. Cinétique de l'aluminium dans l'organisme	51
3.1. Absorption de l'aluminium dans l'organisme	51
3.1.1. Voie respiratoire	51

3.1.2. Voie orale	52
3.1.3. Voie cutanée	55
3.1.4. Voie intramusculaire.....	55
3.1.5. Bilan de l'exposition systémique à l'aluminium.....	56
3.2. Distribution de l'aluminium dans l'organisme.....	58
3.3. Elimination de l'aluminium dans l'organisme	60
3.4. Bioindicateurs et niveaux d'aluminium dans l'organisme	60
4. Toxicité de l'aluminium	64
4.1. Toxicité aiguë	64
4.2. Toxicité chronique	65
4.2.1. Effets neurologiques	65
4.2.1.1. Encéphalopathie	65
4.2.1.2. Troubles psychomoteurs.....	71
4.2.1.3. Maladie d'Alzheimer.....	75
4.2.2. Effets immunitaires et allergiques.....	85
4.2.2.1. Sclérose en plaques	85
4.2.2.2. Myofasciite à macrophages	88
4.2.2.3. Réactions allergiques.....	95
4.2.3. Effets cancérigènes.....	95
4.2.4. Autres effets	101
4.2.4.1. Effets osseux.....	101
4.2.4.2. Effets respiratoires	103
4.2.4.3. Effets hématologiques	104
4.2.4.4. Effets sur le système digestif	105
4.2.4.5. Effets sur la reproduction	105
Conclusion	107
Références bibliographiques.....	110
Table des annexes.....	119
Annexes.....	120
Table des matières.....	135
Liste des figures.....	137
Liste des tableaux.....	139
Serment de Galien.....	140

Liste des abréviations

ABD : Adynamic Bone Disease

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AIBD : Aluminium Induced Bone Disease

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APP : Amyloid Precursor Protein

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ASIA : Autoimmune/auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

ASPEN : American Society of Parenteral and Enteral Nutrition

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

β -A : Peptide β -Amyloïde

BAT : Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwerte

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CoDERST : Conseil Départemental de l'Environnement et des Risques Sanitaires et Technologiques

CNPase : 2'3'-Cyclic Nucléotide Phosphohydrolase

CPM : Raven's Coloured Progressive Matrices test

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DFO : Déféroxamine

DHTP : Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire

DL₅₀ : Dose Létale 50

DNF : Dégénérescence Neurofibrillaire

DSST : Digit Symbol Substitution Test

EAA : European Aluminium Association

EEG : Electroencéphalogramme

EFSA : European Food Safety Authority

ERE : Eléments de Réponse aux Estrogènes

FDA : Food and Drug Administration

GACVS : Global Advisory Committee on Vaccine Safety

GERMMAD : Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HLA : Human Leucocyte Antigen

IAI : International Aluminium Institute

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IM : Intramusculaire

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineuse

LAMMA : Laser Microprobe Mass Analyzer

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MBP : Myelin Basic Protein

MMF : Myofasciite à macrophages

MMSE : Mini-Mental State Examination

OCA : Observatoire des Consommations Alimentaires

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PET Scan : Positron Emission Tomography

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

PHF : Paired Helical Filaments

SC : Sous-cutanée

SDMT : Symbol Digit Modalities Test

SNC : Système Nerveux Central

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VME : Valeur limite de Moyenne d'Exposition

Introduction

L'aluminium est l'élément métallique le plus abondant de l'écorce terrestre. De par ses propriétés physico-chimiques et notamment sa très forte malléabilité c'est un élément qui est tout particulièrement employé dans le secteur de la construction. Mais de nos jours, c'est loin d'être son seul domaine d'utilisation car on va le retrouver aussi bien dans le domaine de la santé (à la fois comme adjuvant dans les vaccins ou comme principe actif dans les médicaments antiacides) que dans celui de la cosmétique (avec les déodorants et les dentifrices) ou celui de l'agroalimentaire (additifs et emballages alimentaire). De par ses multiples utilisations nous pouvons dire que cet élément est vraiment omniprésent dans notre environnement quotidien et qu'en quelque sorte nous vivons à l'ère de l'aluminium !

Mais si cet élément possède de nombreuses qualités, il n'est pas exempt de défauts. En effet, dès 1921 les premiers signes de toxicité de l'aluminium ont été décrits chez un métallurgiste qui développa une encéphalopathie. Il faudra cependant attendre les années 1970 et l'apparition d'un syndrome de démence chez des insuffisants rénaux dialysés pour que la communauté scientifique classe l'aluminium comme neurotoxique chez cette population et s'interroge plus largement sur sa toxicité.

Ces dernières années, l'augmentation des diagnostics de pathologies neurodégénératives (comme par exemple la maladie d'Alzheimer) ont amené de plus en plus de scientifiques à rechercher les étiologies de ces pathologies. Certains d'entre eux ont trouvé un lien direct entre ces maladies et la présence d'une forte concentration d'aluminium dans les tissus des patients atteints.

Ces résultats ont amené plusieurs organisations de santé comme l'OMS, l'InVS ou l'ANSM à également s'interroger sur ce sujet. Ces dernières émettent dans leurs rapports un avis beaucoup plus réservé et soulignent le caractère peu pertinent de l'ensemble des études réalisées jusqu'à présent, ceci dû en partie aux méthodologies employées et aux difficultés techniques rencontrées.

A l'heure où l'aluminium est de plus en plus présent dans notre environnement et où sa potentielle toxicité entrainerait un réel problème de sécurité sanitaire, cette thèse a pour objet de faire un bilan des données disponibles et de comprendre les raisons de la controverse. De ce fait nous allons voir dans un premier temps quelques généralités sur cet élément chimique. Dans un second temps nous aborderons l'exposition réelle de l'homme à l'aluminium, puis nous terminerons par la toxicité et les risques sanitaires liés à cette exposition.

1. Généralités sur l'élément aluminium

1.1. Présentation physico-chimique

L'aluminium a été découvert en 1808 par le chimiste anglais Davy. Il fallut attendre 1827 pour qu'un autre chimiste, Friedrich Wöhler, isole ce métal et mette en évidence ses propriétés physiques et chimiques.

A l'état libre, l'aluminium se présente sous la forme Al^{3+} . Avec un numéro atomique de 13, il constitue le treizième élément de la classification de Mendeleiev. Sa masse atomique est de 26,98 et sa densité de 2,7. C'est un métal qui a un point de fusion à 660°C et un point d'ébullition à 2467°C. Il possède une couleur gris-argenté et un aspect brillant.

Concernant ses propriétés physiques, l'aluminium est un métal léger (trois fois plus que l'acier), un bon conducteur électrique et il possède une grande malléabilité et ductilité. Il est également très résistant à la traction ainsi qu'à la corrosion de l'air et de l'eau (ceci est lié à la couche d'alumine qui se forme à sa surface) [1].

1.2. L'aluminium, un élément d'origine naturelle

L'aluminium constitue, après l'oxygène et le silicium, le troisième constituant de l'écorce terrestre. Il représente 8,6% du poids de cette dernière. On le retrouve soit :

- dans certains minéraux des roches magmatiques acides comme les feldspaths et micas ou basiques comme les plagioclases calciques et certains pyroxènes et amphiboles
- dans certaines roches sédimentaires comme l'argile, la bauxite ou le schiste

Du fait de sa grande réactivité, on ne retrouve jamais l'aluminium sous sa forme simple à l'état naturel. Il est toujours lié à d'autres éléments. On va le trouver sous la forme d'hydroxyde d'aluminium et d'oxyde d'aluminium ou alumine (Al_2O_3) dans la bauxite ainsi que sous la forme silicate dans l'argile et les micas. On peut également le trouver sous des formes hydrosolubles complexées aux nitrates, sulfates ou chlorures dans les matières organiques dissoutes [2].

Il est reconnu que l'aluminium est l'un des éléments fondamentaux du sol car en plus de sa très grande teneur dans ce dernier (5 à 35%), il assure plusieurs fonctions. En effet, l'aluminium permet la bonne structuration du sol, la fixation des anions dans ce dernier et il est également en grande partie responsable de son acidité.

En plus d'être retrouvé dans les roches du sol, l'aluminium est également un constituant des eaux. On va plus précisément le retrouver dans les eaux superficielles et souterraines des milieux fissurés car il va être apporté dans l'argile, elle-même transportée par les eaux de ruissellement. Par contre, il ne sera pas retrouvé dans les eaux d'infiltrations et souterraines. Ceci est dû au pH des sols qui sont majoritairement compris entre 4 et 10. Et comme on le voit sur le Tableau I, à ce pH l'aluminium est complexé à des hydroxydes donc de mobilité variable. Il faut nuancer ceci pour les sols très acides ou soumis à d'importantes pluies acides qui permettront une dissolution des sels et donc de retrouver de l'aluminium dans les eaux souterraines [2].

Tableau I : Etat d'ionisation et mobilité de l'aluminium en fonction du pH [2]

	pH < 3	3 < pH < 10	pH > 10
Etat d'ionisation	Al^{3+}	Aluminium complexé à des hydroxydes	$[Al(OH)_4]^-$
Mobilité	Mobile	Faible (mais variable)	Plus ou moins mobile

Il faut également noter que de l'aluminium sous forme de poussière de silicate peut être retrouvé dans l'air.

On voit donc que par l'intermédiaire de ces trois sources d'exposition, les végétaux, les animaux mais aussi l'homme sont naturellement en contact avec l'aluminium.

1.3. L'extraction de l'aluminium

1.3.1. Le processus

C'est en 1887 que le chimiste autrichien Karl Josef Bayer fit la description pour la première fois d'un procédé d'extraction de l'alumine à partir de la bauxite. Comme la bauxite est le minerai le plus rentable pour l'extraction de l'aluminium, cette méthode est largement utilisée aujourd'hui sous le nom de processus de Bayer.

Comme on peut le voir sur la Figure 2, ce processus est divisé en plusieurs étapes [3] :

- le broyage, qui va transformer, à l'aide de broyeurs et de concasseurs, la bauxite en de très fines particules (le plus souvent d'une taille de 300 µm)
- l'attaque, qui va consister à mélanger aux particules de bauxite de la soude caustique suivant la réaction présentée à la Figure 1. Cette réaction a lieu à une température variable suivant l'état d'hydratation de l'alumine (240 à 260°C pour l'alumine monohydratée (n=1) et 100 à 140°C pour l'alumine trihydratée (n=3))

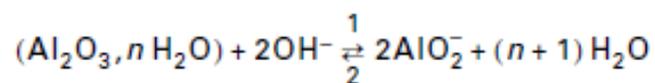


Figure 1 : Réaction de dissolution de l'alumine lors de la phase d'attaque [3]

- la dilution et la décantation, qui vont permettre de séparer la solution et obtenir de la liqueur d'aluminate et une boue ocre qui peut soit être réinjectée dans les étapes précédentes, soit être lavée pour en faire un déchet de production
- la décomposition ou refroidissement de la liqueur d'aluminate qui va permettre d'obtenir de l'hydrate d'alumine suivant le sens 2 de la réaction présentée sur la Figure 1
- la calcination, va quant à elle consister en un traitement thermique (application d'une température de 1050°C) qui va transformer l'hydrate d'alumine en alumine qui sera alors apte à l'ultime étape de la fabrication d'aluminium : l'électrolyse.

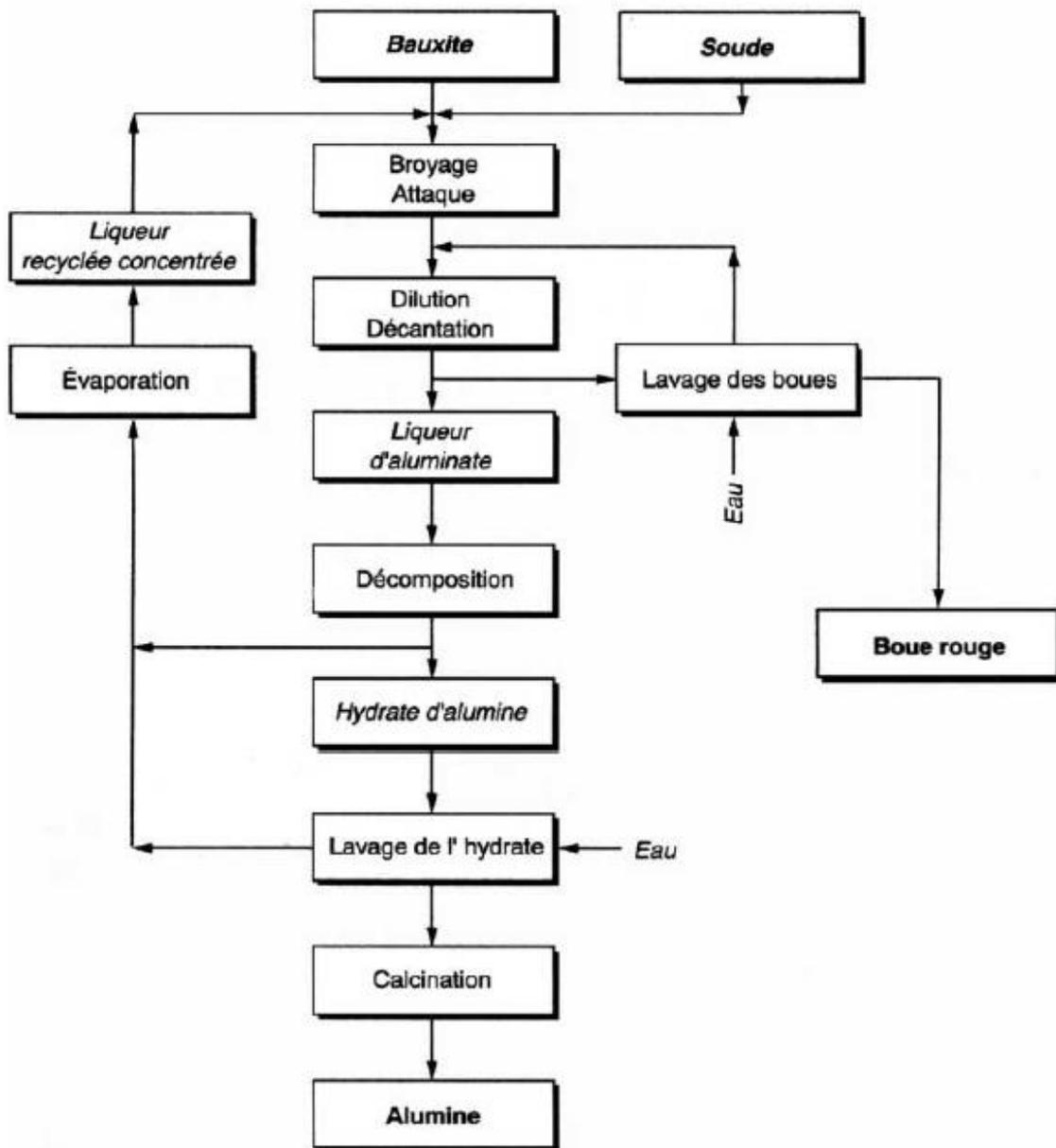


Figure 2 : Procédé de Bayer [3]

Suite à l'obtention d'alumine, on va réaliser la dernière étape de la production d'aluminium : l'électrolyse. Celle-ci s'effectue dans des grandes cuves d'électrolyse en carbone (qui sert de cathode) à une température comprise entre 950 et 960°C. Les réactions mises en jeu sont présentées à la Figure 3.

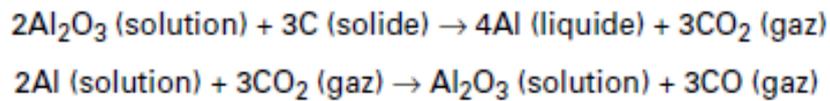


Figure 3 : Principales réactions lors de l'électrolyse [3]

La première réaction va permettre à l'aluminium de se déposer sur la cathode située au fond de la cuve. La seconde réaction (secondaire à la première) est liée à la faible, mais existante, dissolution de l'aluminium produit dans la solution électrolytique (constituée de cryolite). Cela entraîne une ré-oxydation du métal par le CO_2 formé à l'anode. Cette réaction secondaire engendre une diminution de rendement dans la production d'aluminium car il y a une formation de monoxyde de carbone dans les gaz d'anode ainsi qu'une augmentation de la consommation de carbone et de courant électrique (qui représente à lui seul 25% du coût total de production).

1.3.2. Conséquences environnementales

L'extraction de l'aluminium par l'homme engendre plusieurs conséquences négatives pour l'environnement. En effet, même si l'aluminium représente le 3^{ème} élément chimique présent dans la croûte terrestre, ce n'est pas pour ça qu'il est inépuisable. Ainsi on estime qu'en 2008 la réserve mondiale de bauxite (qui est le principal minéral d'où l'on extrait l'aluminium) se situe entre 55 et 75 milliards de tonnes [4]. L'Afrique possède à elle seule 33% de cette réserve. Viennent ensuite l'Océanie (24%), l'Amérique du sud et les Caraïbes (22%), l'Asie (15%) et 6% pour le reste du monde. La Figure 4, représente cette réserve chez les principaux pays producteurs, c'est-à-dire là où la bauxite contient la plus forte concentration d'aluminium et où il est donc le plus rentable de l'exploiter. En comparant la réserve à la production annuelle mondiale de bauxite (qui était de 251 millions de tonnes par an en 2010, voir Annexe 1), les industriels du secteur estiment que les ressources seront épuisées d'ici 200 à 400 ans [5]. Cependant certaines associations écologistes estiment quant à elles que si l'on tient compte de l'augmentation de la consommation d'aluminium (sachant qu'en plus il faut 5 tonnes de bauxite pour faire une tonne d'aluminium) la production de ce métal pourrait s'arrêter d'ici 130 ans [6].

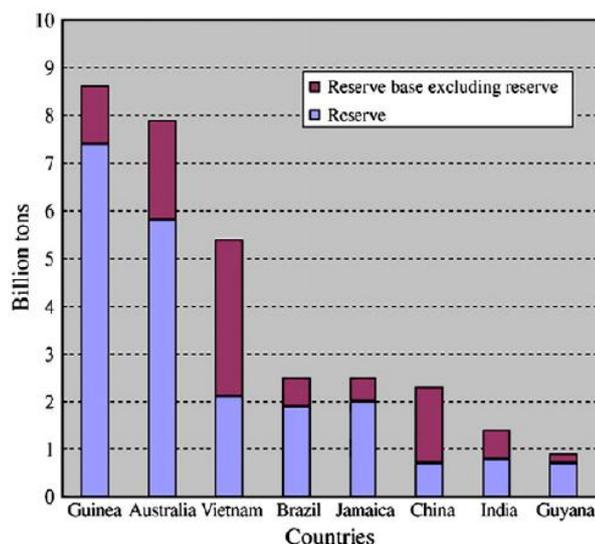


Figure 4 : Estimation de la réserve mondiale de bauxite chez les principaux pays producteurs en 2008 [4]

Le second problème lié à la fabrication de l'aluminium est la forte énergie qu'elle nécessite. En effet, on estime que la production d'une tonne d'aluminium nécessite, rien qu'uniquement dans la phase terminale d'électrolyse (qui consomme le plus énergie), 13000 kWh d'électricité (ce qui correspond à la consommation moyenne d'un foyer français pendant 3 ans) [3]. Cependant, les industriels ont développé des solutions techniques (comme le développement de nouvelles cuves plus performantes) pour à long terme diminuer leur consommation d'énergie. Ils essaient également d'intégrer une part plus importante d'énergie renouvelable dans cette consommation. Ainsi, et conformément aux objectifs définis par l'EAA (European Aluminium Association, ou Association Européenne de l'Aluminium), la consommation d'électricité en 2002 a diminué de 33% par rapport aux années 1950 et elle est à 44% d'origine renouvelable [5].

Lors de cette phase on constate également une émission de gaz fluorés dangereux de types CF_4 et C_2F_6 à l'anode. Bien que ce dégagement gazeux soit généralement de faible quantité (aux alentours de 85g par tonne d'aluminium produite en 2011) il est quand même nécessaire, au vu de sa dangerosité, de le capter dès sa formation et de l'épurer dans un centre de traitement. Comme on peut le voir sur la Figure 5, là aussi les industriels se sont efforcés de diminuer la formation de ces gaz fluorés [5] [7].

Comme vu précédemment, la formation de CO_2 est également inhérente à ce processus. Ainsi on estime qu'en 2011, il y a eu 26 millions de tonnes de CO_2 émises pour

44 millions de tonnes d'aluminium produites. Ce qui fait 600000 kg de CO₂ pour une tonne d'aluminium, soit un ratio de 0,6. Mais comme on le voit sur la Figure 6, là aussi les industriels ont réussi à diminuer ces émissions depuis 1990. L'IAI (International Aluminium Institute ou Institut International de l'Aluminium, qui est un regroupement des principales entreprises de ce secteur) s'est même fixé comme objectif de diminuer le ratio à 0,4 d'ici 2020, ce qui fait une diminution de 50% des émissions de gaz à effet de serre par rapport à 2006.

	Reporting production (kt Al)	Reporting rate by production	CF ₄ emission factor (kg CF ₄ /t Al)	C ₂ F ₆ emission factor (kg C ₂ F ₆ /t Al)
2011	22,413	51 %	0.076	0.009
2010	21,774	53 %	0.071	0.009
2009	22,184	60 %	0.069	0.008
2008	24,741	63 %	0.089	0.010
2007	23,903	63 %	0.106	0.013
2006	23,177	68 %	0.116	0.014

Figure 5 : Production de CF₄ et C₂F₆ par tonne d'aluminium rapportée entre 2006 et 2011 [7]

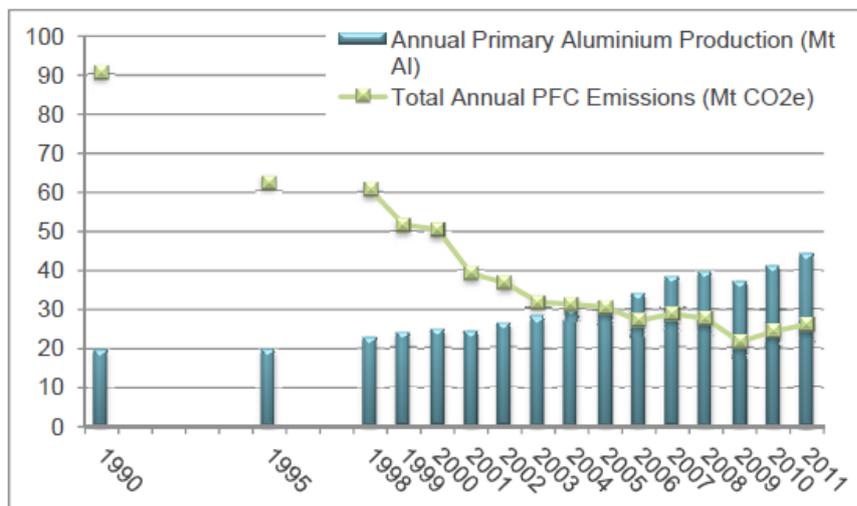


Figure 6 : Variation des émissions de gaz à effet de serre lors de la production d'aluminium entre 1990 et 2011 [7]

Les boues ocre constituent le produit issu de la fabrication de l'aluminium qui pose le plus de problèmes pour l'environnement. En effet ces dernières sont très toxiques (elles contiennent en faible quantité des éléments chimiques comme le mercure, le plomb, l'arsenic ou le cadmium [8]) et donc non utilisables. Il n'y a pas d'autre choix que de les stocker dans une décharge à l'air libre.

En plus de la pollution visuelle que ces immenses décharges entraînent, ce stockage des boues ocre est une vraie source de problèmes écologiques. Une fois complètement desséchées, ces boues sont emportées par les vents sous forme de nuages de particules qui contaminent les sols et les eaux des alentours des décharges. Si l'on prend par exemple la raffinerie Alunorte de Barcarena (située dans le Pará, un état du nord du Brésil), le fleuve Rio Pará ainsi que ses rivières affluentes sont contaminées par ces particules de boues. La population locale, constituée essentiellement de pêcheurs, a constaté que depuis l'installation de la raffinerie (c'est-à-dire moins de vingt ans) la quantité de poissons présents dans le fleuve a fortement diminué. De plus l'eau des rivières, essentielle à cette population, n'est plus potable ni utilisable pour se laver [9]. Mais au-delà des problèmes écologiques rencontrés avec ce déchet de production, il existe un risque de toxicité pour les populations locales. En effet, à la raffinerie d'Ajka en Hongrie, une digue du bassin de stockage s'est effondrée. Un torrent de boue ocre s'est alors déversé sur le village voisin entraînant dix morts et des centaines de personnes sévèrement brûlées [9]. Ces brûlures sont liées à la forte corrosivité de ces boues alcalines.

Ce type d'accident amène alors à se demander si le stockage à l'air libre de ce produit (toxique aussi bien pour l'Homme que pour son environnement) est suffisant d'un point de vue sécurité et s'il ne faut pas imposer des règles plus strictes au stockage de ce déchet. L'IAI, conscient de ce problème, a apporté des solutions en élaborant des bonnes pratiques pour la gestion de ces boues [8]. Ainsi les décharges doivent être aménagées en pente afin d'attirer l'eau des boues vers le bas (la nouvelle boue déversée dans la décharge va faire pression sur l'ancienne ce qui va permettre de récupérer l'eau dans un bassin en contrebas). Ce processus permet de réintégrer une forte quantité de cette solution aqueuse dans le processus de fabrication. Il n'en reste alors qu'une fine partie qui sera retraitée pour réintégrer le cycle écologique normal [9]. Il existe également des programmes de revalorisation de ces boues ocre. On estime que ces programmes permettent la revalorisation de 120 millions de tonnes de boue chaque année. Ce qui est relativement peu

par rapport aux 3000 millions de tonnes accumulées depuis le début de cette industrie. Les principaux secteurs d'utilisation de ces boues rouges sont [4] [8] :

- la construction, avec la fabrication de briques (contenant plus de 80% de boues), de ciment, de béton et de différents produits pour la fabrication des routes
- le traitement de l'eau potable (le caractère très basique de ces boues permet de neutraliser efficacement les acides, l'arsenic et les métaux lourds)
- l'épuration des sols (elles permettent la neutralisation des pesticides et des métaux lourds)
- l'industrie métallurgique (comme matière première pour la fabrication du fer, mais également comme liant de certains alliages comme l'acier)
- l'industrie pétrolière (elles rentrent dans la composition des catalyseurs pour le diesel).

Tous les problèmes écologiques vus précédemment sont à minimiser compte tenu du caractère entièrement recyclable (quasiment à 100%) de l'aluminium. En effet, ce recyclage ne consomme que 5% de l'énergie nécessaire à la production primaire, émet 95% de gaz à effet de serre en moins et économise les ressources naturelles [5]. Il est d'autant plus intéressant que l'aluminium ne subit aucune perte de qualité physique ou chimique lors de ce processus. Les taux de recyclage sont de l'ordre de 60% pour les petites pièces (comme les canettes) et jusqu'à 95% dans le secteur de la construction (car on y retrouve des pièces plus grosses donc plus faciles à recycler). Ainsi on estime qu'en 2010, 43% de la demande d'aluminium sur le marché européen a été couverte par de l'aluminium recyclé [10]. On peut donc dire, qu'avec l'augmentation des taux de recyclage prévus dans les années à venir, l'aluminium sera dans le futur une ressource potentiellement infinie.

1.4. Utilisation de l'aluminium

L'aluminium est un élément chimique qui, en dehors de son utilisation comme métal à l'état pur, est utilisé sous forme de sels. Les plus courants sont l'oxyde, l'hydroxyde, le sulfate, le phosphate, le chlorhydrate et le silicate d'aluminium. Comme on le voit sur la Figure 7, ces sels sont employés dans des secteurs aussi nombreux que variés [1] [2] [11] [12] :

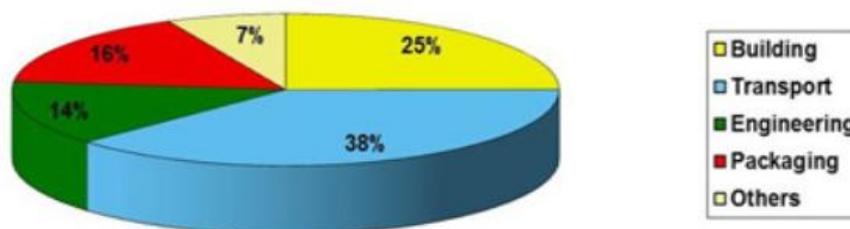


Figure 7 : Consommation d'aluminium par secteur d'activité en Europe en 2011 [13]

- le bâtiment, sous forme d'alliages avec d'autres métaux pour la fabrication des fenêtres, portes et gouttières
- les transports, également sous forme d'alliages pour des pièces automobiles, ferroviaires, maritimes, aéronautiques et aérospatiales
- l'ingénierie, pour la fabrication de composants électriques et d'objets électroniques (comme les ordinateurs, les téléphones portables)
- la pharmacie, pour les solutions parentérales et les médicaments. Dans ces derniers, ces sels sont aussi bien utilisés comme principes actifs (voir liste en Annexe 2) dans les antiacides (ils diminuent l'acidité gastrique grâce à un effet tampon) et pansement gastro-intestinaux (ils adhèrent aux parois des muqueuses) que comme excipients (voir liste en Annexe 3) ou adjuvants dans les vaccins (même si leur mécanisme d'action reste inconnu, ils stimulent la réponse immunitaire, voir liste des vaccins contenant des sels d'aluminium en Annexe 4)
- la chirurgie, dans des céramiques ou alliages pour la chirurgie dentaire et orthopédique
- la cosmétologie, pour les colorants capillaires, crèmes de soins corporelles, produits de rasage ou de maquillage pour le visage, les anti-transpirants et les dentifrices
- l'agroalimentaire, pour les ustensiles de cuisine, l'emballage mais aussi pour les colorants, les conservateurs ou les additifs (voir liste des additifs en Annexe 5)
- le traitement des eaux d'alimentation (le sulfate d'aluminium est utilisé comme agent clarifiant et floculant).

2. Exposition de l'être humain à l'aluminium et réglementation

2.1. Exposition chez les professionnels de l'aluminium

2.1.1. Valeurs constatées

L'exposition de l'organisme humain à l'aluminium dépend des teneurs présentes dans les milieux de contact. Chez les professionnels de l'aluminium, cette exposition va donc dépendre du secteur d'activité. Les concentrations constatées dans l'air des ateliers de soudage sur aluminium sont comprises entre 0,2 et 37,2 mg/m³. Celles des ateliers de production de poudre d'aluminium sont comprises entre 5 et 21 mg/m³ et celles des unités d'affinage électrolytique entre 0,2 et 4,9 mg/m³. Avec moins de 1 mg/m³, la fonderie est le secteur où l'on a constaté les plus faibles concentrations d'aluminium dans l'air des ateliers.

Ainsi, à titre d'exemple, un travailleur d'un atelier de soudage sur aluminium peut inhaler (pour une période de 8 heures par jour, 5 jours par semaine et avec un débit ventilatoire moyen de 10 m³/8 heures) jusqu'à 1,86 g d'aluminium par semaine [1].

2.1.2. Valeurs réglementaires

Même s'il n'y a actuellement en France aucune réglementation encadrant l'exposition à l'aluminium des professionnels, le ministère chargé du travail a tout de même défini des VME (Valeur limite de Moyenne d'Exposition). Ces VME sont seulement des valeurs recommandées et elles ne constituent aucunement un cadre obligatoire. Elles correspondent à des valeurs limites de concentrations atmosphériques moyennes pour une période d'exposition de 8 heures par jour et 5 jours par semaine (ainsi il est donc possible de dépasser ces valeurs pour une brève période tant que la moyenne des concentrations reste inférieure à la VME). Les VME en vigueur sont résumées dans le Tableau II.

En plus de ces VME, il est possible de calculer la concentration urinaire en aluminium en fin de poste chez ces travailleurs. Cet indicateur biologique ne possède pas de valeur

limite réglementaire en France et n'est donc pas utilisé dans notre pays. Il est cependant très souvent calculé en Allemagne et en Finlande où sa valeur est respectivement fixée à 200 et 160 µg/L d'urine [2].

Tableau II : Valeurs limites recommandées en France [1]

Forme d'aluminium	VME
Composés alkylés	2 mg/m ³
Fumées de soudage	5 mg/m ³
Métal et trioxydes	10 mg/m ³
Poussière alvéolaire	5 mg/m ³
Sels solubles (sulfates, nitrates et chlorures)	2 mg/m ³

2.2. Exposition chez la population générale

2.2.1. Exposition par l'air

Selon les études, les concentrations atmosphériques d'aluminium sont généralement comprises entre 0,008 µg/m³ et 7 µg/m³. Ce large écart s'explique par la présence éventuelle, près du lieu de prélèvement, d'une source géologique ou d'un site industriel de production d'aluminium. Ces concentrations correspondent à des inhalations de 16×10^{-5} à 0,14 mg d'aluminium par jour (avec un débit ventilatoire de 20 m³/jour) [1]. Il faut préciser que les concentrations atmosphériques les plus importantes sont retrouvées en Asie.

2.2.2. Exposition par l'eau

2.2.2.1. Eau du robinet

L'aluminium présent dans l'eau peut avoir deux origines [1] [2] [14] :

- naturelle
- issue du traitement visant à transformer l'eau "brute" en "potable".

En effet, afin d'obtenir une eau saine au robinet du particulier il est nécessaire de traiter l'eau. Ce traitement va consister, entre autres, en une étape de clarification. Cette dernière a pour but d'éliminer les matières en suspension et les colloïdes contenus dans l'eau. Le plus souvent, il s'agit d'une simple décantation suivie d'une filtration sur sable ou multicouches. Pour faciliter le processus, on peut utiliser des agents de floculation. Ces agents sont des sels qui en solution vont s'hydrolyser pour donner des cations qui vont neutraliser les charges électriques négatives présentes à la surface de la matière colloïdale. Cette agrégation va ainsi permettre une meilleure décantation de l'eau. Les agents de floculation les plus utilisés sont des sels d'aluminium (en raison de leur excellent rapport prix-efficacité) à des doses comprises entre 10 et 100 mg/L. Les sels d'aluminium les plus employés sont le sulfate d'aluminium, le chlorure d'aluminium et des sels d'aluminium prépolymérisés. Certains sels de fer comme le sulfate ferreux, le chlorure ferrique, le sulfate ferrique et le chlorosulfate ferrique sont également employés dans certaines stations d'épuration. On peut par exemple citer la ville de Paris qui utilise du chlorure ferrique depuis plus de trente ans.

En plus de leur utilisation comme agents de floculation, les sels d'aluminium peuvent également être employés dans les installations en acier galvanisé en circuit bouclé et continu de certains immeubles. Ils vont avoir un effet anti-corrosif et anti-tartre secondaire. Il faut également noter que les sels d'aluminium sont aussi employés dans la production d'eau chaude sanitaire de certains hôpitaux. Mais l'aluminium présent dans l'eau peut également avoir une origine naturelle. En effet, l'aluminium peut se trouver sous plusieurs formes différentes dans les eaux des ressources employées pour l'eau potable. Comme on peut le voir sur la Figure 8, on le retrouve soit sous forme colloïdale insoluble, soit sous forme d'hydroxydes, de silicoaluminates ou de composés libres et de complexes minéraux ou bien organique qui sont alors insolubles. Ces composés peuvent, lors d'un traitement employant du chlore, former des composés organohalogénés comme des trihalométhanes

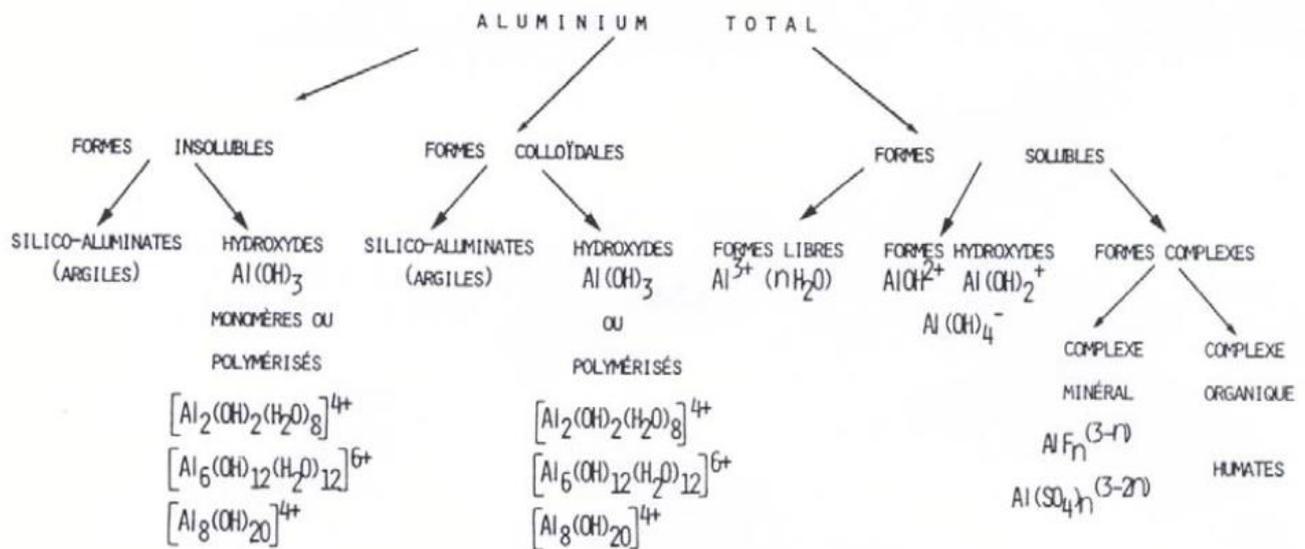


Figure 8 : Les différentes formes d'aluminium dans l'eau [2]

On distingue deux types de ressources : l'eau superficielle (qui vient des lacs ou des rivières) et l'eau souterraine. L'eau « brute » superficielle contient, avant épuration une plus grande quantité d'aluminium que l'eau « brute » souterraine car, comme vu précédemment, cet élément chimique est, à l'origine, présent dans les sols et ne s'infiltré que très peu aux pH des sols les plus fréquemment retrouvés. De ce fait, le traitement des eaux souterraines ne réduit que très peu la quantité totale en aluminium de l'eau potable alors que le traitement de l'eau superficielle réduit, quant à lui, fortement la quantité totale d'aluminium dans l'eau potable. Au final la quantité d'aluminium dans l'eau distribuée au particulier est donc identique selon le type de source. Il faut préciser qu'en France, sur les 38000 captages d'eau « brute », 36000 proviennent de ressources souterraines et 1500 de ressources superficielles. Cependant en termes de quantité d'eau produite, les trois-quarts de l'eau desservie à la population proviennent de ressources souterraines, donc initialement pauvres en aluminium.

La teneur en aluminium dans les eaux de distribution est actuellement définie par l'annexe 13-1-II du Code de la Santé Publique. Cette annexe reprend la valeur préalablement définie par l'OMS et fixe une référence de qualité à 0,2 mg/L en aluminium total. Cette valeur passe à 0,5 mg/L pour les eaux ayant subi un traitement thermique pour la production d'eau chaude. Il faut préciser qu'il n'existe pas de valeur de référence pour l'eau « brute » présente au niveau des ressources.

Les valeurs constatées varient selon le type de ressource, le mode de traitement (utilisation d'agents de floculation à base d'aluminium) et sur une période donnée. Ainsi, une étude réalisée par les DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales) pendant 3 ans (de 1999 à 2001) sur les installations possédant un débit supérieur à 100 m³/j montre que 99,24% de l'eau distribuée provenant d'une ressource superficielle a une teneur moyenne en aluminium inférieure à la valeur de référence (mais seulement 85,32% de l'eau distribuée a une teneur maximale tout le temps inférieure à la norme). Concernant l'eau venant d'une ressource souterraine (c'est-à-dire le type de ressource majoritairement utilisé en France), 99,3% de l'eau distribuée a une teneur moyenne inférieure à la valeur de référence (mais seulement 97,5% de l'eau distribuée a une teneur maximale en permanence inférieure à la norme) [2]. La Figure 9 montre la fréquence de dépassement de la valeur réglementaire pour chaque département français.

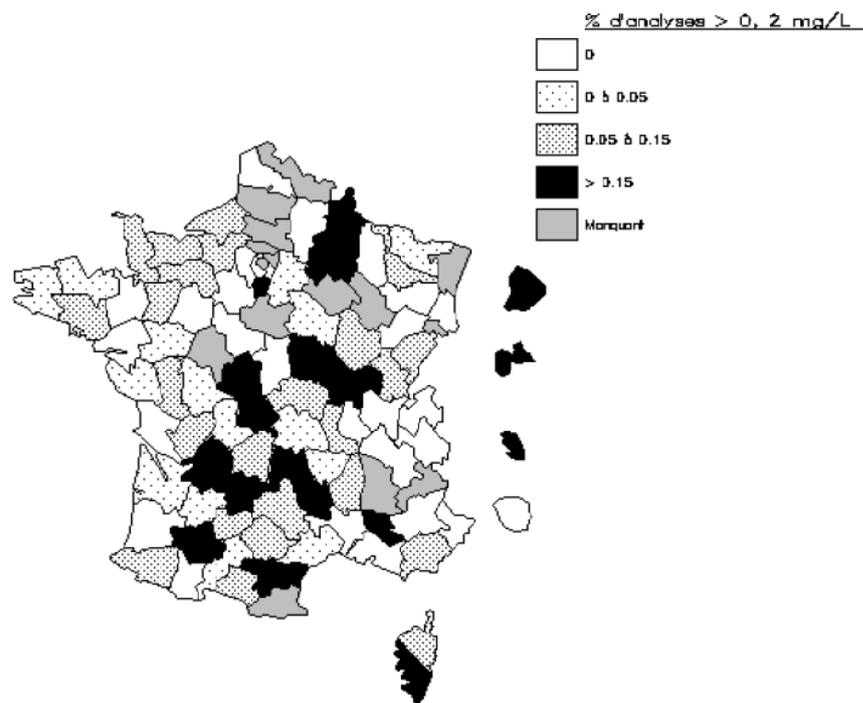


Figure 9 : Fréquence de dépassement de la valeur réglementaire par département [2]

Si ces valeurs semblent correctes, elles sont cependant à nuancer car si l'on se base sur l'eau distribuée par les stations d'alimentation en eau potable utilisant des agents de floculation à base de sels d'aluminium alors seulement 75% de l'eau distribuée au particulier à une teneur moyenne inférieure à la norme de 0,2 mg/L. Se pose alors la question de l'emploi de ces sels d'aluminium comme agents de floculation. Pourquoi continuer à utiliser

ces sels d'aluminium alors que d'autres composés comme le sulfate de fer peuvent également être utilisés ? La réponse semble économique car le changement d'agent de floculation nécessiterait de changer une partie des installations des stations d'alimentation en eau potable.

L'OCA (Observatoire des Consommations Alimentaires) a établi qu'un français consomme en moyenne 1,2 L d'eau du robinet par jour. Cette consommation reviendrait donc à un apport en aluminium compris entre 0,24 et 0,60 mg/j.

Il convient également de rappeler que les analyses de contrôle des eaux possèdent un caractère public. Chaque citoyen peut donc librement consulter les analyses d'eau de la commune dans laquelle il réside. Ces analyses sont disponibles en mairie et sur le site internet du ministère chargé de la santé.

2.2.2.2. Eaux embouteillées

Les eaux embouteillées peuvent également contenir de l'aluminium. Il faut savoir qu'en moyenne un français consomme 0,174 L/j d'eau embouteillée (ce qui est relativement faible par rapport à l'eau du robinet). On distingue plusieurs types d'eaux embouteillées : les eaux minérales naturelles, les eaux de sources et les eaux rendues potables par traitement.

Les eaux minérales naturelles sont des eaux qui ont une origine souterraine. Elles possèdent une relative stabilité dans leurs teneurs en oligo-éléments, minéraux et autres constituants. Ces eaux peuvent être embouteillées mais également être utilisées dans un établissement thermal si des propriétés thérapeutiques leurs sont reconnues. Ces eaux ne peuvent en aucun cas être traitées et il faut une autorisation pour les exploiter. Les eaux de sources sont des eaux qui ont également une origine souterraine et qui comme les eaux minérales naturelles ne peuvent être traitées. Ce sont des eaux naturellement saines sur le plan microbiologique. Leur captage est autorisé par le Préfet du département, après avis du CoDERST (Conseil Départemental de l'Environnement et des Risques Sanitaires et Technologiques). Les eaux rendues potables par traitement sont, comme leur nom l'indique des eaux qui doivent être traitées pour devenir potables.

Aucune eau embouteillée ne peut subir un traitement par des agents de floculation. Il n'y a donc aucun ajout de sels d'aluminium dans les eaux embouteillées.

D'un point de vue réglementaire, l'annexe 13-1-II du code de la santé publique définit le seuil maximum d'aluminium dans les eaux de sources et les eaux rendues potables par traitement à 0,2 mg/L, c'est-à-dire comme pour l'eau du robinet. Pour les eaux minérales naturelles, aucune valeur limite n'a été définie.

Les teneurs en aluminium constatées dans les eaux minérales naturelles sont toutes inférieures à la norme de 0,2 mg/L fixée pour les autres types d'eaux embouteillées. Il y a cependant une exception pour la source « Royale » de Saint-Yorre, car bien que très variable, la teneur maximum constatée pour cette source atteint une valeur de 0,72 mg/L. Concernant les eaux de sources, sur les 54 sources françaises, 48 ont une teneur en aluminium inférieure à 0,01 mg/L et 6 ont une teneur comprise entre 0,01 et 0,082 mg/L. Concernant les eaux rendues potables par traitement, sur les trois qui existent en France, la teneur maximale retrouvée en aluminium est de 0,125 mg/L. On constate donc que toutes les eaux embouteillées (à part la source « Royale » de Saint-Yorre) sont bien en dessous de la valeur réglementaire. Il est donc recommandé de boire de l'eau embouteillée en remplacement de l'eau du robinet dans les cas d'interdiction d'utilisation de cette dernière pour des raisons de problèmes sur le réseau de distribution publique [1] [2].

2.2.3. Exposition alimentaire

L'aluminium présent dans l'alimentation de l'Homme peut avoir plusieurs origines : l'aliment en tant que tel, les additifs et les conditionnements alimentaires.

2.2.3.1. Les aliments pouvant contenir de l'aluminium

En raison de sa présence naturelle dans l'environnement, tous les aliments peuvent contenir de l'aluminium. La grande majorité des denrées alimentaires consommées par l'homme contiennent des teneurs comprises entre 1 et 10 mg d'aluminium/kg de poids frais. Cependant, certaines études ont permis d'établir une liste des aliments qui en contiennent le plus. Comme on peut le voir en Annexe 6, avec des valeurs supérieures à 3mg/kg, c'est le thé, le pain, les biscottes, les céréales, les biscuits, les légumes, les fruits secs et graines oléagineuses, les glaces, le chocolat ainsi que les crustacés qui en contiennent le plus [15] [16] [17].

Même si la teneur en aluminium dans les végétaux (comme pour les arbres fruitiers et les légumes) est très variable en fonction du pH du sol, il faut noter que les pluies acides seraient à l'origine d'une augmentation générale des teneurs en aluminium rencontrées ces dernières années dans les végétaux.

D'un point de vue législatif, il n'existe pas à proprement parler de teneur maximale en aluminium dans les aliments. Mais l'OMS a tout de même défini en 1989 une DHTP (Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire) de 7mg/kg de poids corporel. Cette valeur a été révisée en 2008 par l'EFSA (European Food Safety Authority ou Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) qui l'a faite passer à 1 mg/kg de poids corporel. Il faut préciser que cette valeur est définie pour l'apport total en aluminium, c'est-à-dire qu'en plus de l'aluminium présent naturellement dans les aliments, elle prend en compte l'aluminium apporté par les additifs et les conditionnements alimentaires [16] [18].

L'aluminium présent réellement dans les aliments est difficile à mesurer. Ainsi, les études disponibles actuellement amènent à des résultats différents mais qui dans l'ensemble permettent d'arriver à la même conclusion.

Selon l'étude réalisée par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) en 2004, l'apport moyen journalier estimé pour la population française est de 1,6 mg chez les adultes de plus de 15 ans et de 1,3 mg pour les enfants de 3 à 14 ans. Pour les « forts consommateurs » (97,5^{ème} percentile de la population étudiée), l'exposition hebdomadaire est de 0,4 mg/kg de poids corporel pour les adultes (soit 40% de la DHTP) et 0,7 mg/kg de poids corporel chez les enfants (soit 70% de la DHTP) [16]. Les estimations fournies par cette étude sont légèrement inférieures (d'un facteur de 1,7) à celles réalisées en 2003 par l'ensemble InVS-AFFSSA-AFSSAPS (cette étude révèle que pour la population adulte dite des « forts consommateurs », l'exposition hebdomadaire est de 0,66 mg/kg de poids corporel, soit 66% de la DHTP) [2]. On constate donc que dans ces deux études, même les « forts consommateurs » sont bien en dessous de la dose limite tolérable définie par l'EFSA.

Selon une autre étude de l'ANSES parue en 2011, en France, la consommation hebdomadaire moyenne en aluminium pour un adulte est de 0,28 mg/kg de poids corporel (pour les adultes dits « forts consommateurs », la teneur atteint 0,49 mg/kg de poids corporel). Cette étude montre également que la consommation varie selon l'âge. Ainsi les enfants (avec une moyenne et un maximum hebdomadaire de respectivement 0,42 et 0,83

mg/kg de poids corporel) consomment plus d'aluminium que les adultes. Mais les nourrissons (0 à 3 ans) représentent la tranche d'âge où l'on retrouve le plus d'aluminium dans l'alimentation (avec une moyenne et un maximum hebdomadaire de respectivement 0,43 et 0,96 mg/kg de poids corporel) [19] [20]. Cela s'explique par leur alimentation qui, comme on va le voir plus loin, est presque exclusivement composée de produits industriels (laits en poudre, préparations céréalières) très riches en aluminium.

De plus, on a pu analyser la part de chaque type d'aliment dans l'apport global d'aluminium dans l'alimentation. Ainsi, avec une contribution de 20%, ce sont les produits céréaliers (biscottes, pain, céréales) qui sont les plus vecteurs d'aluminium chez l'adulte. Viennent ensuite les légumes (14%) et le thé (11%). Chez les enfants, les produits céréaliers contribuent à hauteur de 27%, les légumes à 12%, les produits laitiers à 9% et le chocolat à 5% [21].

Si l'on compare ces deux études, on constate qu'entre 2004 et 2011, il y a eu une augmentation de l'exposition à l'aluminium par l'alimentation. Cela s'expliquerait par une élévation de la part des produits issus de l'industrie agroalimentaire dans l'alimentation de la population française.

Malgré cette augmentation, ces études montrent que l'exposition à l'aluminium par l'alimentation en France se situe dans la moyenne européenne [18] et qu'elle est inférieure à la DHTP de 1 mg/kg de poids corporel fixée par l'EFSA.

2.2.3.2. Les additifs alimentaires

Pour les denrées transformées ou en conserves, l'aluminium présent peut provenir de l'ajout d'additifs alimentaires. Il existe 11 additifs alimentaires à bases de sels d'aluminium autorisés en France. Leurs usages et quantités sont définis par l'arrêté du 2 octobre 1997 relatifs aux additifs pouvant être employés dans la fabrication de denrées destinées à l'alimentation humaine. Cet arrêté fait suite aux directives européennes 94/35/CE et 95/2/CE. L'Annexe 5 précise le nom, les quantités maximales autorisées et les aliments dans lesquels on peut les trouver.

Les additifs alimentaires à base d'aluminium sont principalement utilisés comme [11] :

- colorants (E 173 : aluminium métallique)

- anti-agglomérants (E 554 : silicate alumino-sodique, E 555 : silicate alumino-potassique, E 556 : silicate alumino-calcique, E 559 : silicate d'aluminium)
- agents affermissants et épaississants (E 520 : sulfate d'aluminium, E 521 : sulfate d'aluminium sodique, E 522 : sulfate d'aluminium potassique)
- correcteur de pH (E 523 : sulfate d'aluminium ammonique)
- stabilisant (E 541 : phosphate d'aluminium sodique).

Parmi ces additifs, les 5 plus utilisés sont : E 523, E 541, E 554, E 556 et E 559. Et dans les aliments fabriqués par l'industrie agroalimentaire, ces additifs vont rentrer dans la composition [2] [18] :

- des produits secs comme les poudres de lait et lactosérums
- des fruits et légumes cristallisés et glacés pour les pâtisseries, cake et glaces
- des génoises de biscuits et pâtisseries.

2.2.3.3. Les objets au contact des aliments

Les objets en aluminium qui sont en contact avec les denrées alimentaires peuvent être divisés en 3 catégories : les emballages et les objets de conditionnement (canettes de soda, boîtes de conserve et boîtes Tetra Pack[®]), les ustensiles de cuisine (l'aluminium est léger et il conduit bien la chaleur) et les sucettes ou tétines pour enfants.

Sur le plan législatif, c'est l'arrêté 92-631 du 8 juillet 1992 (qui fait suite à la directive européenne 89/109/CE) qui fixe les obligations des matériaux au contact des denrées alimentaires. En plus de cet arrêté, deux normes européennes (EN 601 et EN 602) fixent la liste des alliages pouvant être utilisés pour la fabrication de ces matériaux au contact des aliments.

Concernant l'aluminium, sa limite de migration dans l'alimentation (à partir des matériaux au contact des denrées alimentaire) est définie par l'article 2 de l'arrêté du 2 janvier 2003. Elle est fixée à 60 mg/kg de denrée alimentaire.

D'après les études réalisées sur le sujet, il s'avère que la migration de l'aluminium dépend de 5 éléments [2]:

- la quantité et la pureté en aluminium du matériau

- la présence d'un revêtement secondaire (plastique ou vernis)
- la durée de contact
- la nature de l'aliment (pH et teneur en sel).

Concernant l'effet du pH des aliments sur la migration de l'aluminium à partir du conditionnement, il a été prouvé qu'à un pH compris entre 4 et 8 la migration est négligeable, qu'à un pH compris entre 2 et 4 la migration dépend du temps de contact entre l'aliment et le conditionnement (elle est d'autant plus importante que le temps de contact est long) et qu'à un pH inférieur à 2, l'aluminium est extrait du matériau (mécanisme de corrosion).

Comme on peut le voir sur la Figure 10, les niveaux d'aluminium constatés dans les canettes de sodas, bières ou jus de fruit seraient compris entre 0,009 et 1,044 mg/L. Cette teneur augmente avec le temps de contact car pour une même boisson, la teneur peut passer de 0,25 mg/L au bout de 108 jours à 0,87 mg/L au bout de 12 mois.

Boisson	Concentration en aluminium (mg/L) (Sepe et al, 2001)
Cola	0,009 – 0,071
Boisson à l'orange	0,043 – 0,179
Jus de poire	0,089 – 0,396
Jus de pêche	0,130 – 1,044
Jus d'abricot	0,129 – 1,006

Figure 10 : Teneurs en aluminium retrouvés dans divers sodas et jus de fruits [2]

Les niveaux d'aluminium constatés dans les aliments en contact avec ce métal sont les suivants [2]:

- conserves de légumes et de poissons : < 4 mg/kg
- ustensiles au contact d'aliments neutres (pH compris entre 5 et 8,5) : < 2 mg/kg, au contact d'aliments basiques (pH > 8,5) : < 4 mg/kg, au contact d'aliments d'acides (pH < 4,5) : < 12 mg/kg
- les emballages souples et semi-rigides : sous formes de feuilles (pour les gâteaux) < 4 mg/kg, sous forme de barquettes (plats surgelés) < 3 mg/kg avant et après réchauffage.

Comme vu précédemment, la migration de l'aluminium peut être importante dans les aliments acides. Ceci s'explique par la forte solubilité de cet élément à des faibles pH. Parmi les aliments acides qui entraînent des taux de migration importants, on peut citer la tomate (jusqu'à 6,5 mg d'aluminium retrouvés dans 100 g de tomates cuites et conservées dans un récipient en aluminium pendant toute une nuit), la rhubarbe et les abricots (avec respectivement 4 et 7 mg d'aluminium retrouvés dans 100 g d'aliments cuits dans un récipient en aluminium) [14].

Concernant les aliments cuits en papillotes dans du papier d'aluminium, il existe bien un risque de migration de ce métal dans les aliments. Mais ce risque est minimisé si l'on n'ajoute pas d'éléments qui augmentent la solubilisation de l'aluminium (comme le citron et le vin blanc). Par conséquent pour la cuisson d'aliments en papillotes, il semble plus prudent de remplacer le papier d'aluminium par du papier sulfurisé [14].

Il faut également noter que d'importantes quantités d'aluminium ont été retrouvées dans des laits en poudre pour nourrissons. En effet, en 2010, le Dr Exley (de l'université de Keele en Grande-Bretagne) spécialiste de l'aluminium, a publié une étude révélant que les 15 poudres de lait (y compris biologiques) les plus vendues en Grande-Bretagne contenaient, une fois reconstituaient avec de l'eau, des teneurs en aluminium comprises entre 0,4 et 0,63 mg/L, soit 2 à 3 fois la limite autorisée pour l'eau du robinet (0,2 mg/L). Selon le Dr Exley, ces très fortes teneurs en aluminium ont deux origines. Elles sont dues à la fois à la migration de l'aluminium du conditionnement (en raison de mauvaises conditions de conservation des emballages) et à l'ajout lors de la fabrication industrielle, de trop grandes quantités de sels d'aluminium pour éviter la formations de grumeaux au moment de la préparation [22].

Au vu des teneurs citées précédemment, il apparaît, comme le signale l'EFSA dans son rapport de 2008, que : « Dans les conditions normales et habituelles, la contribution de la migration à partir de matériaux en contact avec les aliments ne représenterait qu'une faible fraction de l'apport alimentaire total ». Mais conformément aux résultats des études menées, ce rapport précise cependant que pour certains aliments comme les tomates, la rhubarbe, la compote de pommes, les harengs salés et les aliments cuisinés avec du vinaigre, l'utilisation d'ustensiles de cuisine ou de récipient de conditionnement pourrait entraîner une augmentation modérée de la concentration en aluminium dans ces aliments [23].

2.2.4. Exposition par les produits cosmétiques

L'aluminium entre dans la composition de nombreux produits cosmétiques. Il est utilisé pour diverses fonctions :

- antitranspirant dans les déodorants
- abrasif dans les produits dentaires et les produits pour le visage et le corps
- agent de viscosité dans les produits de soins et de maquillage
- absorbant dans les masques pour le visage.

Comme on peut le voir sur la Figure 11, dans la base de données européenne CosIng (émise par la Commission européenne sur les ingrédients et les substances cosmétiques), 25 produits à base d'aluminium peuvent être utilisés dans le secteur de la cosmétique [24]. Ces composés sont divisés en deux catégories : la catégorie directe (pour les sels et les dérivés solubles) et la catégorie indirecte (pour les dérivés insolubles). La catégorie indirecte correspond à des composés qui peuvent libérer de l'aluminium par relargage ou par réaction chimique [1].

Ingrédients non restreints	Ingrédients restreints (Annexe III de la directive)
Aluminum Bromohydrate	Aluminum Zirconium Octachlorohydrate
Aluminum Chloride	Aluminum Zirconium Octachlorohydrate Gly
Aluminum Chlorohydrate	Aluminum Zirconium Pentachlorohydrate
Aluminum Chlorohydrate	Aluminum Zirconium Pentachlorohydrate Gly
Aluminum Chlorohydrate Peg	Aluminum Zirconium Tetrachlorohydrate
Aluminum Chlorohydrate Pg	Aluminum Zirconium Tetrachlorohydrate Gly
Aluminum Citrate	Aluminum Zirconium Trichlorohydrate
Aluminum Dichlorohydrate	Aluminum Zirconium Trichlorohydrate Gly
Aluminum Dichlorohydrate Peg	
Aluminum Dichlorohydrate Pg	
Aluminum Sesquichlorohydrate	
Aluminum Sesquichlorohydrate Peg	
Aluminum Sesquichlorohydrate Pg	
Aluminum Sulfate	
Ammonium Alum	
Sodium Alum	
Sodium Aluminum Chlorohydroxy Lactate	

Figure 11 : Composés à base d'aluminium pouvant être utilisés dans les produits cosmétiques selon la base CosIng [12]

Parmi les 25 composés à base d'aluminium apparaissant sur la base de données CosIng, 8 figurent également à l'annexe III de la directive 76/768/CE relative aux produits cosmétiques. Cette directive limite les teneurs en zirconium anhydre et en hydroxychlorure

d'aluminium à 20%. Les autres composés à base d'aluminium peuvent être utilisés sans limite de concentration [12].

Il faut préciser que les dérivés de l'aluminium qui sont les plus utilisés en cosmétique sont le chlorure et l'hydroxybromure d'aluminium ainsi que l'aluminium zirconium trichlorohydrox glycine [12].

La liste des produits cosmétiques pouvant contenir de l'aluminium est présentée à la Figure 12.

Catégorie de produits cosmétiques	Sel d'aluminium Nom INCI	Usages	Concentrations maximales en sel
Déodorants et antisudoraux	Aluminium chlorohydrate	Antitranspirant	Jusqu'à 20 % (« spray » : 5 % « roll-on » : 15 % « stick » : 20 %)
	Aluminium capryloyl glycine	Antitranspirant	1 %
	Potassium alum (Sulfate d'aluminium et de potassium)	Antitranspirant	NC
	Aluminium sesquichlorohydrate (de 2,5 à 3 %) + aluminium capryloyl glycine* (de 1 à 2 %)	Antitranspirant	3,5 à 5 %
	Hydroxychlorure d'aluminium	Déodorant	5 %
Produits pour le rasage	Potassium alum	Agent apaisant	NC
Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau	Aluminium Starch Octenylsuccinate	Agent de Viscosité	1 à 5 %
	Aluminium sulfate	Astringent	0,17 %
	Magnésium aluminium silicate	Agent de viscosité	2 %
Masque de beauté	Aluminium starch octenylsuccinate	Absorbant	20 %
Fonds de teint	Magnésium aluminium silicate	Epaississant	1,3 %
Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux	Magnésium aluminium silicate	Epaississant	0,8 à 2,4 %
Produit de maquillage du visage	Hydroxychlorure d'aluminium	Agent astringent- visage	1,5 %
	Oxyde d'aluminium (Alumina)	Agent de support des laques de colorants	ongles : 2 % visage et lèvres : 3 % yeux : 10 %
	Oxyde d'aluminium (Alumina)	Hydratant, agent de support des poudres-visage	2 %
Crèmes de soin pour le corps et le visage	Stéarates d'aluminium	Agent épaississant	3 %
Produits de soins pour le visage et le corps	Silicate d'aluminium (argile)	Agent abrasif, absorbant et hydratant	10 %
Masque de beauté	Silicate d'aluminium (argile)		60 à 80 %
Produits solaires	Hydroxyde d'aluminium	Agent d'enrobage du dioxyde de titane	1,5 %
Produits pour soins dentaires et buccaux	Oxyde d'aluminium (Alumina)	Abrasif	3 à 5 %
Dentifrices fluorés	Fluorure d'aluminium		1 %
Colorant	Hydroxyde d'aluminium		1 %
	Oxyde d'aluminium		1 %
	Silicate d'aluminium		1 %

*aluminium capryloyl glycine : capryloyl glycine + aluminium hydroxyde
NC : non communiqué

Figure 12 : Concentrations des sels d'aluminium utilisés dans chaque catégorie cosmétique [12]

On remarque que les concentrations les plus élevées en aluminium sont retrouvées dans les masques de beauté et les déodorants et antitranspirants. En termes de volumes de ventes et de fréquences d'applications (souvent quotidiennes), ce sont les déodorants et antisudoraux qui sont les plus intéressants à étudier pour déterminer l'exposition possible par les cosmétiques. Ces derniers existent sous différentes présentations en spray, roll-on et stick et contiennent respectivement 5, 15 et 20% de dérivé aluminique. Ainsi, si l'on se base sur une application de 0,5 g de produit par jour, avec une teneur de 20% en dérivé d'aluminium, cela correspond à une exposition quotidienne de 100 mg [2]. Le chlorhydrate d'aluminium $Al_2Cl(OH)_5 \cdot 2H_2O$ à une masse molaire de 210 g/mol et celle de l'aluminium est de 26,86 g/mol. L'aluminium représente donc 25,7% du chlorhydrate d'aluminium. Par conséquent, pour une personne de 60 kg, une application quotidienne de 0,5 g d'un produit à 20% de chlorhydrate d'aluminium (soit 5% d'aluminium) reviendrait à une exposition externe journalière en aluminium de : $0,5 \times 1000 \times 20\% \times 25,7\% \times 1000/60 = 428 \mu\text{g/kg}$ de poids corporel [12].

Le Tableau III résume les résultats de l'exposition externe obtenus pour les produits cosmétiques.

Tableau III : Exposition à l'aluminium par les antitranspirants [12]

Quantité appliquée (mg)			Dose d'exposition quotidienne ($\mu\text{g Al/kg}$ de poids corporel)
Produit	Chlorhydrate d'aluminium	Aluminium	428
500	100	25,7	

Le remplacement de dérivés d'aluminium dans les produits cosmétiques est actuellement à l'étude. Cependant, leur très grande efficacité (comme par exemple celle du chlorhydrate d'aluminium dans les antitranspirants qui va précipiter en hydroxyde d'aluminium au contact des protéines de la peau et qui va former un « bouchon » dans les

orifices des glandes sudoripares afin de diminuer la production de sueur), limite pour le moment cette substitution.

A ce stade de connaissance, l'ANSM recommande dans son dernier rapport d'octobre 2011 de :

- « restreindre la concentration d'aluminium dans les produits antitranspirants ou déodorants à 0,6%. Cette valeur est volontairement exprimée en aluminium, afin qu'elle puisse s'appliquer aux différentes formes utilisées dans les produits cosmétiques
- ne pas utiliser les produits cosmétiques contenant de l'aluminium sur peau lésée. En effet, étant donné la forte absorption rapportée dans ces conditions, il serait nécessaire d'informer le consommateur que les produits antitranspirants ou déodorants ne doivent pas être utilisés après le rasage ou en cas de lésions de la peau de type microcoupure. L'AFFSAPS préconise que cette information figure sur les conditionnements. » [12]

2.2.5. Exposition par les produits de santé

2.2.5.1. Médicaments antiacides et pansements gastro-intestinaux

L'aluminium (le plus souvent sous forme de sel de phosphate ou d'hydroxyde) est utilisé comme principe actif dans les médicaments antiacides et les pansements gastro-intestinaux (la liste des spécialités est disponible en Annexe 2). Son action antiacide repose à la fois sur le pouvoir tampon de l'aluminium et sur sa capacité à complexer l'acide chlorhydrique (responsable de l'acidité de l'estomac). L'indication de ces médicaments dans le reflux gastro-œsophagien ou l'ulcère peptique doit être uniquement symptomatique et réservée à des traitements de courte durée. Dans le cadre d'un traitement chronique il est recommandé aux prescripteurs d'instaurer un traitement par un médicament inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou anti-H₂ [1] [22].

Si l'on regarde le tableau figurant à l'Annexe 2, on voit qu'au cours d'un traitement par ces antiacides, l'apport quotidien en aluminium ne sera pas le même suivant le médicament utilisé. A titre d'exemple on peut citer la spécialité TOPAAL[®] (forme suspension buvable), qui à la posologie maximale de 6 sachets par jour n'apportera que 48 mg d'aluminium par jour

alors que la spécialité ROCGEL[®], à la posologie maximale de 6 sachets buvables par jour apportera 3846 mg d'aluminium par jour.

Plusieurs études se sont intéressées au passage systémique de l'aluminium à partir de ces médicaments antiacides. Celles de Nauert [26] et Guillard [27] ont comparé le passage de 2 médicaments antiacides différents pendant respectivement 21 et 30 jours de traitement. Celle de Piriou [28] concerne une prise unique de Phosphalugel[®]. Ces 3 études arrivent à un résultat identique : aux posologies prévues dans les AMM (autorisation de mise sur le marché), l'absorption digestive est très faible (voire quasiment nulle pour certains médicaments) car l'aluminémie et l'aluminurie n'ont pas significativement augmenté et restent au niveau des valeurs normales.

Il existe cependant deux autres études réalisées par Dollinger [29] (administration simultanée pendant 7 jours de 2 antiacides : GASTROPULGITE[®] et MAALOX[®]) et Grasse [30] (administration pendant 6 semaines à posologie maximale d'un antiacide fortement dosé en aluminium) qui elles montrent une augmentation très significative de l'aluminémie et l'aluminurie (dans l'étude de Grasse on observe même, chez certains sujets, une aluminurie jusqu'à 20 fois supérieure à la normale).

D'autres études se sont intéressées à la distribution de l'aluminium dans les tissus osseux et cérébraux. L'étude de Winterberg [31] a consisté à administrer, les 10 jours précédents une intervention cérébrale, un médicament faiblement dosé en aluminium (RIOPAN[®]) à un groupe de personnes et un médicament fortement dosé (MAALOX[®]) à un autre groupe de personnes d'une population identique. Le résultat est le suivant : tout en restant dans la limite des valeurs normales (c'est-à-dire celles présentes chez un individu non exposé aux antiacides), les concentrations cérébrales retrouvées chez les personnes ayant reçu le médicament fortement dosé en aluminium sont plus importantes. Cependant, il n'existe pas de différence significative entre les concentrations cérébrales du groupe traité par RIOPAN[®] et celles du groupe témoin (n'ayant pas reçu de traitement antiacides à base d'aluminium). L'étude Zumkley [32], s'est quant à elle intéressée à la distribution osseuse en suivant la même méthode que l'étude précédente (exceptée pour la durée de traitement qui est passée de 10 jours à 4 semaines). Elle obtient exactement le même résultat que l'étude de Winterberg.

Au vu de l'ensemble de ces études, on peut donc dire que dans les conditions normales d'usage (respect de la posologie journalière, courte durée de traitement) l'absorption digestive de l'aluminium reste très faible. Par contre, il conviendra d'éviter la prise de médicaments fortement dosés en aluminium comme par exemple ROCGEL[®], PHOSPHALUGEL[®] ou MAALOX[®] (et ceci même chez les patients possédant une fonction

rénale normale). Il faut cependant préciser que l'ensemble de ces médicaments antiacides sont disponibles sans ordonnance. De ce fait, l'évaluation de leur mode de consommation (dépassement de la posologie journalière, durée de traitement) rend difficile la quantification de l'aluminium ingéré réellement par les patients et donc la part de l'apport en aluminium de ces médicaments dans l'exposition globale de la population générale.

Compte tenu du statut réglementaire de ces médicaments, on voit que c'est au pharmacien d'officine d'être vigilant et de repérer et informer les patients qui seraient susceptibles d'abuser de ces médicaments antiacides.

2.2.5.2. Nutrition parentérale

Pour la nutrition parentérale, la contamination des solutés peut avoir 3 origines : les matériaux de conditionnement, les substances actives et l'eau.

Actuellement, la FDA recommande une concentration aluminique maximale de 25 µg/L dans les solutés de nutrition parentérale de grands volumes (supérieurs à 100mL). Cette limite permettrait d'obtenir une exposition à l'aluminium de 5 µg/kg/j. L'ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) est encore plus stricte car selon elle, pour n'observer aucune accumulation ni aucune toxicité (surtout chez les patients recevant une nutrition parentérale de manière chronique), l'exposition à l'aluminium doit être inférieure à 2 µg/kg/j. Elle ajoute même qu'à un apport compris entre 15 et 30 µg/kg/j on observe une accumulation de l'aluminium dans les tissus et qu'à partir de 60 µg/kg/j, des signes de toxicité sont observés.

Les matériaux de conditionnement peuvent être à l'origine de la contamination des solutés de nutrition parentérale. Plusieurs études montrent que le verre est la première source de contamination [2]. Il faut rappeler que pour satisfaire à la norme pharmaceutique sur l'innocuité des conditionnements, le verre contenant des solutions destinées à être perfusées par voie intraveineuse (IV), doit répondre aux exigences d'inertie de type I ou II (pour ces deux types, le verre est traité dans la masse alors que le verre de type III est juste traité en surface). A titre indicatif le verre de type II libère environ 2% d'ions aluminium en plus que le verre de type I. On a également mis en évidence que la stérilisation de ces verres par la chaleur humide (en autoclave) augmenterait la contamination à cause de l'eau utilisée. Les bouchons en élastomère (comme par exemple le polypropylène et polytéréphtalate) seraient aussi des contributeurs significatifs de cette contamination [33].

Concernant les substances contenues dans les solutés, le matériel utilisé pour leur fabrication et leur préparation serait également une source de contamination. Cela implique que suivant les lots de fabrication, il peut exister une importante variation de la quantité d'aluminium présente. Une étude française réalisée en 2013 au CHU de Lyon [33] a mesuré la concentration en aluminium présente dans les solutés commerciaux destinés à la nutrition parentérale (voir Figure 13). Le résultat obtenu montre que sur les 26 solutés testés, 15 dépassent le seuil de 25 µg/L. Les plus fortes concentrations sont retrouvées pour les solutés contenant du gluconate de calcium (710 µg/L, soit plus de 20 fois la valeur réglementaire), de la vitamine K (366 µg/L), de la vitamine C (360 µg/L) et du glucose-1-phosphate (269 µg/L).

Solutés commerciaux	Volume (mL)	Conditionnement	Fabricant	Concentration en aluminium (µg/L)
Glucose 50 %	1000	Flacon en verre de type II	Aguettant	9
Glucose 70 %	500	Flacon en verre de type II	Aguettant	9
Medialipid® 20 %	500	Flacon en verre de type II	B. Braun	27
Intralipid® 20 %	500	Flacon en verre de type II	B. Braun	11
Vitalipid® Adultes	10	Flacon en verre de type II	Fresenius Kabi	110
Omegaven®	50	Flacon en verre de type II	Fresenius Kabi	33
Vintène®	1000	Flacon en verre de type II	Baxter	84
Primène® 10 %	250	Flacon en verre de type II	Baxter	41
Chlorure de sodium 20 %	500	Flacon en verre (nd)	Aguettant	<3
Chlorure de potassium 10 %	500	Flacon en verre (nd)	Aguettant	4
Sulfate de magnésium 15 %	10	Ampoule en polypropylène	Aguettant	3
Glucose-1-phosphate disodique (Phocytan®)	100	Flacon en verre de type II	Aguettant	269
Gluconate de calcium 10 %	500	Flacon en verre (nd)	Aguettant	710
Acétate de sodium 3 mM	125	Flacon en verre de type II	Pharmacie hospitalière ^a	<3
Soluvit®	10	Flacon en verre (nd)	Fresenius Kabi	6
Cernevit®	5	Flacon en verre (nd)	Baxter	42
Vitamine PP 100 mg.mL ⁻¹	5	Ampoule en verre (nd)	Aguettant	18
Vitamine E 50 mg.mL ⁻¹	2	Ampoule en verre (nd)	Nepalm	23
Vitamine K 10 mg.mL ⁻¹	1	Ampoule en verre (nd)	Roche	366
Vitamine C 0,2 g.mL ⁻¹	5	Ampoule en verre (nd)	Bayer	360
Oligo-éléments pédiatriques	40	Flacon en verre (nd)	Aguettant	75
Decan®	40	Flacon en verre (nd)	Aguettant	35
Sélénium 10 µg.mL ⁻¹	10	Flacon en verre (nd)	Aguettant	65
Zinc 1 mg.mL ⁻¹	10	Flacon en verre (nd)	Pharmacie Hospitalière ^a	2
Eau pour préparation injectable	1000	Flacon en verre (nd)	Aguettant	3
Azantac® 2.5 mg/1 ml	2	Ampoule en verre (nd)	GlaxoSmithKline	85

nd : type de verre non déterminé.

^a Préparation hospitalière réalisée par la pharmacie à usage intérieur (groupement E. Herriot ; hospices civils de Lyon, Lyon, France).

Figure 13 : Concentrations en aluminium retrouvées dans quelques solutés industriels utilisés en nutrition parentérale [30]

De plus cette étude a également mesuré l'aluminium dans le plasma de 15 patients sous nutrition parentérale durant 5 semaines (les patients recevaient 1 à 3,3 litres de solutés sur une durée de 8 à 12 heures par jour, 7 jours par semaine). Les résultats montrent que chez plus des deux tiers de ces patients on arrive à une concentration supérieure à 2 µg/kg

(recommandation de l'ASPEN) mais chez aucun d'entre eux on retrouve un taux plasmatique supérieur à 5µg/kg (recommandation FDA). Cette étude a également mis en évidence que plus de 70% de la contamination aluminique était liée à des solutés contenant du gluconate de calcium, du glucose-1-phosphate et des oligoéléments.

Une autre étude [34], confirme les résultats décrits précédemment pour les solutés commerciaux et montre même que parmi les 24 enfants âgés de 2 à 20 ans (recevant une nutrition chronique depuis 2 à 14 ans), tous ont un taux supérieur à 5 µg/kg/jour et presque la moitié ont un taux supérieur à 20 µg/kg/jour. Cette étude a même établi que 80% de la contamination aluminique totale est liée à l'apport d'ions calcium.

Considérant l'ensemble des résultats de ces études, on peut se demander si on ne devrait pas forcer les fabricants de produits de nutrition parentérale à davantage contrôler les taux d'aluminium dans leurs produits finis et à prêter une plus grande attention à la pureté des matières premières et des matériaux de fabrication qu'ils utilisent. Un dosage systématique et régulier de l'aluminium plasmatique devrait être instauré chez les prématurés et les patients en nutrition parentérale chronique afin de prévenir une accumulation tissulaire et une éventuelle toxicité.

2.2.5.3. Produits de dialyse

La dialyse est une technique d'épuration sanguine utilisée chez les personnes ayant une insuffisance rénale chronique et dont le rein ne peut plus filtrer correctement le sang. Le principe de la dialyse repose sur l'échange entre deux solutions : le sang et un liquide appelé "dialysat". Cet échange va se faire au niveau d'une membrane multi-poreuse qui grâce à l'action conjointe du processus de diffusion (lié au gradient de concentration) et d'ultrafiltration (lié à la pression hydrostatique) va permettre d'éliminer de l'organisme les molécules de bas poids moléculaire, (c'est-à-dire les déchets du sang comme par exemple l'urée, la créatinine ou le potassium...) et de conserver les molécules de plus haut poids moléculaire comme les protéines plasmatiques.

Les solutions de dialyse sont composées d'un soluté concentré acide qu'il faut diluer avec de l'eau et auquel il faut également ajouter de la poudre de bicarbonate (qui sert à tamponner l'importante accumulation d'acide qu'entraîne la dégradation de nourriture en cas d'insuffisance rénale).

L'aluminium présent dans ces solutions de dialyse peut donc avoir plusieurs origines. Tout d'abord, pour la dilution, on va utiliser de l'eau du robinet qui comme on l'a déjà vu, peut

contenir des sels d'aluminium. Pour minimiser ce risque, cette eau est le plus souvent traitée par osmose inverse. Les concentrés acides peuvent eux aussi contenir des sels d'aluminium. D'un point de vue législatif, la norme 1167 de la pharmacopée européenne impose une valeur limite de 10 µg/L d'aluminium dans l'eau utilisée pour la dilution des concentrés de dialyse et une valeur limite de 100 µg/L d'aluminium pour les concentrés d'acides [35].

La prise directe d'hydroxyde d'aluminium par voie orale peut également être instaurée chez un dialysé. Cet apport volontaire sert à chélater les phosphates et donc à éviter une hyperphosphorémie responsable à long terme d'un dépôt de cristaux de phosphates et de calcium dans différents organes (comme par exemple, le poumon, le cœur ou les coronaires). L'augmentation de la concentration sanguine de phosphore est liée à la diminution de l'hydroxylation de la vitamine D chez l'insuffisant rénal. Ce déficit en vitamine D hydroxylée entraîne une diminution de l'absorption du calcium alimentaire par les cellules intestinales. Il s'ensuit une chute de la calcémie qui va alors entraîner une sécrétion réactionnelle de parathormone. Cette hormone, qui d'ordinaire agit à la fois sur le rein (en permettant entre autres la synthèse de vitamine D hydroxylée) et sur l'os (en favorisant notamment l'ostéolyse), va chez les insuffisants rénaux n'agir que sur l'os et donc favoriser le déplacement de calcium et de phosphore de l'os vers le sang. Il s'instaure alors un cercle vicieux car le phosphore ainsi libéré en grande quantité va réactiver la parathormone et donc augmenter l'hyperphosphorémie [35]. Mais à l'heure actuelle, l'utilisation de l'hydroxyde d'aluminium (sous le nom de spécialité LITHIAGEL[®]) n'est plus recommandée (à la posologie usuelle, il apporté 2 à 5 g d'aluminium par jour). Les centres de dialyse préfèrent prescrire de la vitamine D hydroxylée associée à des sels de calcium et utiliser d'autres chélateurs de phosphore :

- le chlorhydrate de sevelamer, RENAGEL[®], utilisé à la posologie de 3 à 6 comprimés, trois fois par jour
- l'acétate de calcium, PHOSPHOSORB[®], utilisé à la posologie de 3 à 4 comprimés, trois fois par jour
- le lanthane, FOSRENOL[®], est le plus recommandé et s'utilise à la posologie de 1500 mg à 3000 mg par jour (soit 3 à 6 comprimés ou sachets suivant le dosage utilisé) [25] [36].

En 2009, on estime qu'il y a eu environ 36000 personnes dialysées en France [37]. Tous ces patients encourent le risque d'être exposés à l'aluminium. Plusieurs études ont été réalisées afin de connaître l'exposition à l'aluminium chez ces patient dialysés. On s'aperçoit que depuis les années 1976 (date de la première étude sur le sujet) les teneurs en aluminium retrouvées chez cette population, n'ont fait que baisser au fil des années, en

particulier à partir de 1992 et l'apparition dans la pharmacopée des valeurs limites [35]. L'étude la plus récente a été réalisée dans un centre de dialyse. Elle a montré que l'exposition à l'aluminium chez un dialysé s'élevait à 0,62 mg par séance, soit une exposition hebdomadaire de 1,87 mg d'aluminium par semaine (à raison de trois séances par semaine). Il a également été estimé que cet apport en aluminium provenait à 35% du soluté concentré acide, à 42% du bicarbonate utilisé pour tamponner et à 23% de l'eau de dilution. Dans cette étude a également été réalisée la même expérience en utilisant les valeurs limites maximales fixées par la pharmacopée (et avec une concentration en aluminium de 0,1 mg/L pour les bicarbonates). En considérant qu'en moyenne on utilise 150 L de dialysat par séance (et que dans 35 L de celui-ci il y a 32,775 L d'eau, 1 L d'acide concentré et 1,225 L de solution de bicarbonate), le résultat obtenu est le suivant : 2,35 mg d'aluminium par séance de dialyse, soit une exposition hebdomadaire de 7,05 mg d'aluminium. Et là, l'origine de ces apports serait à 18% due au soluté concentré acide, à 22% due au bicarbonate et à 60% due à l'eau de dilution [2].

2.2.5.4. Les vaccins

L'aluminium est utilisé dans les vaccins comme adsorbant et comme adjuvant pour stimuler l'immunité. Autrement dit, un adjuvant sert à améliorer l'efficacité d'un vaccin. Il faut noter que seuls les vaccins inactivés contiennent des adjuvants.

Les vaccins vivants atténués n'ont pas besoin d'adjuvant car ils gardent leur capacité à stimuler le système immunitaire. Actuellement, sur les 51 vaccins inactivés commercialisés en France, 31 contiennent des sels d'aluminium (voir liste en Annexe 4), soit environ 60% [36].

Bien que l'utilisation des sels d'aluminium comme adjuvants soit inscrite à la pharmacopée depuis 1926, on ne connaît toujours pas précisément leur mécanisme d'action. Selon les études, les adjuvants agiraient à plusieurs niveaux de la réponse immunitaire mise en jeu lors d'une vaccination.

Tout d'abord, ils induiraient un "effet dépôt" au site d'injection. C'est-à-dire que l'adjuvant va libérer progressivement les antigènes contenus dans le vaccin (et donc limiter la réaction inflammatoire au site d'injection). Cette libération s'effectuerait en six à sept semaines selon d'anciennes études. Mais cette durée est maintenant contestée par d'autres études plus récentes qui ont montré que 80% des antigènes sont libérés en quelques heures et que la totalité des antigènes est libérée au plus tard en sept jours. De plus, contrairement

à ce que l'on pensait jusqu'à présent, cette libération progressive n'augmenterait pas le recrutement ni l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques ici) et donc n'influerait pas sur la réponse immunitaire déclenchée par la vaccination [38].

Comme on le voit sur la Figure 14, une fois que l'antigène est couplé à différents types de récepteurs (PRR, TLR, NLR ou RLR suivant le type d'antigène), il va rentrer dans la cellule, être découpé en peptides afin d'activer les CMH (Complexe Majeur Histocompatibilité) de type 2.

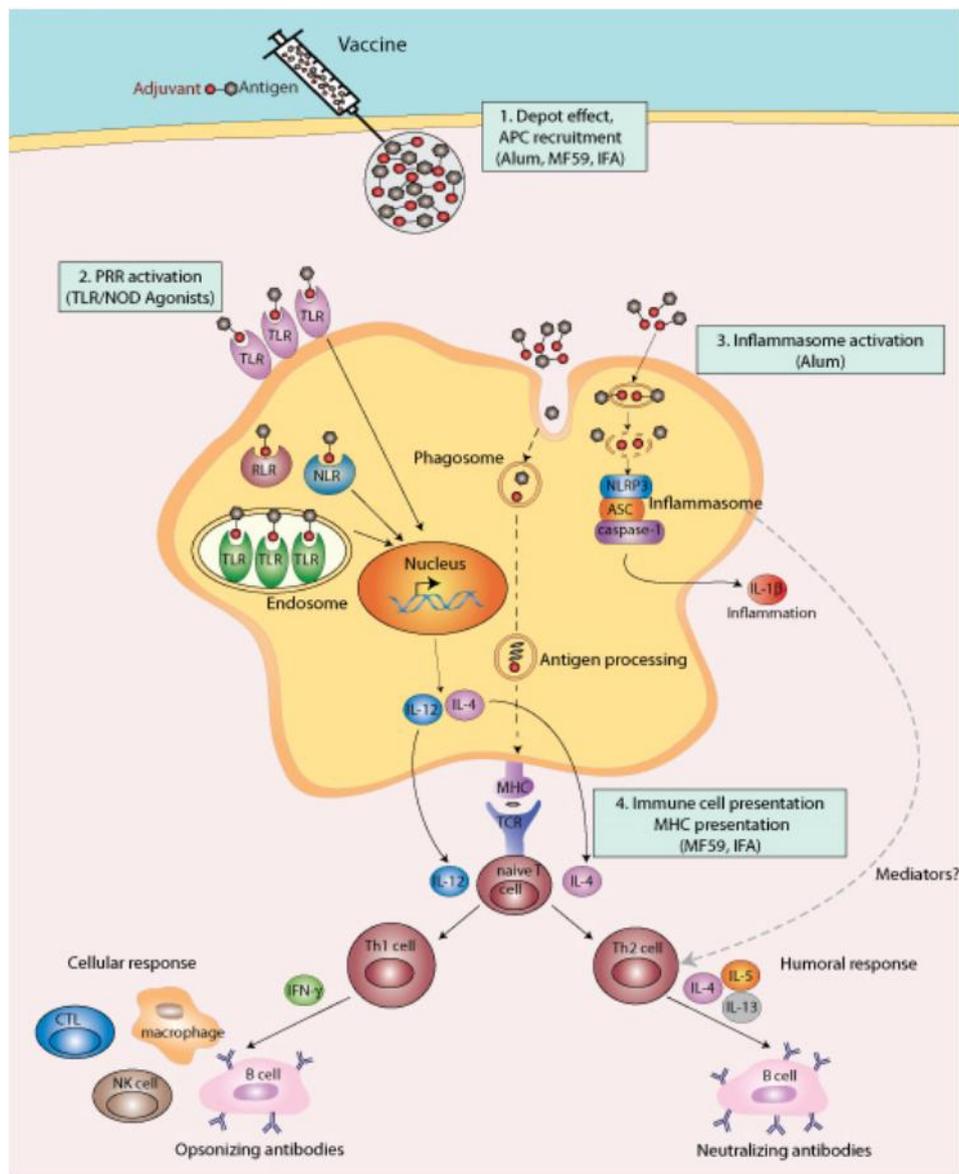


Figure 14 : Mode d'action des adjuvants dans la réponse immunitaire mise en jeu lors d'une vaccination [36]

Les CMH de type 2 sont reconnus par les récepteurs TCR présents sur les lymphocytes T auxiliaires (Th pour T helper). Ces derniers vont alors se différencier en lymphocytes Th1 et Th2.

En parallèle à ce mécanisme, va se dérouler dans la cellule dendritique différents processus qui vont conduire à la formation d'un complexe protéique appelé inflammasome. Ce complexe va permettre, par un mécanisme encore inconnu (mais qui fait intervenir entre autres les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13), de stimuler la différenciation des lymphocytes Th2 en lymphocyte B producteur d'anticorps. On sait cependant que les adjuvants, en particulier les sels d'aluminium, sont très efficaces pour induire cette différenciation et donc favoriser l'immunité humorale. Mais malheureusement, ils n'interviennent pas sur la différenciation des lymphocytes Th1 et donc n'ont aucune action sur l'immunité à médiation cellulaire (production de macrophages ou de lymphocytes cytotoxiques) [39].

La quantité de sels d'aluminium utilisée varie selon les vaccins. Si l'on se base sur la quantité d'aluminium présent sous sa forme Al^{3+} (qui permet de s'affranchir du type de sel utilisé) on constate que la grande majorité des vaccins contient moins de 500 μg d'aluminium. Le vaccin qui en contient le moins est le TICOVAC[®] 0,25 mL (170 μg) et celui qui en contient le plus est l'INFANRIX HEXA[®] (820 μg) [36]. Si cette quantité varie c'est que chaque laboratoire, au cours des essais cliniques sur le produit, détermine la quantité minimale nécessaire d'aluminium afin de rendre le vaccin le plus efficace avec le moins d'antigènes et d'injections possibles. D'un point de vue réglementaire, l'OMS a fixé depuis 1990 une valeur limite d'aluminium dans les vaccins. Elle est de 1250 μg par dose. Cette valeur fait référence en Europe, mais aux Etats-Unis, la FDA a abaissé cette valeur à 850 μg par dose.

Si l'on suit les recommandations officielles et le nouveau calendrier vaccinal 2014 (disponible en Annexe 7), on peut calculer la quantité minimale et maximale (suivant la spécialité vaccinale choisie par le prescripteur) d'aluminium apportée par les vaccins dans la vie d'un individu. Ainsi, si l'on prend uniquement les vaccins recommandés (sans tenir compte des vaccins nécessaires à certains professionnels ou ceux faits lors de voyages dans certains pays), on obtient les résultats figurants sur le tableau IV. Il faut préciser que la différence entre les deux sexes s'explique par la vaccination contre le papillomavirus qui pour le moment n'est recommandée que chez le sexe féminin.

Tableau IV : Quantité minimale et maximale d'aluminium apportée par la vaccination recommandée en France au cours de la vie (jusqu'à l'âge de 65 ans) [36]

	Homme	Femme
Quantité minimale (en µg)	5960	6410
Quantité maximale (en µg)	6990	7900

On suspecte que l'utilisation de sels d'aluminium comme adjuvant dans les vaccins soit à l'origine de réactions locales transitoires comme des granulomes, des nodules ou plus fréquemment des réactions inflammatoires au site d'injection. Comme nous allons le voir dans la dernière partie de cette thèse, pour certains scientifiques, les sels d'aluminium seraient également responsables d'une lésion histologique au niveau du muscle appelé myofasciites à macrophages. Sur le long terme, cette lésion provoquerait divers symptômes comme des myalgies, des fatigues chroniques et des troubles neurologiques [38].

Mais en raison de leur longue et large utilisation depuis plus de quatre vingt ans, on peut quand même dire que ces sels d'aluminium sont des adjuvants qui présentent une bonne tolérance. En raison de leur grande efficacité, ils restent même de nos jours des adjuvants de choix.

Ces dernières années, de nouveaux adjuvants ont été proposés comme alternatives aux sels d'aluminium. On peut citer le phosphate de calcium, les émulsions phospholipidiques (AS03 ou AS04), les virosomes, les dérivés de squalène, les ISCOM (immuno-stimulating complexes) ou encore les fragments de toxines bactériennes [40].

Mais en pratique, ces adjuvants sont très peu utilisés seuls. En France, on va d'ailleurs trouver ces adjuvants uniquement en association à un sel d'aluminium. C'est le cas des vaccins suivants :

- CERVARIX[®], vaccin recommandé contre les papillomavirus humain et qui contient de l'AS04, du monophosphoryl lipid A et de l'hydroxyde d'aluminium
- FENDRIX[®], vaccin contre l'hépatite B recommandé uniquement chez les insuffisants rénaux dialysés et qui contient un dérivé de squalène et du phosphate d'aluminium [40].

Il faut cependant noter qu'il existe plusieurs vaccins qui ont été utilisés par le passé en France et qui contenaient uniquement ces nouveaux adjuvants. C'est le cas de :

- GRIPGUARD[®], vaccin grippal recommandé uniquement pour les patients immunodéprimés et qui contenait uniquement un dérivé de squalène. Il a été supprimé en 2011
- PANDEMRIX[®] et PREPANDRIX[®], respectivement utilisés pour les gripes pandémiques H1N1 et H5N1 et qui ne contenaient uniquement AS03, vitamine E et émulsion de squalène comme adjuvants [41].

Les vaccins contenant ces nouveaux adjuvants ont déjà fait preuve de leur efficacité et de leur bonne tolérance. On peut citer l'exemple de ces deux vaccins non commercialisés en France mais dans plusieurs pays européens :

- EPAXAL[®], recommandé contre l'hépatite A et qui a montré une efficacité similaire aux vaccins aluminiques français avec deux fois moins d'effets secondaires locaux
- INFLEXAL[®], recommandé contre la grippe saisonnière et qui, depuis sa commercialisation il y a une quinzaine d'année, fait preuve d'une excellente tolérance et efficacité. Son adjuvant de type virosome permet une utilisation dès l'âge de six mois [42].

2.3. Bilan de l'exposition externe à l'aluminium

Le tableau V résume à la fois l'exposition à l'aluminium chez la population générale et chez les professionnels. Mais à lui seul, ce tableau ne permet pas de déterminer quelle est la source qui apporte le plus d'aluminium à l'organisme. En effet, suivant le type de source, l'aluminium sera absorbé différemment et donc ne contribuera pas de la même manière à la concentration d'aluminium que l'on va retrouver dans le sang ou les organes. De ce fait, nous allons maintenant nous intéresser à la cinétique de l'aluminium dans le corps humain.

Tableau V : Bilan de l'exposition externe à l'aluminium chez la population générale et les professionnels

		Exposition non professionnelle				
		Air	Eau	Aliments	Cosmétiques	Produits de santé
Valeurs réglementaires	VME : 2 à 10 mg/m ³ d'air, en fonction du poste de travail	Il n'y a pas de valeur réglementaire	<p>Eau froide du robinet et eaux embouteillées (sauf minérales) : ≤ 0,2 mg/L</p> <p>Eau chaude du robinet : ≤ 0,5 mg/L</p>	DHTP : 1mg/kg de poids corporel/semaine	Il n'y a pas de valeur réglementaire, sauf pour le zirconium anhydre et l'hydroxychlorure d'aluminium dont la concentration dans le produit ne doit pas excéder 20%	<p>Médicaments : pas de valeur réglementaire</p> <p>Nutrition parentérale : concentration plasmatique du patient ≤ 2 µg/kg/jour</p> <p>Produits de dialyse : eau de dilution ≤ 10 µg/L, concentré acide ≤ 100µg/L, soit un apport de 7,05 mg d'aluminium/semaine</p> <p>Vaccins : 1,25 mg d'aluminium/dose</p>
	Valeurs constatées	A un temps.t : 0,2 à 37,2 mg/m ³ d'air, en fonction du poste de travail	<p>Eau au robinet : variation suivant les types de sources et les modes de traitement, mais plus de 75% de l'eau distribuée est en moyenne inférieure à la valeur réglementaire. Ce qui revient à un apport quotidien (pour 1,2L consommé) compris entre 0,24 à 0,6 mg d'aluminium</p> <p>Eaux embouteillées : toutes les sources (sauf Saint-Yorre) ont une teneur moyenne inférieure à celle réglementaire. Ce qui revient à un apport quotidien (pour 0,174 L consommés) compris entre 0,01 et 0,03 mg d'aluminium</p>	<p>Nourrissons : 0,43 à 0,96 mg/kg de poids corporel/semaine</p> <p>Enfants : 0,42 à 0,83 mg/kg de poids corporel/semaine</p> <p>Adultes : 0,28 à 0,49 mg/kg de poids corporel/semaine</p>	Exposition quotidienne moyenne de 0,428 mg/kg de poids corporel.	<p>Médicaments : 48 à 3846 mg/jour</p> <p>Nutrition parentérale : en traitement aigu les 2/3 des patients on une concentration plasmatique comprise entre 2 et 5 µg/kg/jour. En traitement chronique, cette concentration est comprise entre 5 et 20 µg/kg/jour</p> <p>Produits de dialyse : 1,87 mg d'aluminium/semaine</p> <p>Vaccins : 0,17 à 0,82 mg d'aluminium / dose. Ce qui équivaut sur une vie (jusqu'à 65 ans) à un apport compris entre 5,96 et 7,9 mg d'aluminium</p>

3. Cinétique de l'aluminium dans l'organisme

3.1. Absorption de l'aluminium dans l'organisme

3.1.1. Voie respiratoire

L'absorption de l'aluminium par voie inhalée peut être considérée comme faible. En effet, dans l'air ambiant, l'aluminium (qui comme on l'a déjà vu, est généralement présent qu'en très faible concentration) est souvent combiné à des particules peu solubles (comme les silicates) qui vont réduire son absorption systémique au niveau des alvéoles pulmonaires [1].

De plus, la quantité d'aluminium inhalée sera différente de celle que l'on va retrouver au niveau des alvéoles pulmonaires car le mucus et les cils présents au niveau du tractus respiratoire vont repousser vers le haut les particules contenant de l'aluminium. Ces dernières seront ensuite mélangées à la salive puis dégluties. On peut donc dire qu'une partie de l'aluminium inhalé passera au final par le système digestif. Une fois dans le tractus digestif, ces particules pourront soit être absorbées, soit être directement éliminées dans les selles en moins de 24 heures. Mais l'aluminium qui est inhalé pourrait également, selon une étude publiée en 1996 par le Dr Exley, être absorbé au niveau du système olfactif et atteindre le cerveau grâce à un transport axonal [35].

Au niveau du poumon, la quantité d'aluminium que l'on va retrouver va dépendre de la durée et du niveau d'exposition, du volume d'air inhalé, de la taille et de la solubilité des particules. Selon une étude réalisée en 1990, la fraction d'aluminium inhalée qui arriverait réellement au poumon n'excéderait pas 35% [35]. Une autre étude réalisée par Priest en 1998 et qui utilisait de l'oxyde d'aluminium marqué (isotope ^{26}Al) confirme cette donnée en rajoutant que près de 45% de l'aluminium qui s'est déposé au niveau des alvéoles pulmonaires est éliminé en moins de 24 heures par différents mécanismes comme la toux, la clairance alvéolaire et l'action mucociliaire. De plus, seulement 4,5% du dépôt pulmonaire serait réellement absorbé et pénétrerait dans la circulation sanguine. Une fois dans le sang, la très large majorité de l'aluminium serait directement éliminée par l'organisme et au final seulement 0,2% de l'aluminium qui s'est déposé au niveau des poumons resterait dans le corps [2].

Suivant les études, on estime qu'entre 1 à 3% de l'aluminium présent dans l'air inspiré est réellement absorbé par les poumons pour se retrouver dans la circulation sanguine [1] [2]. Donc au final, avec une absorption comprise entre 0,01 et 1 µg/kg/jour, on peut conclure que la voie respiratoire est généralement une voie mineure d'exposition à l'aluminium chez la population non professionnelle [2].

3.1.2. Voie orale

L'absorption de l'aluminium par voie orale est influencée par plusieurs facteurs :

- le pH, car plus le composé est en solution acide, plus l'aluminium va se dissocier. On estime qu'à partir d'un pH inférieur à 6, la dissolution est active mais qu'elle est maximale pour un pH inférieur à 4 [43]. Ainsi, dans l'estomac où l'on retrouve une forme hydratée, $[Al(H_2O)_6]^{3+}$, l'ion Al^{3+} va être libéré. Mais plusieurs études montrent qu'il n'y a pas d'absorption au niveau de l'estomac. A l'opposé, au niveau de l'intestin, où le pH est plus élevé, on va retrouver des composés à base d'hydroxyde d'aluminium qui vont être insolubles [12]. L'absorption se fera uniquement dans l'intestin mais il n'y aura que l'aluminium préalablement solubilisé dans l'estomac qui sera absorbé. Les mécanismes précis intervenant dans cette absorption sont pour l'instant mal connus. On suppose qu'ils seraient du même type que ceux entrant en jeu pour l'ion magnésium (ces deux ions ont une forte ressemblance physico-chimique). Il s'agirait des voies paracellulaire et transcellulaire. Cette dernière ferait intervenir un récepteur saturable et spécifique à l'aluminium, alors que l'autre voie s'approcherait plus d'une diffusion passive liée au flux hydrique et qui passerait au travers de "jonctions serrées" [44].
- la dose administrée, car paradoxalement plus la dose d'aluminium administrée est importante, moins l'aluminium est absorbé. En effet, plusieurs études ont montré que l'aluminium était 10 à 100 fois plus absorbé dans le cas d'une administration faible (5 mg/jour) que dans le cas d'une administration élevée (1 à 3 g/jour) comme lors d'un traitement par des antiacides [2].
- la spéciation, c'est-à-dire le type de sel formé, va également avoir son importance dans l'absorption. Il existe des composés capables d'augmenter l'absorption, ou au contraire de la diminuer. Parmi ceux qui sont capables de l'augmenter, on peut citer

le citrate, le lactate, le gluconate, l'ascorbate, le succinate, l'oxalate et le malate. Il a été démontré que le citrate est le ligand qui permet d'augmenter le plus l'absorption de l'aluminium. Sa forte présence dans l'alimentation et les boissons (sodas, café, vin, jus d'orange et citron) en fait même un déterminant majeur de l'absorption de l'aluminium par voie orale. Il agirait en complexant le calcium endogène bordant les cellules de la membrane intestinale, ce qui faciliterait l'absorption paracellulaire et transcellulaire [44]. Pour les autres ligands, c'est leur capacité à élever le pH de précipitation de l'aluminium (de 6 à 8, selon les études *in vitro*) qui serait à l'origine de l'augmentation de l'absorption. De plus, il a également été mis en évidence que d'autres composés très présents dans l'alimentation et les boissons (comme le fluorure, le glutamate, le caféate ou le protocatéchuate) augmentent l'absorption intestinale de l'aluminium chez le rat. Parmi les composés qui peuvent diminuer l'absorption, on peut citer le phosphate et le silicate. Le phosphate alimentaire (qui agit en formant un précipité avec l'aluminium) est considéré par certains chercheurs comme le mécanisme principal de défense naturel de l'organisme contre le passage de l'aluminium dans la circulation sanguine. C'est pour cette raison que l'hydroxyde d'aluminium est utilisé dans les hyperphosphatémies [44].

- la physiopathologie du sujet, car l'absorption d'aluminium semble plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'urémie ou bien d'entéropathie. L'âge constitue également un facteur de variabilité de l'absorption de l'aluminium. Plusieurs études ont mis en évidence que cette dernière augmenterait aux âges extrêmes de la vie. Ainsi, chez les nourrissons et les personnes âgées, l'absorption digestive est plus importante que chez les adultes. Dans tous les cas, cette modification d'absorption serait liée à une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale [2].
- la présence d'eau influence également l'absorption d'aluminium. En effet, comme on l'a vu plus haut, un des mécanismes permettant l'absorption de l'aluminium au niveau de l'intestin fait intervenir directement l'eau. Des études sur le rat montrent qu'effectivement l'absorption de l'aluminium présent dans l'alimentation et les boissons est plus importante s'il y a une administration concomitante d'eau [2].

L'absorption de l'aluminium présent dans l'eau potable a été mesurée dans plusieurs études en utilisant une gamme de sels d'aluminium marqués correspondant à ceux retrouvés dans l'eau du robinet. On constate alors que dans l'ensemble de ces études, la biodisponibilité de l'aluminium est comprise entre 0,1 et 0,5% [2].

Concernant l'absorption de l'aluminium présent dans l'alimentation, il est couramment admis dans la littérature qu'elle est du même ordre de grandeur que celle observée pour l'eau du robinet. Une étude réalisée par Stauber en 1999 a mesuré la biodisponibilité de l'aluminium en se basant sur l'élimination urinaire de 29 hommes et femmes ayant consommé des aliments et des boissons (eau du robinet traitée par sulfate d'aluminium et thé) contenant une quantité connue d'aluminium. Il en ressort que pour l'eau du robinet la biodisponibilité était de 0,37% pour l'aluminium total et de 0,56% pour l'aluminium labile. Pour les aliments et le thé, la biodisponibilité de l'aluminium variait de 0,28 à 0,64 %. Au vu de ces résultats, on peut conclure qu'il n'y pas une différence significative entre la biodisponibilité de l'aluminium apporté par l'eau du robinet et celle de l'aluminium présent dans l'alimentation [12] [35].

Pour les médicaments, comme il a été déjà dit plus haut, l'absorption orale est 10 à 100 fois plus faible que pour les aliments ou l'eau du robinet. En effet, Haram et ses collaborateurs ont réalisé en 1987 une étude sur le sucralfate (qui est en fait du sulfate d'aluminium et que l'on va retrouver dans les spécialités ULCAR[®] et KEAL[®]) qui montre que l'absorption serait comprise entre 0,005 et 0,6% en fonction de la durée d'administration. Dans une autre étude réalisée par Allain en 1990, on observe également une forte augmentation des concentrations urinaires d'aluminium (de 2 à 3 µg/g de créatinine en temps normal, on passe à près de 100 µg/g de créatinine lorsque le médicament est administré) alors que celles sanguines sont stables. Deux autres études réalisées sur l'hydroxyde d'aluminium (Wedberg et Berstad, en 1986 ainsi que Yokel et McNamara, en 1988) montrent que la biodisponibilité de ce sel est encore plus faible car elle oscille entre 0,001 % (pour des patients ayant reçu 28 mg/kg d'hydroxyde d'aluminium) et 0,45 % (pour les patients qui en ont reçu 270 mg/kg) [2].

Si l'on fait un bilan, on se rend compte que beaucoup de facteurs peuvent influencer l'absorption de l'aluminium par voie orale. De plus, on peut qualifier cette absorption de très faible car que cela soit pour l'eau du robinet ou pour les aliments, elle est comprise entre 0,1 et 1%. Les médicaments ont quant à eux une absorption 10 à 100 fois plus faible, c'est à dire comprise entre 0,001 et 0,1%. Les aliments, au vu des quantités ingérées, représentent 95% des apports quotidiens en aluminium par voie orale [1].

3.1.3. Voie cutanée

La voie cutanée représente une part importante de l'apport quotidien en aluminium. Comme on l'a vu en 2.2.4, l'exposition quotidienne à l'aluminium est de 428 µg/kg de poids corporel. Il a été mis en évidence que l'absorption cutanée de l'aluminium va varier en fonction du type de peau. Elle sera beaucoup plus importante pour une peau lésée que pour une peau saine. Ainsi, pour ce dernier type de peau la biodisponibilité sera de 0,5% alors que pour une peau lésée elle sera de 18%. Cela conduit donc à une exposition systémique quotidienne comprise entre 2,1 et 75 µg/kg de poids corporel [12].

3.1.4. Voie intramusculaire

La voie intramusculaire (IM), par l'intermédiaire de la vaccination, est également une voie d'exposition à l'aluminium. L'absorption systémique des adjuvants par voie IM a été peu étudiée chez l'homme pour le moment. Les résultats que l'on retrouve dans la littérature sont des extrapolations des valeurs obtenues chez les animaux. Ainsi on peut citer cette étude réalisée en 1997 par Flarend et ses collaborateurs sur des lapins auxquels on a administré 0,85 mg de phosphate ou d'hydroxyde d'aluminium marqué à l'aluminium 26. Cette étude, qui fait référence jusqu'à maintenant, a mesuré sur 28 jours les valeurs d'aluminium marqué retrouvé dans le sang, les urines et les organes. Il a dans un premier temps été observé que l'aluminium s'absorbait très rapidement car en moins d'une heure, l'aluminium (des deux sels) était présent dans le sang. Au cours du premier jour, l'absorption systémique de l'hydroxyde d'aluminium était plus importante que celle du phosphate d'aluminium, mais à partir du deuxième jour on a noté que c'était l'inverse. De plus, il est apparu que les concentrations systémiques d'aluminium étaient stables sur toute la durée de l'étude. Cela indique que l'absorption de l'aluminium est lente et relativement constante. Au bout des 28 jours, on a observé que 51% de l'aluminium injecté à partir du phosphate a été absorbé alors que seulement 17% de l'hydroxyde d'aluminium a été absorbé pour l'adjuvant hydroxyde. La distribution tissulaire, que nous allons aborder plus largement après, est strictement identique pour les deux sels. Elle va en décroissant du rein ≤ rate ≤ foie ≤ cœur ≤ ganglion lymphatique ≤ cerveau. D'un point de vue quantitatif, on s'aperçoit que les concentrations moyennes, observées dans chaque tissu, à partir du phosphate d'aluminium sont presque 3 fois supérieures à celles observées pour l'hydroxyde d'aluminium (ce qui paraît logique au vu de la différence de biodisponibilité de ces deux sels). Concernant la concentration sanguine

(après élimination rénale et distribution dans les différents organes), on a observé chez ces lapins une élévation de 2 µg/L pour les deux adjuvants. Cela correspondrait chez l'Homme à une augmentation de 0,04 µg/L, soit 0,8% de la valeur normale (5µg/L) [42]. Pour les auteurs de cette étude, cette très faible augmentation de l'aluminium systémique montre "qu'il est peu probable que l'aluminium apporté par les vaccins ait une influence significative sur le risque d'exposition à l'aluminium en général et que ceci explique la sécurité réelle des adjuvants aluminiques" [45].

Chez les nourrissons, le calendrier vaccinal recommande un nombre important d'injection entre l'âge de 0 et 12 mois. Plusieurs études ont essayé de voir si à cette fréquence d'administration, il n'y avait pas un risque de dépasser la dose maximale recommandée (comme il n'y en a pas de spécifique, toutes les études se sont basées sur la DHTP par voie orale de 1mg/kg de poids corporel). L'étude la plus récente date de 2011 et a été réalisée par Mitkus et ses collaborateurs. Elle montre que la charge corporelle en aluminium qui est apportée par les vaccins pendant cette période de la vie est tout le temps inférieure de 50% à la DHTP et ceci quel que soit l'âge du nourrisson et le sel d'aluminium utilisé comme adjuvant. Ainsi, ces auteurs estiment que "les vaccins injectés aux nourrissons et prévus par le calendrier vaccinal exposent à un risque très inférieur à la dose de sécurité minimale actuellement définie pour l'alimentation des nourrissons" [45]. Il faut préciser que le schéma vaccinal utilisé dans cette étude est celui des États-Unis et qu'il ne correspond pas tout à fait à celui en vigueur en France en 2014.

3.1.5. Bilan de l'exposition systémique à l'aluminium

Avec le Tableau VI, on peut s'apercevoir que les quantités d'aluminium absorbées sont très variables d'une source d'exposition à l'autre et que ce n'est pas toujours la source qui apporte le plus d'aluminium qui en transmet le plus à l'organisme. De plus, on peut également dire qu'au quotidien pour la population générale, c'est la voie cutanée, avec les produits cosmétiques (et notamment les déodorants) qui contribue le plus à l'exposition systémique à l'aluminium. Viennent ensuite les aliments, l'eau du robinet et pour finir l'air ambiant (uniquement si l'on prend en compte les lieux peu exposés à l'aluminium, comme c'est le cas pour la très large majorité de la population française). Les médicaments et les vaccins sont un peu à part, car même s'ils exposent l'organisme à des fortes quantités

d'aluminium, leur fréquence d'administration est faible (pour les vaccins) et leur usage doit rester théoriquement ponctuel (pour les médicaments antiacides).

Tableau VI : Bilan de l'exposition systémique à l'aluminium chez la population générale

Exposition non professionnelle					
	Air	Eau	Aliments	Cosmétiques	Produits de santé
Exposition externe constatée	0,008 µg/m ³ à 7 µg/m ³ en fonction des localisations	Eau au robinet : 0,24 à 0,6 mg (pour 1,2 L consommé) Eaux embouteillées : 0,01 et 0,03 mg (pour 0,174 L consommé)	Nourrissons : 0,43 à 0,96 mg/kg de poids corporel/semaine Enfants : 0,42 à 0,83 mg/kg de poids corporel/semaine Adultes : 0,28 à 0,49 mg/kg de poids corporel/semaine	Exposition quotidienne moyenne de 0,428 mg/ Kg de poids corporel	Médicaments : 48 à 3846 mg/jour Vaccins : 0,17 à 0,82 mg/dose, ce qui équivaut sur une vie (jusqu'à 65 ans) à un apport compris entre 5,96 et 7,9 mg
Biodisponibilité	1 à 3 %	0,1 à 1 %	0,1 à 1 %	0,5 à 18 %	Médicaments : 0,001 à 0,1 % Vaccins : 17 à 51 %
Exposition systémique constatée	0,01 à 1 µg/kg de poids corporel/jour	Eau au robinet : 0,004 à 0,1 µg/kg de poids corporel/jour (pour 1,2 L consommé) Eaux embouteillées : 0,0002 à 0,05 µg/kg de poids corporel/jour (pour 0,174 L consommé)	Nourrissons : 0,06 à 1,37 µg/kg de poids corporel/jour Enfants : 0,06 à 1,18 µg/kg de poids corporel/jour Adultes : 0,026 à 0,70 µg/kg de poids corporel/jour	2,14 à 75 µg/kg de poids corporel/jour	Médicaments : 0,008 à 64,1 µg/kg de poids corporel/jour Vaccins : 0,48 à 6,97 µg/kg/dose, ce qui équivaut sur une vie (jusqu'à 65 ans) à un apport compris entre 16,8 à 67,15 µg/kg

3.2. Distribution de l'aluminium dans l'organisme

Chez l'Homme, 99% de l'aluminium sanguin va se retrouver dans le plasma en moins de 24 heures. Une fois dans le plasma, l'aluminium va se lier de façon préférentielle à la transferrine (80%), à l'albumine (10%) ainsi qu'aux protéines de bas poids moléculaire (10%). En fonction du couple formé, la distribution ne sera pas la même. En effet, tous les organes ne possèdent pas les récepteurs spécifiques à chaque couple. Ainsi, pour le couple aluminium-transferrine, la distribution se fera principalement au niveau du foie, de la rate et dans une moindre mesure au niveau des parathyroïdes. Le couple aluminium-protéine de bas poids moléculaire, va quant à lui atteindre majoritairement les os (où il n'y a pas de récepteurs à la transferrine) [2] [35].

La charge totale en aluminium du corps humain est généralement comprise entre 30 et 50 mg. Comme on le voit sur la Figure 15, cette charge va essentiellement être répartie dans les os (50%), les poumons (environ 23%) et le foie (environ 23%). Ce qui reste va être partagé entre les différents organes du système immunitaire, hématopoïétique et du système nerveux central [1].

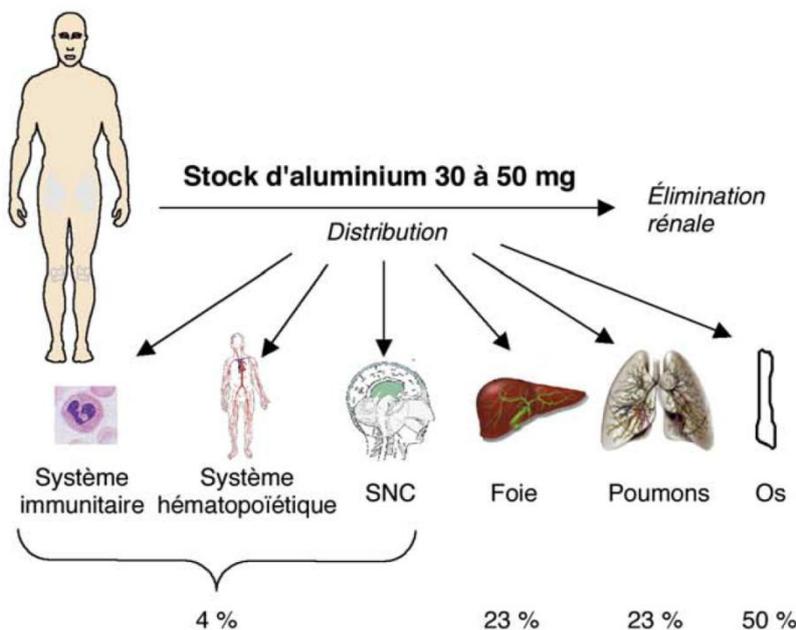


Figure 15 : Distribution de l'aluminium dans l'organisme [1]

Il a été mis en évidence qu'il y avait une accumulation d'aluminium dans le cerveau (et plus précisément au niveau de la matière grise) des personnes âgées. Cette accumulation serait liée à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). De plus, chez les personnes âgées, la perte osseuse (qui entraîne un relargage de l'aluminium stocké) et la diminution de la fonction rénale seraient à l'origine de l'augmentation de l'aluminémie que l'on observe chez cette population [2].

Le passage de l'aluminium au travers de la BHE se fait par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Mais ils ne sont pas tous encore bien connus pour le moment. Le premier mécanisme fait appel à une endocytose médiée par le récepteur à la transferrine. Il a été mis en évidence *in vivo* et *in vitro* avec de l'aluminium marqué que l'on a administré chez des rats. Le second mécanisme fait quant à lui intervenir un transport actif du citrate d'aluminium (ATP-dépendant et sodium-indépendant) via un transporteur inconnu à ce jour. Il s'agirait soit de l'un des transporteurs des monocarboxylates, soit de l'un des transporteurs d'anions organiques présents sur la BHE [42].

Bien que la grande majorité de l'aluminium absorbé dans le sang forme un complexe avec la transferrine, le mécanisme la faisant intervenir au niveau de la BHE serait quantitativement bien moins important que celui mettant en jeu le citrate (qui représente seulement 7 à 8 % des couples formés à partir de l'aluminium absorbé). Cela a été mis en évidence par des études montrant l'augmentation rapide de la quantité d'aluminium retrouvée dans le cerveau après une injection IV de citrate d'aluminium ou encore par le passage important d'aluminium chez des souris hypotransferrinémiques. Au final, on pense que l'aluminium peut former des liaisons de coordination avec les groupements carboxylates et le groupe hydroxyle du citrate, ce qui laisse un groupement hydroxylate terminal libre à pH physiologique. La vitesse d'action de ce mécanisme serait suffisante pour expliquer la vitesse d'apparition de l'aluminium dans le cerveau après injection de citrate d'aluminium en IV [2].

De plus, il faut noter qu'une étude réalisée chez le rat, s'est intéressée au temps de résidence de l'aluminium dans le cerveau de ces animaux. Elle a également cherché à estimer si la demi-vie cérébrale de l'aluminium serait diminuée lors d'un traitement répété par un chélateur d'aluminium (EDTA, déféroxamine). Les résultats sont les suivants : la demi-vie de l'aluminium sans traitement chélateur est trois fois plus importante que celle avec traitement (respectivement 150 et 50 jours) et la clairance cérébrale physiologique de l'aluminium est très faible. Cette étude a également permis d'évaluer la perméabilité de la BHE. Elle serait comprise entre 0,001 et 0,005 % par gramme de tissu cérébral [46].

3.3. Elimination de l'aluminium dans l'organisme

La majorité de l'aluminium ingéré (95%) n'est pas absorbé et donc se retrouve dans les fèces. Pour l'aluminium absorbé dans le sang, la principale voie d'élimination (jusqu'à 83%) est la voie rénale.

Chez les sujets n'ayant pas d'insuffisance rénale, cette élimination est comprise entre 3 et 20 µg/L. A l'inverse l'élimination rénale d'aluminium peut être augmentée chez les sujets traités par des chélateurs d'aluminium [35].

A l'arrêt de l'exposition, la cinétique de l'élimination se décompose en trois phases successives. Lors de la première phase, la demi-vie d'élimination est de 8 heures (cela correspond à l'aluminium situé dans le sang). Lors de la deuxième phase, qui correspond à l'élimination de l'aluminium présent dans les tissus, la demi-vie passe à plusieurs semaines. Et pour terminer, la demi-vie de la troisième phase (élimination de l'aluminium osseux) est généralement supérieure à un an [2].

Il faut noter que l'aluminium subit un cycle entéro-hépatique car il a été mis en évidence que des faibles quantités d'aluminium marqué été retrouvées dans les fèces lors d'une injection IV [42].

3.4. Bioindicateurs et niveaux d'aluminium dans l'organisme

Avant de s'intéresser à la toxicité de l'aluminium, il est nécessaire d'évoquer quels sont les indicateurs biologiques que l'on va pouvoir utiliser pour doser cet élément. Les principaux dosages biologiques qui sont utilisés en routine sont ceux de l'aluminium sanguin et urinaire. Si l'on utilise ces deux paramètres, c'est qu'ils ne vont pas refléter le même type d'exposition.

La concentration sanguine sera utilisée pour déterminer une exposition aiguë ou la mobilisation du stock tissulaire d'aluminium. Elle pourra également mettre en évidence une intoxication chronique si celle-ci est intense. Selon une étude réalisée par Nieboer et ses collaborateurs en 1995, chez la population générale, cette concentration sérique serait comprise entre 1,1 et 1,9 µg/L. D'autres études (Aitio et ses collaborateurs en 1996, puis

Valkonen et Aitio en 1997) ont mis en évidence que chez certains sujets, a priori non surexposés, cette concentration pouvait aller jusqu'à 17 µg/L. Mais au final, pour la grande majorité de la population sans exposition particulière, la concentration sanguine d'aluminium serait comprise entre 5 à 10 µg/L.

Chez les professionnels de l'aluminium, on retrouve généralement des concentrations n'excédant pas 20 µg/L. Le faible écart qui existe entre les valeurs retrouvées chez la population générale et chez les professionnels montre que le dosage sanguin de l'aluminium n'est pas pertinent pour évaluer une exposition chronique ou professionnelle. Il faut noter que les patients dialysés font exception à cela en raison de leur insuffisance rénale. En effet, pour cette population où le risque d'intoxication à l'aluminium est important, l'aluminium sérique sera le paramètre de choix pour déterminer la charge de cet élément dans l'organisme. Les études menées il y a plusieurs années montrent que la concentration sérique des patients dialysés était en moyenne supérieure à 50 µg/L. Mais depuis l'évolution de la législation sur l'eau de dilution et les concentrés acides (depuis 1992, leurs teneurs en aluminium sont limitées à respectivement 10 et 100 µg/L), on a expérimentalement montré que la concentration sérique d'aluminium chez les dialysés était toujours inférieure à 50 µg/L (25,8 µg/L en moyenne) [35].

La concentration urinaire sera utilisée pour les expositions récentes et pour déterminer la charge totale d'aluminium dans l'organisme. Une étude réalisée par Lauwerys en 2001 a mis en évidence que dans certains cas, la concentration urinaire d'aluminium peut augmenter alors que la concentration sanguine peut rester dans la normale. La concentration urinaire sera donc un indicateur de référence dans le milieu professionnel de l'aluminium. Pour la population générale saine (sans insuffisance rénale), il a été montré dans plusieurs études (Aitio et ses collaborateurs en 1996, puis Valkonen et Aitio en 1997) que la concentration urinaire normale était inférieure à 20 µg/L. Il faut préciser que pour le moment, aucune étude n'a essayé d'analyser les concentrations urinaires liées à la quantité d'aluminium apportée par telle ou telle voie d'exposition. Ceci peut être jugé comme regrettable car même si cela peut être compliqué à réaliser en pratique, on aurait pu connaître l'influence de chaque type de source sur l'exposition chronique à l'aluminium de la population générale.

En milieu professionnel, les valeurs retrouvées dans les urines vont dépendre du poste de travail. Chez les soudeurs, elle sera majoritairement comprise entre 50 et 100 µg/L (l'écart constaté est important puisqu'il oscille entre 6 et 745 µg/L). Chez les individus travaillant dans les ateliers d'affinage électrolytique et de production de poudre, on retrouve une

concentration urinaire moyenne comprise entre 12 et 135 µg/L. Si l'on voit que dans ces secteurs d'activités les concentrations urinaires sont à peu près du même ordre de grandeur, ce n'est pas le cas pour les autres postes car l'on retrouve des valeurs beaucoup plus faibles. Il faut noter que des hygiénistes allemands ont proposé une BAT (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwerte ou valeur biologique tolérable) de 200 µg/L, ce qui correspond à une exposition de 6 mg/m³ [1] [2]. Même s'il s'agit d'une valeur de fin de poste, on peut la rapprocher des VME (qui sont des moyennes) utilisées en France (2 à 10 mg/m³, selon le poste) et s'apercevoir qu'elles sont du même ordre de grandeur.

L'aluminium dans l'os peut également être un bioindicateur intéressant à doser. En effet, comme on l'a déjà vu, en plus d'être le réservoir le plus important d'aluminium dans l'organisme, le tissu osseux relargue progressivement l'aluminium qu'il contient. Le dosage de l'aluminium dans l'os, comme dans tous les tissus de l'organisme, n'est pas facile car ce dernier n'est pas réparti de manière homogène dans un même organe. Pour obtenir une valeur exploitable, on va donc faire la moyenne des concentrations de plusieurs petits échantillons du même organe. Avec cette méthode, il a été montré (étude O'Mahony de 1995) que les concentrations osseuses chez la population générale étaient comprises entre 0 et 20 µg/g de poids sec (soit 1 et 3 µg/g de poids frais). Chez les personnes âgées il a été retrouvé des concentrations supérieures à 20 µg/g de poids sec. Concernant les patients dialysés, les concentrations variaient de 30 ± 24 µg/g à 98 ± 60 µg/g de poids sec. Il faut noter que l'on observe que les concentrations urinaires les plus élevées sont systématiquement liées à la prise d'hydroxyde d'aluminium par voie orale et au traitement parentéral. Par contre, la durée de la dialyse ne serait pas systématiquement corrélée aux concentrations osseuses [35].

Les dosages intracérébral et intraneuronal de l'aluminium peuvent également être réalisés. Selon l'étude faite par Lovell en 1992, la concentration moyenne retrouvée dans le cerveau d'un individu sain (substance grise) est d'environ 1 à 3 µg/g de poids sec (soit 0,5 µg/g de poids frais). Chez les patients dialysés, on observe des valeurs comprises entre 20 et 25 µg/g de poids sec pour ceux qui présentent une encéphalopathie et entre 6 et 7 µg/g de poids sec chez ceux sans encéphalopathie. Comme pour l'os, on voit donc que l'aluminium est présent en plus grande quantité chez les dialysés que chez la population générale. De la même manière, on observe que la durée de la dialyse ne serait pas systématiquement liée aux concentrations retrouvées dans le cerveau. Le dosage de l'aluminium dans le LCR (liquide céphalo-rachidien), par sa facilité de prélèvement, peut être une alternative aux dosage dans le cerveau. Selon une étude réalisée par Pailler en 1995,

les concentrations retrouvées dans le LCR de sujets sains sont comprises entre 0 et 3 µg/L [35].

Les concentrations retrouvées dans les différents liquides biologiques et organes de l'homme sont résumées dans le tableau VII.

Tableau VII : Concentrations biologiques en aluminium chez la population générale, dialysée et professionnelle

	Sujets sains	Patients dialysés	Professionnels de l'aluminium
Aluminium sérique	5 à 10 µg/L	< 50 µg/L	< 20 µg/L
Aluminium urinaire	< 20 µg/L	-	50 à 100 µg/L (poste soudure) 12 à 135 µg/L (postes affinage et production poudre)
Aluminium osseux	< 20 µg/g (sujets jeunes) > 20 µg/g (sujets âgés)	30 à 100 µg/g	-
Aluminium intracérébral	1 à 3 µg/g	5 à 7 µg/g (sans encéphalopathie) 20 à 25µg/g (avec encéphalopathie)	-
Aluminium dans le LCR	0 à 3 µg/L	-	-

Après avoir vu quelles sont les sources d'exposition et les concentrations moyennes d'aluminium que l'on peut retrouver dans l'organisme humain, on va maintenant s'intéresser aux effets toxiques de ce métal.

4. Toxicité de l'aluminium

L'aluminium aurait un pouvoir toxique pour l'Homme. Pour certains chercheurs, cette toxicité est relative et s'observerait uniquement chez des sujets particuliers et exposés à de fortes doses d'aluminium. Pour d'autres, ce métal qui est omniprésent dans notre quotidien posséderait une toxicité au long cours, même pour des sujets exposés à des faibles doses d'aluminium. Si l'on suit cette hypothèse, l'aluminium représenterait donc un risque sanitaire pour l'ensemble de population.

Comme la toxicité de l'aluminium fait actuellement débat au sein de la communauté scientifique, on va dans cette partie exposer les données scientifiques extraites des études publiées sur le sujet et tenter d'arriver à une conclusion.

4.1. Toxicité aiguë

L'intoxication aiguë correspond à une intoxication causée par de fortes quantités de toxique sur une période très brève. Comme les cas d'intoxications aiguës à l'aluminium sont très rares, il existe par conséquent peu de données sur cette toxicité. Les sels solubles d'aluminium (chlorure, fluorure, sulfate et citrate) sont généralement les causes de ces intoxications. Chez les animaux, il a été mis en évidence dans les études que la DL₅₀ (Dose Létale 50) par voie orale variait de 140 à 6200 mg d'aluminium/kg de poids corporel suivant les espèces. Elle est de 164 à 980 mg d'aluminium/kg de poids corporel chez le rat. A titre de comparaison, les DL₅₀ par voie intrapéritonéale chez le rat sont inférieures et comprises entre 25 à 108 mg d'aluminium/kg de poids corporel [12].

Chez l'homme, il y a peu de cas de décès par ingestion d'une importante quantité d'aluminium. Les cas recensés sont liés à des ingestions volontaires (suicides) ou accidentelles de pesticides (présence de phosphore d'aluminium). Dans ces cas-là, ce n'est pas directement l'aluminium qui a été mis en cause, mais le gaz phosphine qui a été produit au niveau gastro-intestinal.

Le seuls effets nocifs qui ont été identifiés sont des éruptions cutanées, des ulcérations des lèvres et de la bouche, des troubles gastro-intestinaux et des douleurs musculaires chez des sujets qui on accidentellement bu de l'eau contaminée par d'importantes quantités de sulfate d'aluminium lors de l'accident de Camelford (village situé en Cornouailles, dans le

sud-ouest de l'Angleterre) en 1988. La concentration retrouvée dans l'eau lors de cet accident variait de 30 à 620 mg/L). De la même manière, pour la voie respiratoire, aucun effet nocif ou décès n'est pour l'instant directement imputable à une exposition brève et à de fortes doses d'aluminium [1] [2].

La réelle toxicité de l'aluminium va donc s'observer dans le cadre d'expositions chroniques.

4.2. Toxicité chronique

4.2.1. Effets neurologiques

4.2.1.1. Encéphalopathie

L'encéphalopathie est la pathologie qui a révélé le potentiel toxique de l'aluminium. Le premier cas d'encéphalopathie liée à l'aluminium a été découvert dès 1921 chez un ouvrier d'une métallurgie qui trempait des pièces métalliques chauffées au rouge dans un bain d'acide nitrique en utilisant un support en aluminium [47]. Ensuite, la découverte de cette pathologie chez plusieurs patients dialysés dans les années 1970 a permis aux chercheurs de s'interroger plus largement sur la toxicité de l'aluminium. A ce titre, l'encéphalopathie à l'aluminium a été nommée dans un premier temps " la démence des dialysés".

Pour rappel, une encéphalopathie est une pathologie d'origine multiple (infections ou intoxications) où l'on retrouve des altérations anatomiques de l'encéphale et qui va provoquer une altération de l'état général. Chez les dialysés, il a été montré par Alfrey en 1972 que l'encéphalopathie se manifeste dans un premier temps par des troubles du langage, une lenteur d'élocution, une dysnomie (altération de la capacité à dénommer des objets) et dyspraxie (altération de la capacité à exécuter de manière automatique des mouvements déterminés) et des anomalies à l'EEG (électroencéphalogramme). Il apparaît ensuite des trémulations (tremblement d'une partie ou de la totalité du corps, même au repos), des myoclonies (contractions musculaires rapides et involontaires), une dyspraxie, des mouvements type cérébelleux, des troubles de la mémoire, des difficultés de concentration, des troubles psychiatriques (à titre de dépression, hallucination, troubles paranoïaques et de la personnalité). Les troubles de la conscience peuvent éventuellement

conduire au décès en 3 à 15 mois [48]. Chez les professionnels de l'aluminium des symptômes moins spécifiques ont été décrits. On va plutôt observer une détérioration intellectuelle, des troubles de l'humeur ainsi que diminution de la dextérité, de la coordination motrice et de l'équilibre [2].

La première étude qui s'intéresse spécifiquement à l'apport en aluminium chez des patients dialysés présentant une encéphalopathie a été réalisée en 1976 par Alfrey. Dans cette étude (menée sur 20 patients dialysés décédés, mais tous traités par de l'hydroxyde d'aluminium par voie orale pendant toute la durée de leur dialyse), plusieurs constats ont été faits : la concentration en aluminium est proportionnelle à la durée de la dialyse et les patients possédant une encéphalopathie ont des concentrations cérébrales en aluminium supérieures aux patients dialysés ne présentant pas d'encéphalopathie (en moyenne $25 \pm 9,1$ ppm chez les dialysés avec encéphalopathie, contre $6,5 \pm 2,9$ ppm chez ceux sans encéphalopathie). Il faut noter que l'aluminium a été retrouvé en très grande majorité dans la matière grise [49].

Dans une étude publiée en 1978, Dunea et ses collaborateurs ont décrit 20 cas d'encéphalopathies chez des dialysés de 1972 à 1975. Ils se sont rendu compte que l'origine de ces encéphalopathies était liée au changement de processus de traitement de l'eau potable de la ville de Chicago. Ce changement est intervenu en juin 1972, et le début des signes d'encéphalopathies a eu lieu chez certains dialysés en septembre 1972. Le traitement de l'eau avant juin 1972 associait du sulfate d'aluminium et du sulfate de fer. Lors du changement, le traitement n'utilisait plus que du sulfate d'aluminium en quantité plus élevée. Ainsi les concentrations en aluminium utilisées dans l'eau de dilution pour la dialyse passèrent de 0-150 $\mu\text{g/L}$ à 100-400 $\mu\text{g/L}$. La survenue de cette "épidémie" d'encéphalopathies chez ces patients dialysés est donc bien liée à l'augmentation de leur exposition à l'aluminium [50].

Dans les années qui ont suivi, d'autres études de plus grande envergure ont également confirmées le lien entre l'encéphalopathie et l'accumulation de l'aluminium dans l'organisme des patients dialysés. Parmi ces publications, on peut citer celle réalisée par Schreeder et ses collaborateurs en 1983. Cette étude est divisée en deux grandes parties. La première fait une rétrospective sur 8 ans (de 1968 à 1976) des cas d'encéphalopathies survenus dans 6 centres de dialyse. Cela a permis d'estimer que sur ces centres, l'incidence de l'encéphalopathie était de 4%. La seconde partie a essayé de mettre en évidence une relation dose-effet entre l'exposition à l'aluminium et la survenue d'encéphalopathies chez 492 patients répartis dans 2 centres de dialyse. Ainsi on a pu constater que pour une

exposition totale inférieure à 4 g, le risque de développer une encéphalopathie était de 0,5%. Ce risque croît avec la dose, car pour une exposition comprise entre 4 et 12 g, ce risque passait à 10%, puis à 18,6% pour une exposition supérieure à 12 g. Dans cette étude, la majorité des patients ont une exposition comprise entre 4 et 12 g (seulement 7% ont reçu une quantité totale d'aluminium inférieure à 4 g). En plus de cela, il a été mis en évidence que c'était l'eau de dilution qui avait un rôle important dans l'absorption d'aluminium. En effet, il a été observé que pour un apport total identique en aluminium, le risque d'encéphalopathie était plus important lorsque l'eau de dilution avait une concentration plus élevée en aluminium [51].

A partir de ce constat, une autre étude menée en Angleterre sur 18 centres de dialyse (soit 1293 patients) a essayé de déterminer si l'on pouvait raccorder l'apparition des premiers signes d'encéphalopathie à une concentration en aluminium dans l'eau de dilution. Il ressort qu'à partir d'une concentration supérieure à 50 µg/L, le risque de survenue d'encéphalopathie est significativement plus élevé [52]. Pour rappel, la pharmacopée limite depuis 1992 la concentration de l'eau utilisée pour la dilution des concentrés de dialyse à 10 µg/L.

Au vu de l'ensemble des publications trouvées dans la littérature, on peut dire que les concentrations sériques retrouvées chez les patients dialysés souffrant d'encéphalopathie sont généralement comprises entre 100 et 200 µg/L. Chez les patients dialysés ne souffrant pas d'encéphalopathie, cette concentration se situe autour de 30 à 40 µg/L (dans tous les cas elle est inférieure à 50 µg/L comme on l'a déjà vu précédemment). Pour rappel, il n'y a pas de législation limitant cette concentration chez un dialysé et la concentration sérique chez un sujet sain non dialysé est de 5 à 10 µg/L [1] [2].

On a vu qu'en plus des signes cliniques caractéristiques de l'encéphalopathie des dialysés, on a observé une modification du profil de l'EEG. Certains scientifiques ont donc eu l'idée de se servir de cet examen pour dépister précocement les encéphalopathies chez les dialysés. Ainsi, une étude menée par une équipe du service de neurologie de l'hôpital Ponchaillou de Rennes s'est intéressée au profil des ondes électroencéphalographiques des patients dialysés atteints d'encéphalopathie pour tenter de voir si l'on pouvait déterminer un profil type pour cette pathologie. Cette étude a confirmé que les modifications du profil des ondes étaient très précoces et qu'elles précédaient de plusieurs mois les premiers signes cliniques. Il a été observé que le tableau électroencéphalographique était caractérisé par des "paroxysmes d'ondes lentes delta amples, monomorphes, bilatérales, synchrones à prédominance antérieure, revêtant parfois un aspect triphasique" (voire Figure16).

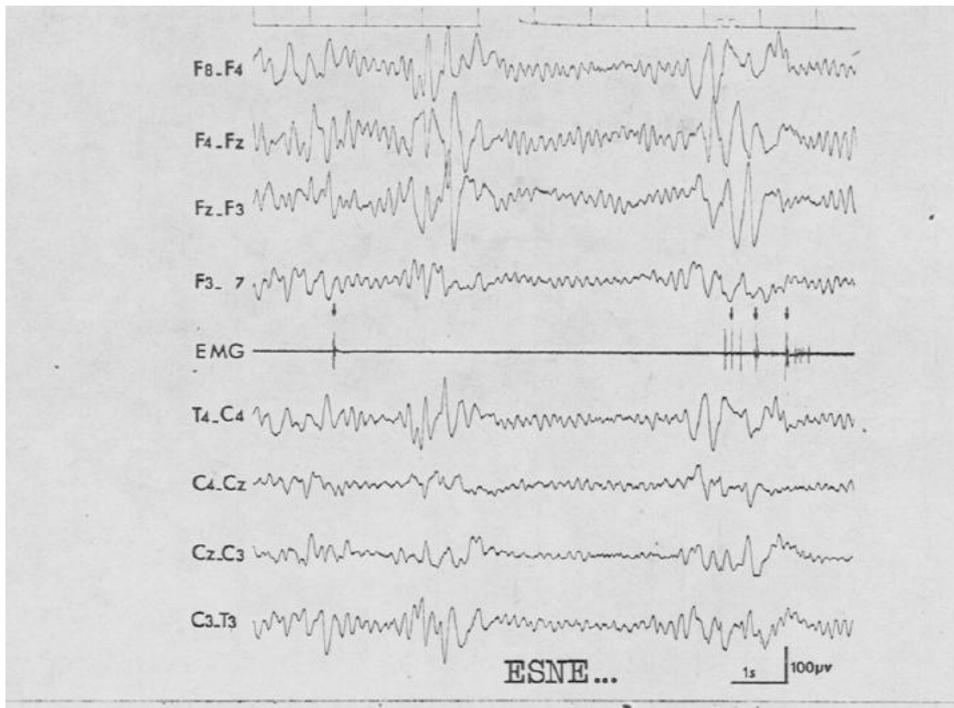


Figure 16 : Electroencéphalogramme typiquement retrouvé chez un patient atteint d'encéphalopathie des dialysés [48]

Ils ont également remarqué que la dialyse influençait les modifications de l'EEG. En effet, les modifications du profil des ondes étaient plus importantes en post-dialyse qu'en pré-dialyse. Comme on le voit sur la Figure 17, le rythme de fond était ralenti mais la fréquence et la durée des paroxysmes lents étaient augmentées. Au terme de cette étude, les auteurs n'ont pas réussi à dégager un profil clairement spécifique d'EEG chez les patients dialysés atteints d'encéphalopathie. De plus, selon eux, il n'y a pas de différence significative avec les autres types d'encéphalopathies. La seule différence réside dans le fait que la modification du profil des ondes est irréversible chez un patient dialysé atteint d'encéphalopathie, alors que pour les autres types d'encéphalopathies, une amélioration est tout à fait envisageable. Au final, on ne peut donc pas définir l'EEG comme une technique de dépistage totalement spécifique de l'encéphalopathie des dialysés. On peut néanmoins la considérer comme une aide précoce au diagnostic car la modification du profil des ondes peut parfois survenir jusqu'à 5 mois avant l'apparition des signes cliniques de cette pathologie [48].

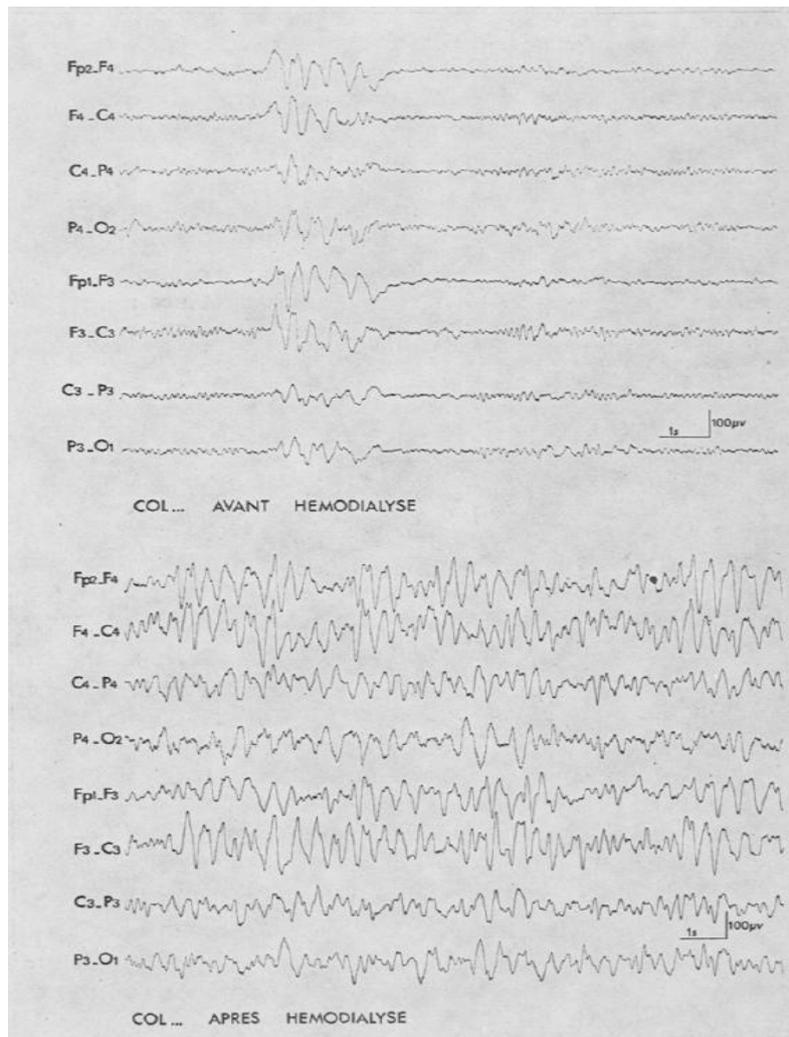


Figure 17 : Electroencéphalogrammes retrouvés en pré et post-dialyse [48]

Si l'on constate chez un patient dialysé des fortes concentrations sériques d'aluminium, il existe un traitement qui fait référence : la déféroxamine (DFO), présente dans la spécialité DESFERAL[®]. Cette spécialité qui est commercialisée depuis 1965 se présente sous forme injectable et contient 100 mg de DFO. Cette molécule est un chélateur des anions trivalents comme les ions ferrique et aluminium. Dans les surcharges en aluminium, elle va donc fixer l'aluminium libre dans le plasma ou les cellules et former un complexe DFO-aluminium qui sera directement éliminé dans les urines (ou dans le liquide de dialyse). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des troubles auditifs et visuels, mais ceux-ci sont tous réversibles et n'apparaissent qu'à des doses très importantes. Aux doses thérapeutiques, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une coloration rouille des urines et noire pour les selles. Il faut noter que le DESFERAL[®] peut s'employer de deux

manières : soit lorsque l'intoxication à l'aluminium est constatée, soit de manière préventive en dépistage. On réalise ce dépistage chez les patients dont l'aluminémie dépasse 60 µg/L (et dont la ferritine sérique est supérieure à 100 ng/mL). Pour cela on administrera avant la dialyse une perfusion en IV lente à la dose de 5 mg/kg pendant la première heure de la dialyse. Au début de la dialyse suivante, on effectuera un prélèvement sanguin et si l'augmentation de l'aluminémie est supérieure à 150 µg/L par rapport à la première aluminémie, alors le test est positif et il faudra envisager un protocole de désintoxication. Chez les patients dont le taux sérique va jusqu'à 300 µg/L après le test au DESFERAL[®], ce dernier doit être administré à la dose de 5mg/kg en perfusion IV lente et ceci 5 heures avant la dialyse. On effectuera un test de contrôle au DESFERAL[®] 3 mois après la première perfusion. Cependant, il faudra laisser un intervalle libre de 4 semaines avant d'effectuer ce test. De plus, si chez un patient qui a subi deux fois de suite ce protocole on constate que l'aluminémie dépasse la valeur initiale de 50 µg/L, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement [36].

Chez les professionnels de l'aluminium, les études faites sur les quelques cas avérés d'encéphalopathies ont montré que les concentrations sanguines, urinaires et osseuses n'étaient pas particulièrement élevées. Cependant, chez la majorité des sujets, on a quand même observé après leurs décès des concentrations intracérébrales d'aluminium assez importantes. Mais comme on l'a déjà vu, les symptômes de l'encéphalopathie ne sont pas très spécifiques et puisque la plupart du temps les professionnels de l'aluminium sont exposés à d'autres substances neurotoxiques, il peut s'avérer difficile d'imputer à l'aluminium l'entière responsabilité de ces cas d'encéphalopathie [2].

En conclusion, on peut dire qu'au vu de l'ensemble de ces études, il est donc avéré que l'encéphalopathie des dialysés est bien liée à l'aluminium. Cette pathologie peut être soit liée à un apport chronique de faibles quantités d'aluminium ou à l'inverse à de fortes quantités sur une durée plus faible (comme ce qui c'est passé à Chicago). Puisque ce dernier type d'événement est plutôt rare, c'est bien l'exposition chronique qui est la plupart du temps à l'origine du développement de cette pathologie. Lors de cette exposition chronique, les études ont montré que pour un apport total d'aluminium par voie parentérale inférieur à 4 g, le risque d'encéphalopathie était considéré comme négligeable et que l'aluminium provenait majoritairement de l'eau de dilution et des traitements médicamenteux *per os* pour éviter l'hyperphosphorémie. A l'heure actuelle, on ne rencontre que très rarement des cas d'encéphalopathie chez les dialysés pour plusieurs raisons. La première

est que la législation a imposé des concentrations limites pour les solutés concentrés et l'eau de dilution (respectivement 100 et 10 µg/L). La deuxième raison est qu'avec le dosage de l'aluminium sérique qui est fait régulièrement et la possibilité de réaliser un test de dépistage au DESFERAL[®] on peut dire que les patients dialysés sont mieux surveillés. De plus, dans les très rares cas où ils dépassent la valeur recommandée de 50 µg/L, il existe un protocole de désintoxication efficace. La troisième raison de la disparition quasiment complète de ces encéphalopathies chez les dialysés repose sur le fait que l'hydroxyde d'aluminium par voie orale n'est plus recommandé pour éviter les hyperphosphorémies et que d'autres traitements sans sels d'aluminium existent. Chez les professionnels ce risque d'encéphalopathie est plus faible et s'il existe, l'exposition à l'aluminium n'en n'est pas forcément entièrement responsable. En revanche, pour la population générale, aucun cas d'encéphalopathie n'a été rapporté et l'on peut donc considérer le risque de développer cette pathologie comme improbable.

4.2.1.2. Troubles psychomoteurs

Des troubles psychomoteurs ont également été mis en évidence chez les professionnels de l'aluminium, les dialysés et les nouveau-nés prématurés ayant reçu une nutrition parentérale prolongée (avec une concentration en aluminium importante).

C'est en milieu professionnel que les troubles les plus importants ont été retrouvés. Il va s'agir très souvent de troubles de l'humeur, associés à une fatigue et à une irritabilité. Parfois, on observe aussi une atteinte de la motricité, de l'organisation visio-spatiale et de la mémoire. Il a également été rapporté de faibles modifications de l'EEG. On ne sait pas si ces modifications sont réversibles, mais par contre, les profils observés pouvaient rappeler ceux rencontrés chez les patients dialysés atteints d'encéphalopathie. Là aussi, il n'a pas été mis en évidence un profil d'EEG spécifique à l'atteinte [1] [53].

La plupart des études publiées dans la littérature mettent en évidence le lien entre le niveau d'exposition et les scores obtenus aux tests cognitifs. Par exemple, une étude de grande envergure publiée en 1990 par Rifat et ses collaborateurs a examiné les résultats obtenus à trois tests cognitifs chez environ 250 professionnels soumis à une exposition à l'aluminium comprise entre 6 mois et 36 ans. Les trois test cognitifs utilisés dans cette étude sont le Mini-Mental State Examination (MMSE) pour la mémoire et les capacités cognitives, le Raven's Coloured Progressive Matrices test (CPM) pour la logique et le Symbol Digit

Modalities Test (SDMT) pour l'organisation visuo-spatiale. Les résultats obtenus prouvent qu'il y a une relation entre le nombre d'années d'exposition et les troubles psychomoteurs observés [54]. On peut également citer une autre étude réalisée par Riihimäki et ses collaborateurs en 2000. Les auteurs de cette étude ont essayé de voir s'il y avait une corrélation entre les concentrations urinaires et plasmatiques en aluminium et l'obtention de mauvais résultats aux tests cognitifs. Et pour eux, les effets psychomoteurs imputables à l'aluminium sont négligeables à partir d'une concentration de 4 à 6 $\mu\text{mol/L}$ (soit 108 à 162 $\mu\text{g/L}$) dans les urines et de 0,25 à 0,35 $\mu\text{mol/L}$ (soit 7 à 9 $\mu\text{g/L}$) dans le sérum. Il faut signaler que cette étude a été réalisée sur seulement 65 travailleurs. De ce fait, il apparaît difficile de généraliser les résultats obtenus [53].

Chez les patients dialysés, des troubles moins importants que l'encéphalopathie ont été observés. En effet, des tests psychomoteurs comme notamment le DSST (Digit Symbol Substitution Test, dont le fonctionnement est détaillé en Annexe 8, et qui est le test le plus souvent utilisé car il est très sensible quand il existe une lésion cérébrale) ont mis en évidence une diminution de l'attention, de la coordination motrice et de la mémoire immédiate [2].

En 1989, Altmann et ses collaborateurs ont comparé les résultats obtenus par des patients dialysés et des témoins sains à plusieurs types de tests. Ces deux groupes ont subi un DSST, des tests visuels (visual spatial ability test, visual perceptual analysis, verbal recognition memory et visual spatial recognition memory) puis enfin le test PEV (Potentiels Evoqués Visuels, qui consiste à demander à un sujet d'appuyer sur un bouton quand il voit un flash lumineux afin de connaître la vitesse de conduction nerveuse). Avec ces tests, il apparaît clairement que les patients dialysés ont une vitesse de réponse aux tests bien plus lente que les autres sujets. Cependant, il a été observé que parmi le groupe des 27 patients dialysés, il n'y avait pas de lien entre la vitesse de réponse à tous les tests (sauf le PEV) et l'apport en aluminium.

La concentration sérique moyenne d'aluminium retrouvée chez les dialysés dans cette étude était de $59 \pm 9 \mu\text{g/L}$. Suite à cette observation, la valeur de 50 à 60 $\mu\text{g/L}$ est devenue dans la littérature la concentration sérique de référence à partir de laquelle des effets neurologiques et psychomoteurs peuvent survenir chez des patients dialysés. Mais les conclusions tirées de cette étude peuvent être remises en question. Tout d'abord, avec un échantillon aussi faible de sujets, il paraît difficile de généraliser cette étude. Ensuite, il semble aussi difficile d'imputer à l'aluminium l'origine des troubles observés chez les sujets dialysés car ces derniers, contrairement aux sujets témoins, sont tous porteurs d'une

pathologie chronique lourde qui peut aussi contribuer aux problèmes psychomoteurs. Il est donc probable que l'état physiopathologique des dialysés contribue à l'écart constaté entre les résultats obtenus par les sujets témoins et les dialysés. De plus, l'absence de corrélation stricte entre l'exposition et les scores obtenus aux tests ne permet pas de conclure à un effet-dose de l'aluminium, qui est pourtant la conclusion de cette étude puisque les valeurs de 50 à 60 µg/L font encore référence aujourd'hui pour la survenue des effets neurologiques chez les patients dialysés [2] [55].

Une autre étude publiée en 1992 par Bolla et ses collaborateurs, avait montré l'existence d'une relation entre la charge en aluminium des patients dialysés et la diminution de leurs scores aux tests psychomoteurs. Dans cette étude, c'est bien la charge totale du corps en aluminium qui a été étudiée car les auteurs ont dosé l'aluminium sérique deux jours après avoir administré aux sujets du DESFERAL[®], qui comme on l'a déjà vu, est un chélateur de l'aluminium qui va permettre de relarguer dans le sang l'aluminium contenu dans les tissus. Cette technique est plus performante qu'un simple dosage sérique (comme ce qui a été fait dans l'étude que l'on a vu précédemment) et va donc donner une meilleure estimation de l'exposition chronique à l'aluminium. Les sujets de cette étude ont subi une série de 30 tests cognitifs qui ont exploré des paramètres aussi larges que l'intelligence, l'orientation, le langage, les fonctions "frontales", la dépression ou la mémoire visuelle et verbale. Il est apparu au cours de cette étude qu'il y avait une relation entre la diminution des capacités cognitives et la charge en l'aluminium de l'organisme. Mais cette relation a été constatée que dans les domaines de la mémoire visuelle, de l'attention, des fonctions frontales, de la dépression et la concentration. Il convient de signaler que les sujets dialysés qui avaient les scores les plus bas sur l'échelle de dépression étaient ceux qui avait le vocabulaire le plus pauvre. Les concentrations sériques moyennes retrouvées chez les 36 sujets analysés au cours de cette étude étaient de 42 ± 40 µg/L avant injection de DESFERAL[®] et de 170 ± 167 µg/L après injection [2] [56].

Si les résultats de la première étude chez les patients dialysés étaient peu pertinents, ceux de la seconde étude permettent de conclure que l'aluminium pourrait bien entraîner des troubles psychomoteurs chez les dialysés et qu'il existerait même une relation dose-effet mais qui pour l'instant reste à déterminer plus précisément.

Pour la population générale, il n'y a aujourd'hui aucune publication qui fait un lien entre aluminium par voie orale et troubles psychomoteurs. Seules quelques études relatives à l'accident de Camelford (que l'on a déjà vu dans la partie sur la toxicité aiguë de l'aluminium) ont observé chez certains sujets des troubles de la concentration et de la mémoire [1]. Parmi

ces études ont peut citer celle d'Altmann et ses collaborateurs, qui a été réalisée 3 ans après l'accident chez 55 sujets se plaignant de troubles neurologiques. Ils ont trouvé que chez 42 de ces sujets, des résultats plus faibles aux tests psychomoteurs [57]. Même si l'on ne peut pas nier qu'il y a bien des troubles de ces fonctions chez ces sujets, on ne peut pas avec certitude imputer à l'aluminium d'être à l'origine de ces troubles psychomoteurs. Ceci est d'autant plus justifié que le nombre de personnes atteintes est très faible (on l'estime à 400), surtout si on le compare au nombre de personnes (plus de 20000) qui ont été exposées lors de cet accident. De plus il me semble qu'il aurait été pertinent de faire une autre étude quelques années plus tard afin de suivre l'évolution de ces troubles psychomoteurs.

Concernant les nouveau-nés prématurés, il a été mis en évidence que l'aluminium contenu dans les solutés de nutrition parentérale pouvaient avoir un impact sur leur développement psychomoteur. Cela ne concernerait que les prématurés ayant reçu une nutrition parentérale prolongée (c'est-à-dire pendant plus de 10 jours) et avec une concentration en aluminium importante. Une étude réalisée en 1997 par Bishop et ses collaborateurs a évalué le développement mental à l'âge de 18 mois de prématurés remplissant ces conditions et l'a comparé à la moyenne obtenue pour les enfants du même âge n'ayant pas reçu de nutrition parentérale. Il s'avère que chez le groupe des prématurés, on a constaté une légère diminution du score obtenu à l'index de Bayley. Mais par contre, on ne sait pas si un faible score obtenu à ce test entraîne obligatoirement des troubles psychomoteurs à l'âge adulte [2] [58]. Cette étude est aussi allée plus loin car elle a essayé de déterminer la quantité d'aluminium à partir de laquelle une nutrition parentérale peut provoquer des troubles psychomoteurs. Pour cela, les auteurs ont partagé les nouveau-nés prématurés en deux groupes. L'un recevant un soluté de nutrition parentérale riche en aluminium (exposant à 45 µg/kg de poids corporel/jour), et l'autre recevant un soluté beaucoup moins concentré (exposant à 4-5 µg/kg de poids corporel/jour). Là aussi, les auteurs de cette étude ont constaté que par rapport aux prématurés ayant reçu le soluté le moins concentré, ceux qui avaient reçu le plus concentré avaient en moyenne un résultat diminué d'un point par jour de nutrition au test de développement mental [42] [58].

On peut donc conclure que même si dans certains cas l'imputabilité de l'aluminium peut être remise en question, la présence de troubles psychomoteurs potentiellement sévères semble avérée chez les professionnels. Chez les patients dialysés, il y a également un risque mais les troubles retrouvés semblent moins importants que ceux observés dans les cas d'encéphalopathie. Pour la population générale, même si peu d'études ont été

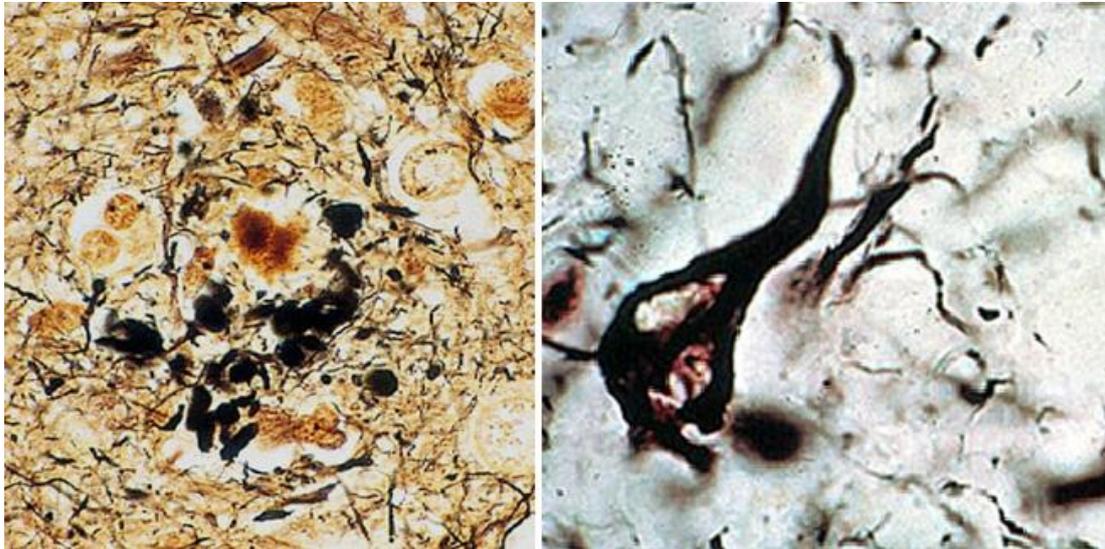
réalisées, il semble que l'exposition "classique" d'un individu à l'aluminium par voie orale ne puisse pas, ou alors très difficilement, conduire à l'apparition de troubles psychomoteurs. Par contre, chez les prématurés ayant reçu une nutrition parentérale prolongée, il apparaît clairement qu'il y a bien un lien dose-effet entre aluminium et retard de développement mental et moteur. Mais l'impact de ce retard chez ces prématurés arrivés à l'âge adulte n'a malheureusement pas été déterminé.

4.2.1.3. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative qui concerne environ 900000 personnes en France. Bien que son étiologie soit probablement multifactorielle (facteurs environnementaux et existence de prédispositions génétiques), l'âge constitue le facteur de risque le plus important. En effet, si l'incidence de cette pathologie est de 2 à 4% chez les personnes âgées de 65 ans, elle augmente à 15% chez les plus de 80 ans. Cette maladie se manifeste par des troubles progressifs et irréversibles de la mémoire, des fonctions exécutives et de l'orientation dans le temps et dans l'espace. Le développement de cette maladie peut conduire à une apraxie, une aphasie (difficulté à parler) ainsi qu'à divers troubles du comportement, de l'humeur (anxiété, irritabilité et dépression) et du sommeil (insomnie). Tous ces troubles peuvent entraîner pour le patient une sévère perte d'autonomie dans la vie de tous les jours. La vitesse d'évolution est lente mais très variable d'un individu à un autre [35] [59].

Dans cette pathologie, on rencontre deux phénomènes qui sans être spécifiques, sont indispensables au diagnostic : la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et la formation de plaques amyloïdes (ou plaques séniles). Ces deux phénomènes sont illustrés sur la Figure 18. Les plaques amyloïdes sont des lésions sphériques extracellulaires qui se forment progressivement au cours de la vie et qui sont constituées de peptides β -amyloïdes (β -A) qui dérivent d'une protéine précurseur : l'APP (Amyloid Precursor Protein). Il faut noter que pour constituer ces plaques séniles, les peptides β -A doivent être conformés en "feuillet β plissé". La dégénérescence neurofibrillaire est à l'opposé une lésion intracellulaire car elle correspond à la formation de fibrilles dans les corps cellulaires des neurones. Ces fibrilles sont constituées de paires de filaments hélicoïdaux ou PHF (Paired Helical Filaments). La protéine Tau, qui d'ordinaire permet la polymérisation et la stabilisation des microtubules constituant le squelette neuronal, va dans la maladie d'Alzheimer, être hyperphosphorylée. Selon l'hypothèse de la "cascade amyloïde", c'est l'accumulation de peptides β -A qui serait à l'origine de cette hyperphosphorylation. Cette dernière va empêcher la bonne stabilisation

des microtubules et former les PHF. Le potentiel d'action ne pourra plus se déplacer le long de la membrane du neurone et la conduction nerveuse sera perturbée. Au début de la pathologie, les deux types de lésions vont être retrouvées dans l'hippocampe, mais au fur et à mesure de l'évolution, elles vont se propager vers le néocortex (qui est la zone du cerveau où se regroupent toutes les aires atteintes dans cette pathologie) [35] [59] [60].



Plaques amyloïdes (coloration brune)

Dégénérescence neurofibrillaire

Figure 18 : Les deux types de lésions retrouvées dans la maladie d'Alzheimer [60]

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur plusieurs types d'examens. Généralement on considère qu'un patient est atteint de cette maladie si en présence des troubles cognitifs et psychomoteurs, les tests cognitifs et comportementaux, les examens neuroradiologiques (comme une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ou un PET Scan (Positron Emission Tomography ou Tomographie par Emission de Positons en français)), les examens neurophysiologiques (comme un EEG ou un PEV) se sont révélés positifs. Cependant, seul l'examen anatomique du cerveau peut permettre de diagnostiquer avec certitude la maladie d'Alzheimer. Ce diagnostic ne peut donc se faire qu'après le décès du patient [35].

D'un point de vue historique, l'hypothèse selon laquelle il existe un lien entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer remonte aux années 70. En effet, c'est en 1976 que pour la première fois, Crapper et son équipe ont découvert, au cours d'une observation histologique du cerveau de sujets atteints de cette pathologie, de l'aluminium dans les plaques séniles et les amas neurofibrillaires [2]. Ensuite, c'est au milieu des années 80 que

se lance le débat sur le rôle de l'aluminium dans les démences et la maladie d'Alzheimer. Pour suggérer ce rôle, beaucoup de scientifiques se sont intéressés à l'aluminium apporté par l'eau. Ceci peut paraître paradoxal car comme on l'a vu précédemment, l'apport hydrique d'aluminium ne constitue qu'une faible proportion de l'apport quotidien total d'aluminium (surtout comparé aux aliments, aux médicaments antiacides ou aux antitranspirants). Mais c'est sans doute la facilité d'obtention des valeurs de concentration de l'aluminium dans l'eau qui a orienté les scientifiques à étudier cette source d'exposition plutôt qu'une autre [2].

➤ Maladie d'Alzheimer et exposition hydrique

Il existe de très nombreuses études qui s'intéressent au lien éventuel entre l'aluminium contenu dans l'eau du robinet et la maladie d'Alzheimer. Ces études, qui reposent sur des méthodologies différentes (cohorte, cas-témoins, transversale..), n'ont pas toujours pu mettre en évidence cette relation (soit par la présence de biais, soit par le manque de concordance des résultats obtenus).

Parmi celles qui ont réussi à mettre en évidence ce lien, on peut citer quatre études dont la méthodologie semble être la moins critiquable. L'une française réalisée par Rondeau en 2000 et l'autre canadienne réalisée par Mc Lachlan 1996. Ces deux études arrivent au même constat : pour une concentration dans l'eau supérieure à 100 µg/L (soit deux fois moins que la valeur maximale réglementaire pour l'eau de distribution), le risque de développer la maladie d'Alzheimer est en moyenne multiplié par 2 (par 1,5 à 2,6 dans l'étude de Rondeau et par 2,2 dans l'étude de Mc Lachlan). En dessous de cette concentration aucun risque n'est détecté [35] [61]. Il faut préciser que cette limite de toxicité est purement théorique et n'a pas été choisie en fonction des observations. De plus, aucun rapport entre le risque et la dose d'aluminium absorbé n'a été mis en évidence dans ces études. Cela aurait pourtant pu être un argument en faveur du rôle de l'aluminium.

Une autre étude réalisée en 2000 par Gautier et ses collaborateurs est actuellement la seule à s'être intéressée aux différentes formes d'aluminium. Le risque a donc été étudié pour l'aluminium monomérique, c'est-à-dire l'aluminium réellement absorbé. Le résultat obtenu est du même ordre de grandeur que les deux précédentes études mais les auteurs concluent que les caractères physico-chimiques (notamment pH et conductivité) et la composition (présence d'autres éléments comme la silice, le calcium, le sodium ou le manganèse) de l'eau sont des éléments essentiels pour la détermination du risque [62]. Si l'on ajoute à cette notion la très forte mobilité d'un même individu au cours de sa vie (de nos

jours il est rare de rester toute sa vie au même endroit), cela montre à quel point il peut être compliqué de déterminer l'historique de la quantité d'aluminium hydrique absorbée par un individu au cours de sa vie et donc de déterminer l'impact de cet élément dans la maladie d'Alzheimer [2].

L'étude PAQUID est une large cohorte française (réalisée entre 1989 et 1990 sur près de 4000 personnes âgées de plus de 65 ans) où les sujets vivaient à leur domicile et où leur histoire résidentielle était très stable. Les résultats montrent qu'à partir d'une concentration de 3,5 µg/L il y a un risque de moins bonnes performances cognitives. Mais cette étude complète ce résultat en soulignant qu'un pH et une concentration en silice faibles sont deux conditions nécessaires pour associer à une forte teneur en aluminium une augmentation du risque de déficit cognitif [35].

Au final, les problèmes méthodologiques rencontrés pour connaître l'exposition chronique d'un individu à l'aluminium hydrique sont très nombreux. Le principal problème réside dans la difficulté à déterminer quelle est la quantité d'aluminium réellement absorbée par un sujet. Cette difficulté est à la fois valable pour l'aluminium absorbé à un temps t (qui dépend de nombreux facteurs comme le pH et la concentration en silice) mais aussi pour l'aluminium absorbé dans le passé du sujet (afin d'établir un historique résidentiel et calculer une dose cumulée au cours de la vie). De plus l'ensemble des résultats obtenus dans ces études reposent sur une double hypothèse. La première est que l'aluminium hydrique, une fois absorbé, aurait un comportement différent de l'aluminium provenant des autres sources en se distribuant préférentiellement vers le cerveau et en ayant une action neurologique supérieure. La seconde hypothèse est qu'il existerait une corrélation directe entre l'apport en aluminium hydrique et l'apport total par les autres sources. Il serait donc ainsi possible de déterminer un seuil d'apport total à partir duquel il existerait un risque de développer la maladie d'Alzheimer. Mais avec ce que l'on a vu dans les précédentes parties, on peut dire que ces deux hypothèses sont totalement erronées et qu'elles remettent plus qu'en doute l'intérêt d'essayer de trouver un lien entre l'aluminium hydrique et la maladie d'Alzheimer. Maintenant, si l'on s'intéresse uniquement au risque que peut apporter l'aluminium hydrique dans le développement de la maladie d'Alzheimer, on est forcé de constater qu'aucun lien dose-effet n'a été démontré. De plus la proposition selon laquelle au dessus d'une concentration de 100 µg/L, le risque serait multiplié par deux semble trop hasardeuse et quantitativement très faible (surtout au vu de la valeur maximale réglementaire dans l'eau de distribution). Mais si l'on se base sur ce seuil, l'aluminium présent dans l'eau du robinet pourrait être considéré comme un facteur majeur de développement de la maladie d'Alzheimer et donc deviendrait un problème sanitaire important. Cependant, avec tous les

problèmes évoqués précédemment, il semble plus raisonnable de conclure qu'il n'existe qu'un faible lien entre l'aluminium hydrique et la maladie d'Alzheimer.

➤ Maladie d'Alzheimer et exposition alimentaire

Pour la plupart des individus, l'aluminium provenant de l'alimentation constitue une part importante de l'aluminium absorbé quotidiennement. Mais jusqu'à présent, il y a très peu d'études qui se sont intéressées au lien qu'il pouvait y avoir avec la maladie d'Alzheimer. Celle de Rogers en 1999 a essayé de montrer ce lien avec une enquête cas-témoins contenant un groupe de 23 témoins et un groupe de 23 patients atteints de cette pathologie. Les sujets, qui provenaient du même centre de gériatrie, ont subi avec l'aide de leurs proches un questionnaire sur leurs habitudes alimentaires des cinq dernières années avant le diagnostic de leur pathologie ou leur entrée dans le service. Pour estimer au mieux la quantité d'aluminium ingérée par chaque patient, les auteurs se sont basés sur les aliments que l'on sait riches en aluminium (comme par exemple le thé, les biscuits, les graines oléagineuses et le chocolat...) ou encore ceux qui contiennent des additifs à base d'aluminium. Même les aliments qui sont conditionnés dans des récipients en aluminium ou encore ceux qui contiennent des additifs à base d'aluminium ont été pris en compte. Malgré le sérieux de cette étude, les résultats ont été décevants car même si l'on observe une plus forte consommation d'aliments riches en additifs à base aluminium chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer que chez les témoins, il n'a pas été retrouvé un excès de risque stable pour tous les aliments. En effet, cet excès de risque est stable uniquement pour le groupe des pâtisseries (et particulièrement crêpes, gaufres, biscuits et muffins). Les odds ratios (qui ici vont désigner le rapport de chance de développer la pathologie en mangeant un aliment en particulier) vont être compris entre 0,7 et 77,7 selon les aliments [35] [63].

On peut s'interroger sur la portée de ces résultats pour plusieurs raisons. La première est que l'étude ne concerne qu'un nombre faible de sujets. La deuxième est que l'on sait très bien que le recueil de l'exposition basé sur un interrogatoire rétrospectif (surtout avec des tierces personnes aidant des sujets ayant des troubles de mémoires, comme c'est le cas ici) n'est pas très fiable [2].

Plusieurs autres études ont essayé de mettre en évidence un lien entre la consommation de thé (qui est l'un des aliments les plus riche en aluminium) et la maladie d'Alzheimer. Il s'avère que ces études montrent que la proportion de sujets ayant consommé

régulièrement du thé est plus importante chez les cas que chez les témoins (odds ratio de 1,4). Mais là aussi, cette différence n'est pas toujours significative [2].

En conclusion, au vu à la fois du faible nombre d'études et des différences qui ne sont pas toujours significatives entre les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et les témoins, il apparaît difficile d'établir un lien certain entre l'aluminium alimentaire et cette pathologie.

➤ Maladie d'Alzheimer et exposition médicamenteuse et cosmétique

Les médicaments antiacides, au vu de l'importante quantité d'aluminium qu'ils contiennent et de la posologie à laquelle ils sont employés, peuvent être un important vecteur d'aluminium pour des personnes qui les utilisent de manière chronique. Même si comme on l'a déjà vu, les quantités absorbées sont faibles par rapport aux quantités ingérées (les sels d'aluminium employés dans les antiacides traversent peu la barrière gastro-intestinale), il semble tout de même intéressant de chercher si ces médicaments peuvent être considérés comme des facteurs de risque dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. Deux études de mortalité (où le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est vérifiée anatomiquement après le décès) ont été réalisées chez des patients ayant consommé au long cours des médicaments antiacides. Ces deux études (Colin-Jones en 1989 et Flaten en 1991) n'ont pas pu déterminer que cette consommation entraînait un excès de risque. Deux autres études cas-témoins réalisées par Graves et Broe en 1990 sont arrivées au même résultat [2].

De la même manière, les produits cosmétiques et notamment les antitranspirants peuvent également apporter d'importantes quantités d'aluminium (surtout sur une peau lésée). Les études menées sur ces produits ne mettent pas en évidence une liaison avec la maladie d'Alzheimer. Seule l'étude réalisée par Graves en 1990 obtient un résultat positif. Contrairement aux autres, cette étude avait une approche quantitative en prenant en compte la dose appliquée et le nombre d'années d'utilisation du produit. La conclusion de cette étude est que l'augmentation du facteur de risque est en moyenne de 1,6 et que ce risque augmente avec la durée d'utilisation [2]. Mais cette étude montre quelques faiblesses pour plusieurs raisons. La première est que le recueil des informations ne peut pas être considéré comme totalement fiable car il a été fait chez des patients qui de par leur pathologie possèdent des troubles cognitifs. La seconde raison est que cette étude néglige à la fois le fait que les quantités d'aluminium sont variables selon l'antitranspirant et qu'il existe des variations individuelles du passage transdermique de l'aluminium.

Au final, même si une fois de plus des problèmes méthodologiques ont été signalés dans la plupart des études réalisées, on peut conclure qu'il n'a pas été clairement démontré une augmentation de risque de développer la maladie d'Alzheimer lors de l'utilisation, même prolongée, d'antitranspirants et de médicaments antiacides à base d'aluminium.

➤ Maladie d'Alzheimer et indicateurs biologiques

Au vu de la difficulté d'établir une relation significative entre l'aluminium provenant de différents sources et la maladie d'Alzheimer, certains scientifiques se sont intéressés directement aux teneurs de ce métal dans les matrices biologiques et on essayé de voir si elles pouvaient avoir un lien avec la pathologie. Ainsi il a été étudié chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et chez des témoins la teneur en aluminium dans le sang, les urines, le liquide céphalorachidien mais également dans les os et le cerveau.

L'aluminium intracérébral a été dosé dans des études cas-témoins de type histopathologique depuis plus de 20 ans. Mais les résultats obtenus sont plus que contradictoires. Cela peut s'expliquer par la difficulté à doser correctement l'aluminium présent dans le cerveau. En effet, beaucoup de contaminations exogènes sont possibles lors de la coloration, la fixation ou même lors de la manipulation des échantillons (même le talc présent sur les gants peut contenir des traces d'aluminium). De plus, comme on l'a déjà vu, la répartition de l'aluminium dans le cerveau n'est pas uniforme (les quantités les plus importantes sont retrouvées dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet). Il peut donc n'y avoir que certaines régions du cerveau touchées, et même dans ces régions la répartition de l'aluminium n'est pas homogène car seul quelques localisations peuvent être affectées (on appelle cela les "hot-spots"). Depuis ce constat, les scientifiques se sont mis à utiliser des techniques analytiques par microsondes de type LAMMA (Laser Microprobe Mass Analyzer ou microsonde laser par spectrométrie de masse). Mais ces techniques sophistiquées n'ont malheureusement pas permis de mettre fin au débat car ci certaines études (Xu et Good en 1992, puis Perl en 2001) ont rapporté des niveaux plus élevés d'aluminium dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, d'autres (Bjertness en 1996 et Makjanic en 1998) on fait le constat inverse [35].

D'autres publications (comme celle de Good en 1992 et Bourras en 1997) ont mis en évidence des concentrations plus importantes d'aluminium dans les DNF que dans les plaques séniles. Il est d'ailleurs aujourd'hui admis par l'ensemble de la communauté

scientifique que l'aluminium s'accumule de manière préférentielle dans les DNF chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Il a même été avancé que l'aluminium et le fer sont des éléments qui peuvent contribuer à la formation de ces DNF. Ces éléments seraient capables de se lier sélectivement à la paire filament hélicoïdal/protéine Tau (qui comme on l'a déjà vu, sont les composants majeurs des DNF) et même d'induire son agrégation et de retarder sa protéolyse.

Il y a également une hypothèse selon laquelle l'aluminium et le fer agiraient sur d'autres sites (comme des protéines de transport et de stockage) et donc permettraient une dérégulation des systèmes de transport de l'aluminium dans le cerveau. Ce phénomène serait responsable de diverses pathologies neurologiques et notamment la maladie d'Alzheimer.

Ces dernières années, on pense que le rôle des DNF dans cette pathologie a été surestimé. En effet, il a été retrouvé chez certains patient qui présentaient tous les signes évocateurs de la maladie d'Alzheimer, un nombre important de plaques séniles, et très peu de DNF. De plus, comme personne n'a mis en évidence la présence d'aluminium dans tous les neurones atteints de DNF, certains auteurs pensent qu'il est fort probable que l'accumulation d'aluminium dans ces DNF soit en fait que secondaire à leur apparition. L'accumulation de l'aluminium ne serait en fait qu'un élément accélérateur de la formation des dégénérescences [2] [35].

Au final, avec le dosage de l'aluminium intracérébral, il semble aujourd'hui difficile d'évaluer le rôle précis de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer. Il semblerait cependant que l'accumulation d'aluminium dans les DNF ne serait que secondaire à leur apparition. Dans ce cas-là, on ne peut dire que l'aluminium à lui seul ne permet pas l'apparition de la maladie d'Alzheimer. De plus, l'absence d'observation de DNF dans les neurones de patients dialysés ayant développé une encéphalopathie liée à l'aluminium ne fait que renforcer le doute sur le rôle des DNF dans la maladie d'Alzheimer (qui en fait pourrait être plus lié aux plaques séniles).

Il peut être intéressant de doser l'aluminium présent au niveau du LCR car il peut être une voie d'entrée (par l'intermédiaire du plexus choroïde) de cet élément dans le cerveau. Parmi les études les plus récentes, on peut citer celles de Kapaki en 1992 et celle de Pallier en 1995. Ces deux études arrivent à la même conclusion : par rapport aux témoins, il n'a pas été observé d'augmentation des concentrations en aluminium dans le LCR chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Bien que les effectifs de ces études cas-témoins soient faibles (avec 2 groupes de 40 sujets chacun, l'étude de Kapaki est celle qui regroupe l'effectif

le plus grand) et que l'âge (qui est pourtant un facteur d'accumulation d'aluminium à cause de la diminution de l'élimination rénale) n'a pas été pris en compte, on peut quand même dire que ces études sont méthodologiquement correctes. On peut donc affirmer que s'il existe une augmentation de la concentration d'aluminium dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, cela ne se reflète pas au niveau du LCR [2] [35].

Comme on l'a déjà vu, l'aluminium présent dans le sang n'est pas un bon indicateur pour déterminer une exposition chronique (il traduit plus une exposition récente). Les études les plus récentes, et notamment celles de Zapatero en 1995, Roberts en 1998 et Moore en 1999, montrent un taux 2 à 3 fois plus élevé d'aluminium chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez les témoins. Comme pour le LCR, on retrouve dans ces études un faible effectif de sujet et une négligence de l'âge (celui des témoins été moins élevé que celui des cas). Il convient de préciser que Roberts met également en évidence que les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer possèdent une plus forte absorption digestive de l'aluminium que les sujets sains. Pour lui, l'accumulation d'aluminium ne serait pas un facteur de déclenchement de cette maladie mais plutôt une conséquence de cette dernière. Au vu de tous ces éléments, il paraît une fois de plus compliqué d'associer aluminium sérique et maladie d'Alzheimer [2] [35].

Le dosage de l'aluminium urinaire peut être quant à lui le reflet d'une exposition chronique chez les sujets avec une fonction rénale normale. Par conséquent, il pourrait être un bon indicateur de la maladie d'Alzheimer. Mais les trois études les plus récentes sont contradictoires. En effet, si celles de Wettsein en 1991 et Pailler en 1995, montrent qu'il n'y a pas de lien entre maladie d'Alzheimer et aluminurie, celle de Roberts en 1998 montre le contraire. Comme il existe des biais méthodologiques dans chacune de ces études, on ne peut pas affirmer qu'il peut y avoir un lien entre l'aluminium urinaire et la maladie d'Alzheimer [2] [35].

L'aluminium présent dans les os témoigne de la charge de ce métal dans l'organisme lors d'une exposition chronique (il est très intéressant chez les dialysés). Il existe également trois études (O'Mahony en 1995, Bjertness en 1996 et Mjobërg en 1997) qui ont dosé l'aluminium osseux chez des témoins sains et chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Comme pour l'aluminium urinaire, on observe des résultats contradictoires. En effet, seul Mjobërg montre une accumulation accrue d'aluminium dans les os des patients

atteints de la maladie d'Alzheimer. Face à ces résultats et au nombre peu élevé d'études, il est une fois de plus impossible d'associer l'aluminium osseux et la maladie d'Alzheimer [2] [35].

En conclusion, même si l'on ne peut pas nier les résultats obtenus avec les dosages intracérébraux, il semble compliqué de déterminer quel est l'indicateur biologique le plus adéquat pour étudier si l'exposition chronique à l'aluminium est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. De plus, il est possible qu'une élévation des concentrations en aluminium dans ces milieux biologiques ne soit pas la cause mais plutôt la conséquence de cette pathologie. Au final, on peut dire que les indicateurs biologiques ne font pas progresser les recherches sur le rôle éventuel de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer.

➤ Maladie d'Alzheimer et populations surexposées

Comme on l'a déjà vu, il existe deux types de population surexposées à l'aluminium : les dialysés et les travailleurs professionnels de l'aluminium.

Chez les professionnels, on peut citer trois études qui se sont intéressées au lien entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. La première étude est française et a été réalisée par Moulin et ses collaborateurs en 2000. Ils ont analysé plus de 2100 sujets travaillant depuis plus d'un an dans une usine d'aluminium. Il a été constaté un excès de risque de décès liés à des pathologies neurodégénératives chez ces travailleurs par rapport à la population normale. Mais cet excès de risque n'était pas significatif. De plus, comme dans toutes les enquêtes de mortalité, il est possible qu'il y ait de mauvais diagnostics dans les causes de décès (certificats de décès de mauvaise qualité). Deux autres études cas-témoins réalisées par Salib en 1996 et Graves en 1998 n'ont pas non plus mis en évidence un excès de risque de maladie d'Alzheimer chez les professionnels [2].

Les études menées chez la population dialysée sont peu nombreuses mais amènent à des résultats intéressants. Tout d'abord, la présence de DNF dans le cerveau des dialysés décédés est très rare. Ensuite, la présence de plaques séniles et d'altérations de la protéine Tau ont été mis en évidence (y compris chez des sujets jeunes de moins de 60 ans). Cependant, il n'a pas été retrouvé de lien entre ces anomalies et les concentrations en

aluminium dans l'organisme. Face à ce constat, on pourrait dire qu'il n'y a pas de relation directe entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. Surtout que comme on l'a déjà vu, Hamdy a montré dans son étude de 1990 qu'il n'y avait pas de lésions de type Alzheimer chez les patients dialysés décédés d'encéphalopathie liée à l'aluminium [2].

En conclusion, l'aluminium ne serait pas un facteur de risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les populations dialysées et professionnelles qui sont pourtant surexposées à cet élément. Les études réalisées chez les dialysés sont même en faveur d'une absence de relation entre l'aluminium et cette pathologie.

Au final, avec des résultats aussi contradictoires, on ne peut pas avec certitude exclure l'aluminium des nombreux facteurs de risques potentiels de la maladie d'Alzheimer. Et ceci même si l'on ne peut pas non plus écarter l'hypothèse selon laquelle l'accumulation de ce métal serait uniquement un phénomène secondaire à cette pathologie. Cependant, il est certain que l'aluminium n'est pas facteur de risque majeur de la maladie d'Alzheimer. En effet, à lui seul il ne pourrait pas initier le développement de cette pathologie qui dépend déjà de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. Autrement dit, au vu des connaissances actuelles et par mesure de précaution, on peut considérer l'exposition chronique à l'aluminium comme un facteur de risque uniquement chez des patients où la maladie d'Alzheimer est déjà ou va se déclarer.

4.2.2. Effets immunitaires et allergiques

4.2.2.1. Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP), est une pathologie chronique évolutive d'origine auto-immune. Elle fait intervenir les lymphocytes T helpers, qui vont libérer des cytokines pro-inflammatoires dans le système nerveux central (SNC). Cela va engendrer une destruction de la gaine de myéline présente sur les neurones (la conduction nerveuse va alors être altérée), des oligodendrocytes (cellules produisant la myéline), puis de l'axone des cellules nerveuses. Au final, cela conduit à des troubles neurologiques importants car ce processus peut toucher les voies visuelles et auditives, les voies sensitives, pyramidales et cérébelleuses. Il existe trois formes différentes de SEP. La forme récurrente-rémittente, qui

est la plus fréquente et qui se caractérise par des poussées qui régressent de manière plus ou moins complète. Ensuite, la moitié des patients évoluent en une dizaine d'années vers une forme dite secondairement progressive (la progression de la pathologie est alors plus ou moins rapide, avec parfois des poussées). La troisième forme (qui ne concerne que 15% des patients), est dite progressive primaire car elle se caractérise par une évolution rapide et irréversible [25].

D'un point de vue épidémiologique, on estime qu'il y a en France entre 70000 et 90000 patients qui sont atteints de cette pathologie. Elle représente d'ailleurs la première cause de handicap (non traumatique) du sujet jeune car elle débute la plupart du temps entre 20 et 40 ans [25].

Tout comme la maladie d'Alzheimer, la SEP présente une étiologie multifactorielle. Le déclenchement de cette pathologie serait dû à des facteurs génétiques, environnementaux (notamment le stress et le tabac) et infectieux [64]. Le lien entre l'aluminium et la SEP a été suggéré la première fois en 2004 dans une étude menée par Hernan. Selon lui, l'aluminium présent dans les vaccins contre l'hépatite B serait responsable de l'apparition des SEP "post-vaccinales" observées quelques années après la vaccination. D'après ses observations, le risque de développer une SEP serait 3,1 fois plus élevé trois ans après la vaccination contre l'hépatite B [65].

Dans le mois qui a suivi la publication de cette étude, le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'OMS (GACVS, pour Global Advisory Committee on Vaccine Safety) a réagi. Selon ce comité, les données présentées dans cette étude sont insuffisantes pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la taille de l'échantillon qui a servi au calcul du risque relatif dans cette étude est très faible (car seulement 11 cas de SEP ont été pris en compte sur les 163 retenus initialement). De plus, les sujets choisis dans cette étude appartiennent déjà à des populations qui ont un risque élevé d'hépatite B (professionnels de santé, dialysés, voyageurs en zone d'endémie, toxicomanes et prostituées). Ces sujets ne peuvent pas être considérés comme représentatifs de la population générale. Si dans cette étude la date des premiers symptômes a été reliée à la dernière dose de vaccin administrée, il n'y a cependant aucune information sur le nombre total de doses reçues et les dates auxquelles les précédentes doses ont été administrées chez les sujets. Il est donc impossible de conclure à un effet-dose, qui aurait pourtant été un argument en faveur du rôle de l'aluminium dans la SEP. Le comité a également soulevé un problème majeur : alors que de nombreux vaccins contiennent des sels d'aluminium, aucun symptôme de SEP n'a été mis en évidence avec des vaccins autres que celui de l'hépatite B. Les études de sécurité

réalisées à travers le monde durant ces 20 dernières années sont même rassurantes. Le GACVS a conclu qu'au vu du bénéfice qu'apporte ce vaccin pour la santé publique, aucune modification du programme de vaccination contre l'hépatite B n'est aujourd'hui envisageable [66].

Quelques années après, Exley a relancé le débat puisque dans une étude réalisée en 2006, il a observé une excrétion urinaire d'aluminium très élevée chez des patients atteints de SEP. Chez certains d'entre eux, cette valeur pouvait atteindre jusqu'à 40 fois la valeur des témoins. Cette élévation est notamment observée dans la phase récurrente-rémittente de la maladie. Il faut noter qu'une élévation de l'excrétion de fer et une diminution de l'excrétion de silicium est également constatée chez ces patients [67] [68].

Si l'accumulation du fer dans le cerveau des sujets atteints de SEP a déjà été constatée dans plusieurs études, ce n'est pas le cas de l'aluminium. Cependant, Exley cite dans sa publication plusieurs études qui ont observé que chez l'animal, l'aluminium pouvait agir sur les oligodendrocytes et le métabolisme du fer. Lors d'intoxications massives à l'aluminium, une importante démyélinisation des neurones est même observée. Il a été montré dans une étude mexicaine que l'aluminium augmenterait l'activité de la MAP kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase) qui phosphoryle la protéine basique de la myéline (ou MBP pour Myelin Basic Protein), qui rentre dans la composition de la myéline [69]. Il a également été observé chez des primates soumis à une exposition chronique à l'aluminium que cet élément pourrait diminuer l'activité de la CNPase (2'3'-cyclic nucléotide phosphohydrolase) qui est une enzyme directement impliquée dans la synthèse de la myéline [70].

Bien que ces résultats montrent que chez l'animal une intoxication à l'aluminium pourrait avoir un impact sur le mécanisme qui est en cause dans la SEP, il n'existe pour l'instant aucune étude qui retranscrit ce phénomène chez l'être humain.

Au final, on ne peut qu'encourager les scientifiques à continuer les recherches car pour l'instant il n'y a pas assez d'études pour pouvoir affirmer que l'aluminium pourrait être un facteur de risque de la SEP chez l'être humain.

4.2.2.2. Myofasciite à macrophages

La myofasciite à macrophages est une pathologie qui a été découverte en 1993 par Michelle Coquet qui est neuropathologiste au CHU de Bordeaux [11]. C'est une lésion histologique d'environ 2 à 4 mm et qui se caractérise par un infiltrat inflammatoire de l'épi-, du péri- et de l'endomysium périfasciculaire (voir Figure 19). Dans cet infiltrat on va retrouver des macrophages contenant des inclusions dans lesquelles on a identifié la présence de sels d'aluminium (voir Figure 20). Le cytoplasme de ces macrophages est basophile (affinité pour les colorants basiques) et granulaire PAS+ (coloration qui met en évidence les polysaccharides). En plus des macrophages, on peut parfois retrouver des lymphocytes T de type CD8+ en plus faible quantité [38] [71].

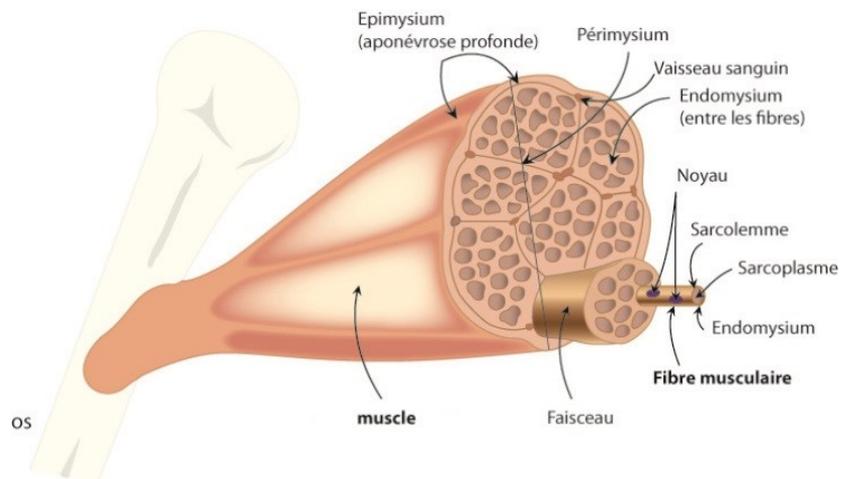


Figure 19 : Représentation schématique de la structure du muscle strié squelettique [72]



Figure 20 : Coupe histologique du muscle deltoïde montrant les fibres musculaires (fm) intactes et l'infiltration de l'endomysium (Fascia) par des macrophages (M) à inclusions [71]

Il faut également préciser que cette lésion histologique n'entraîne pas de destruction des fibres musculaires et ne contient pas de cellules géantes (qui sont pourtant typiquement retrouvées lors des réactions inflammatoires liées à des corps étrangers). Cela la distingue des autres lésions myopathiques inflammatoires et a par conséquent amené en 1998 les neurologues du GERMAD (Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires) à donner à cette lésion une identité nosologique histologique propre : la myofasciite à macrophages (ou MMF) [38].

Cette lésion est uniquement retrouvée au niveau du muscle deltoïde. Cette région de l'épaule, qui est précisément l'endroit où l'on administre les vaccins, a tout de suite fait penser que cette lésion était en quelque sorte une "signature vaccinale" [1]. Cette hypothèse est d'autant plus probable que c'est de l'hydroxyde d'aluminium (qui est le sel le plus employé dans les vaccins) qui est retrouvé dans les macrophages. De plus, les taux d'aluminium retrouvés dans l'organisme et dans le muscle qui présente cette lésion sont normaux (ce qui éloigne toute hypothèse d'intoxication). Les différentes biopsies réalisées montrent également que cette lésion microscopique n'est pas diffuse et qu'elle est bien localisée à un seul endroit dans le deltoïde (elle est alors dite " focale ") [38].

Les études menées par Gherardi et ses collaborateurs du GERMAD se sont intéressées à l'histoire vaccinale des patients présentant une MMF. Ils se sont rendus compte que la grande majorité d'entre eux ont reçu des vaccins contenant des sels d'aluminium (et notamment le vaccin contre l'hépatite B entre 1993 et 1998) quelques années avant la détection de la lésion. Un rapport réalisé en 2001 par l'InVS (en collaboration avec le GERMAD) a montré que sur les 53 sujets analysés, le délai entre la première biopsie positive et la dernière vaccination était compris entre 3 et 96 mois (36 mois en moyenne) [73] [74]. Il faut noter que les études les plus récentes estiment ce délai à 53 mois en moyenne. Dans les cas les plus extrêmes, un délai de 8 ans a été retrouvé. Ceci indique la persistance de cette signature vaccinale pendant des années après la vaccination [38].

Dans ce rapport de 2001, il a été identifié 93 cas de MMF. Mais selon la dernière étude de Gherardi et Authier de 2012, même si seulement 457 patients sont suivis par le Centre de référence sur les maladies neuromusculaires de Créteil (où travaille le Pr. Gherardi), il y aurait d'après l'association E3M (qui est l'association d'Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages), plus de 1000 cas de MMF en France [75]. Il faut cependant préciser qu'une enquête mise en place par l'ANSM en 2002 (et confiée au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) du CHU de Nancy) a révélé qu'à la date du 30 avril 2013, sur les 496

observations rapportées, seulement 379 comptes rendus anatomo-pathologiques étaient disponibles et parmi eux, on pouvait affirmer la présence d'une biopsie positive uniquement chez 267 patients [42]. Par rapport aux dizaines de millions de personnes vaccinées régulièrement en France (rappels diphtérie, tétanos et poliomyélite à l'âge adulte et campagne de vaccination contre l'hépatite B entre 1993 et 1998), ce nombre paraît extrêmement faible. A partir de ce constat, il a été formulé une hypothèse selon laquelle cette lésion histologique aurait une origine génétique et serait liée à un dysfonctionnement des macrophages chargés d'éliminer l'aluminium [38]. Cette hypothèse s'appuie sur des publications mettant en évidence un cas mère-fils de MMF et l'apparition simultanée de cette même pathologie chez deux vraies jumelles (vaccinées toutes les deux à 64 ans contre l'hépatite B). Ces deux sœurs présentent un HLA (Human Leucocyte Antigen), qui sont des antigènes à la surface des cellules qui permettent une identification par le système immunitaire) de type DRB1*01. Une étude marseillaise menée par Guis a montré que cet HLA était présent chez les deux tiers des patients atteints de MMF. Bien que cette étude présente des biais méthodologiques, l'HLA DRB1*01 est cité dans plusieurs publications comme étant un facteur favorisant la survenue de la MMF [42].

La très grande majorité des cas de MMF dans le monde proviennent de France. Il existe des études étrangères (principalement Etats-Unis, Australie et quelques pays européens) signalant quelques cas occasionnels de MMF, mais là aussi, cela paraît très faible par rapport au taux de vaccination dans le monde. Si cette particularité française peut être considérée comme un argument en faveur d'une étiologie génétique de la MMF, elle est sans doute davantage liée aux éléments suivants :

- en France, la pratique de biopsies musculaires à visée diagnostique se fait au niveau du deltoïde, alors que dans les autres pays on recommande d'éviter ce muscle car il est souvent exposé aux traumatismes
- l'augmentation des taux de dépistages suite à la polémique sur la vaccination contre l'hépatite B de millions de sujets adultes dans les années 90
- le changement de pratique vaccinale au cours de cette campagne qui recommande de ne plus utiliser la voie IM et de préférer la voie SC (sous-cutanée) car celle-ci est plus efficace et moins réactogène [42].

Le rapport "Aluminium et vaccins" publié le 11 juillet 2013 par le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) présente une analyse statistique descriptive sur 417 patients atteints de MMF. Ces derniers correspondent aux 269 cas avérés de MMF de l'enquête du CRPV du

CHU de Nancy, auxquels on a ajouté 150 cas (81 cas jugés "douteux" au cours de cette même enquête et 69 cas où même si l'on n'avait pas le compte rendu anatomopathologique, on pouvait considérer la biopsie comme positive). Cette analyse descriptive met en évidence plusieurs éléments. Tout d'abord, les patients atteints de MMF sont majoritairement des femmes (plus de 65% des cas) et plus de 69% des sujets ont été vaccinés lors de la campagne contre le virus de l'hépatite B au cours des années 90. Ensuite, l'âge moyen des patients au moment de la dernière vaccination (contenant de l'aluminium) est de 40 ans. De plus, dans ce rapport on observe que seulement 2 cas de MMF ont été rapportés chez les enfants (au total 35 cas ont été rapportés dans le monde). Ceci n'est pas en faveur de la responsabilité de l'aluminium dans la MMF car les enfants et les nourrissons correspondent aux deux catégories de population qui sont les plus exposées aux vaccins. L'analyse statistique faite dans ce rapport montre également que l'ensemble des patients décrivent la survenue des symptômes en moyenne 18 mois après leur dernière vaccination aluminique [42].

La symptomatologie présentée par les patients atteints de cette pathologie est très variée. On va le plus souvent retrouver une fatigue chronique, des myalgies et des arthralgies. Ces myalgies sont généralement diffuses et débutent au niveau des membres inférieurs. Ensuite, elles "remontent" pour atteindre les muscles paravertébraux et finissent par se généraliser. Il faut noter que paradoxalement, les myalgies ne touchent pas le muscle deltoïde où se situe pourtant la lésion. La synthèse des manifestations cliniques retrouvées dans la littérature est présentée dans le Tableau VIII [42].

Le rapport établi par le HCSP s'est également intéressé aux symptômes présentés par les patients atteints de MMF (voir Annexe 9). Si les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont identiques à ceux précédemment évoqués, le rapport donne des précisions sur les manifestations neurologiques. Ainsi on retrouve chez les 417 patients étudiés des troubles de la mémoire (37,2%), du sommeil (31,4%), de l'humeur (23,7%), sensoriels (21,3%), de l'équilibre (17,7%) et de l'élocution (6,7%). Comme il est précisé dans ce rapport, ces atteintes neurologiques paraissent très polymorphes et une éventuelle comparaison avec les troubles cognitifs observés lors des intoxications aiguës ou chroniques à l'aluminium n'est pas évidente.

Les troubles cognitifs chez les patients atteints de MMF ont beaucoup été étudiés par Gherardi et ses collaborateurs. En effet, dès la découverte de cette pathologie, ces derniers se sont efforcés de démontrer qu'elle était associée à des troubles neurologiques et auto-immuns (sans doute sous la pression de l'association E3M qui finance en partie les

recherches). Selon eux, 15 à 20% des patients atteints de MMF ont développé une maladie auto-immune ou neuromusculaire (principalement la SEP, mais aussi des myopathies, la thyroïdite d'Hashimoto et le syndrome de Gougerot-Sjögren). Mais dans son rapport, le HCSP souligne qu'en réalité, ces 15 à 20 % de patients présentaient déjà une maladie neurologique ou auto-immune avant même le diagnostic de MMF. Et que c'est sans doute la recherche de lien entre maladie auto-immune et MFF qui a poussé l'équipe de Gherardi à inclure dans leurs études des patients présentant déjà une maladie neurologique ou auto-immune. En effet, une biopsie musculaire a été réalisée chez ces patients car ils se plaignaient de douleurs musculaires et de fatigue chronique, mais ces symptômes, en plus d'être imprécis sont banals dans des pathologies comme la SEP. Cela peut donc être considéré comme un important biais de recrutement qui remet en question le lien entre la MMF et les troubles neurologiques [42].

Tableau VIII : Synthèse des principales manifestations cliniques et biologiques de la MMF rapportées dans la littérature [42]

Principaux symptômes et indicateurs biologiques observés chez les patients	Fréquence moyenne d'observation (en %)
Myalgies	89
Fatigue chronique	77
Arthralgies	63
Asthénie marquée	55
Troubles de l'attention et de la mémoire	51
Dyspnée	50
Faiblesse musculaire	45
Élévation des CPK	40
Élévation de la CRP	37
Troubles myopathiques	35
Fièvre	26

Les traitements utilisés dans la MMF vont dépendre des symptômes présentés par les patients. Mais ce sont principalement les immunosuppresseurs et les corticoïdes (parfois en association avec des antibiotiques) qui vont constituer le traitement de fond. Cependant, avec ces traitements, une amélioration n'est pas toujours observée. Le rapport du HCSP a même mis en évidence que l'amélioration était plus importante dans les premières années d'études (où l'on constatait un nombre plus élevé de patients atteints de troubles neurologiques et auto-immuns) que dans les dernières années. Selon ce rapport, cela trahit le biais de recrutement précédemment évoqué [42].

En 2011, la MMF a été intégrée à un syndrome plus large : le syndrome ASIA (Autoimmune/auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants ou Syndrome Auto-immunitaire/inflammatoire Induit par les Adjuvants). Ce dernier rassemble en plus de la MMF des pathologies comme le syndrome de la guerre du Golfe et la siliconose (troubles induits par les implants de silicone). Ce qui lie ces pathologies, c'est l'observation du même tableau clinique : fatigue chronique, myalgies et troubles neurologiques. Mais pour attribuer à l'aluminium l'origine de ces maladies, il fallait démontrer que cet élément initialement présent localement dans l'organisme (après injection IM ou dans un implant) serait capable de diffuser dans l'organisme (particulièrement dans les muscles pour induire des myalgies) et de pénétrer dans le cerveau (pour les atteintes neurologiques) [42].

Ces dernières années, les recherches faites sur la MMF se sont donc concentrées sur le mécanisme de migration de l'aluminium. Dès 2010, les chercheurs avancent l'hypothèse du "cheval de Troie". Ce mécanisme fait intervenir des monocytes et macrophages qui phagocyteraient des nanoparticules d'aluminium et les transporteraient dans le cerveau par franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Une récente étude publiée en avril 2013 par l'équipe de Créteil appuie cette hypothèse. En effet, dans cette étude les chercheurs ont mis en évidence chez des patients atteints de MMF des taux sériques très élevés de chimiokine pro-inflammatoire CCL2. Ils ont donc pensé que cette chimiokine facilitait le passage de l'aluminium dans le cerveau. Pour tester cette hypothèse, ils ont injecté chez des souris présentant ou non l'allèle CCL2 des billes de latex fluorescentes recouvertes de nanoparticules d'aluminium. Ils se sont alors rendu compte que certains macrophages étaient bien chargés des billes injectées et qu'au bout d'environ 3 mois, ils s'étaient majoritairement accumulés dans le cerveau (et plus précisément dans la substance grise). Les chercheurs ont également observé que la distribution dans l'organisme et l'accumulation dans le cerveau de ces particules étaient beaucoup moins importantes (de l'ordre de 80%) chez les souris ne possédant pas d'allèle CCL2. Il a également été observé au cours de

cette étude que l'injection IM de CCL2 recombinante chez des souris normales augmente la distribution tissulaire et que l'injection intracérébrale augmente l'accumulation cérébrale. Au final, les auteurs concluent que l'hypothèse du "cheval de Troie" semble bien valide et que la chimiokine CCL2 joue un rôle majeur dans ce processus. Cependant, ils admettent que même chez les souris avec chimiokine, la redistribution cérébrale est faible [76]. Il convient de souligner que cette étude réalisée chez des souris ne prouve malheureusement pas que ce phénomène puisse s'appliquer à l'homme et à l'aluminium provenant des vaccins. En effet, cette étude utilise des nanoparticules d'aluminium, alors que se sont des sels d'aluminium qui sont utilisés dans les vaccins. Ces sels sont sous forme de cristaux dans le muscle. Pour qu'ils puissent se dissoudre, il faudrait un pH physiologique de 2. Ce n'est pas le cas donc on ne peut pas considérer que les sels d'aluminium libèrent dans le muscle des nanoparticules d'aluminium. De plus, des taux sérique élevés de chimiokine CCL2 sont fréquemment retrouvés dans les pathologies inflammatoires et infectieuses. Elle ne peut donc pas être considérée comme un marqueur spécifique de la MMF. Pour finir, lors de cette étude aucun lien n'a été mis en évidence entre le transport de nanoparticules d'aluminium et le développement de troubles évoquant une MMF [42].

En conclusion, on peut affirmer que la lésion histologique retrouvée dans la MMF au niveau du muscle deltoïde représente bien une "signature vaccinale" liée au dépôt et à l'accumulation d'aluminium lors de la vaccination. Cependant, les études publiées dans la littérature ne prouvent pas que chez l'homme les sels d'aluminium soient capables de se distribuer dans les tissus et le cerveau. A l'heure actuelle, il est donc impossible d'associer à cette entité histologique les manifestations cliniques retrouvées dans la MMF. La très grande variabilité (et parfois banalité) des symptômes rencontrés dans cette pathologie complique également les recherches et peut induire des biais de recrutement. De plus, quelques éléments troublants restent à ce jour inexplicables : pourquoi très peu de cas de MMF ont été diagnostiqués chez les enfants (qui sont pourtant les plus exposés à l'aluminium vaccinal) ? Pourquoi en France plusieurs centaines de cas de MMF ont été diagnostiqués en une quinzaine d'années alors que dans les autres pays du monde cette pathologie est très rare ? Face à ces questions, on ne peut qu'encourager la poursuite des recherches sur la MMF, et notamment sur le mécanisme de migration de l'aluminium vers les différents tissus et le cerveau.

4.2.2.3. Réactions allergiques

Des réactions allergiques à l'aluminium ont été observées. Ces réactions s'expriment principalement par des réactions locales au point d'injection après une vaccination et des irritations cutanées après application de déodorant à base de sels d'aluminium.

Concernant les réactions locales au point d'injection après vaccination, des études comme celle de Barbaud en 1995 mettent en évidence que ce sont bien les sels d'aluminium qui sont responsables de ces réactions. De nombreux cas ont été décrits, surtout pour les vaccins contenant de l'hydroxyde et de l'oxyde d'aluminium. Les réactions apparaissent très rapidement après l'injection et se manifestent par un érythème et une induration. Ensuite, un nodule peut apparaître. Ce dernier est sensible à la palpation et peut persister quelques semaines pour enfin disparaître spontanément. Comme l'a observé Lopez dans son étude de 1993, dans certains cas (3 à 4% des sujets) ce nodule peut persister plusieurs mois ou années. Une exérèse chirurgicale peut même s'avérer nécessaire pour les cas les plus sévères. D'un point de vue histologique, un eczéma peut être retrouvé à la surface du derme. Dans le derme et l'hypoderme, on observe des cellules géantes ainsi que des lymphocytes et plasmocytes qui évoquent une réaction inflammatoire allergique [35].

Des cas d'irritations cutanées après application de déodorants ont été observés par Gallego en 1999. Ces réactions qui étaient bien liées à l'aluminium sont extrêmement rares (seulement 2 cas répertoriés). En 1995, Hemmer a publié une étude qui testait la réactivité cutanée chez 1922 patients à différents sels d'aluminium. Une hyperréactivité locale modérée a été mise en évidence chez seulement 4 patients (soit 0,21 % des sujets). On peut donc conclure que les réactions allergiques à l'aluminium sont effectivement exceptionnelles [35].

4.2.3. Effets cancérogènes

Les effets cancérogènes de l'aluminium ont principalement été rapportés chez les professionnels. Dans la population générale, des études se sont intéressées aux effets cancérogènes de l'aluminium par voie cutanée. L'impact des autres voies d'exposition n'a pour l'instant pas été étudié pour la population générale.

Chez les professionnels de l'aluminium, les études réalisées depuis les années 70 mettent en évidence plusieurs zones cancéreuses. Les plus fréquemment observées se situent au niveau du poumon et de la vessie. Chez les travailleurs du secteur de la production primaire, les études de cohorte montrent une augmentation du risque de cancer de la vessie de 1,7 et du risque de cancer du poumon de 2. Il faut noter que ces études ont été menées chez des travailleurs exposés à un procédé électrolytique utilisant des anodes constituées de brai de houille. Ce procédé peut entraîner l'évaporation du brai de houille et donc produire un dégagement d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui sont aussi cancérigènes [2].

Dans une étude publiée en 1979, Milham a également montré une surmortalité chez les travailleurs pour les cancers des tissus lymphoïdes et hématopoïétiques. Une relation dose-effet a même été mise en évidence par l'étude de Rockette en 1983. En effet, il a observé chez des travailleurs en poste sur l'électrolyse que le risque de cancer du pancréas augmentait avec la durée de l'emploi et qu'il était supérieur à la population générale à partir de 5 ans de travail [35].

L'étude la plus récente sur le sujet a été menée par Schroeder en 1997. Elle a porté sur 667 cas (travailleurs au contact de l'aluminium dans l'industrie automobile et décédés d'un cancer du poumon) et 3041 témoins. En considérant un temps de latence de 20 ans pour la survenue du cancer du poumon, l'augmentation du risque chez ces travailleurs était comprise entre 1,5 et 2,9. Il faut noter que dans cette étude, aucune relation dose-effet n'a été observée. De plus, l'indicateur d'exposition correspondait aux nombres d'années passées au contact des fluides d'usinage qui sont des huiles solubles contaminées par de l'aluminium. Comme ces huiles sont aussi cancérigènes, les facteurs de risque mis en évidence dans cette étude ne sont pas spécifiques à l'aluminium [77].

Même si lors des études, l'aluminium n'était pas le seul élément susceptible d'induire les cancers observés, le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) a décidé en 1987 de placer le processus de production de d'aluminium comme cancérigène certain pour l'homme (catégorie 1). Mais l'OMS en 1997 et l'ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) ont conclu qu'au vu des connaissances actuelles, on ne pouvait pas considérer l'aluminium comme un toxique cancérigène et que le risque accru de cancer chez les travailleurs de l'industrie de production d'aluminium était lié à la présence d'autres éléments cancérigènes (et notamment les HAP) [35].

Chez la population générale, on soupçonne également l'aluminium d'être un facteur favorisant l'apparition de cancer du sein. En France, ce dernier touche 1 femme sur 8 et

représente le cancer le plus fréquent chez la femme (plus d'un tiers des nouveaux cas de cancer). Il existe différents types de cancer du sein en fonction des cellules à partir desquelles il se développe. Les deux grandes catégories de cancer du sein sont les cancers *in situ* et les cancers infiltrants. Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent à l'intérieur des lobules et des canaux (qui ont pour fonction respective de produire le lait et de transporter ce dernier vers le mamelon) et qu'elles n'infiltrent pas le tissu qui l'entoure (voire Figure 21), on parle de cancer *in situ*. Mais cette catégorie de cancer est rare car le cancer du sein le plus fréquent (environ 95% des cas) est le cancer infiltrant. Contrairement au cancer *in situ*, on va retrouver des cellules cancéreuses dans les tissus qui entourent les lobules et les canaux. Le cancer canalaire infiltrant représente plus de 8 cancers sur 10. Les autres types de cancer (lobulaire infiltrant et canalaire ou lobulaire *in situ*) sont assez rares. Il est important de noter que les cancers infiltrants peuvent se propager vers d'autres endroit du corps et notamment au niveau des ganglions axillaires qui sont situés au niveau des aisselles [78] [79].

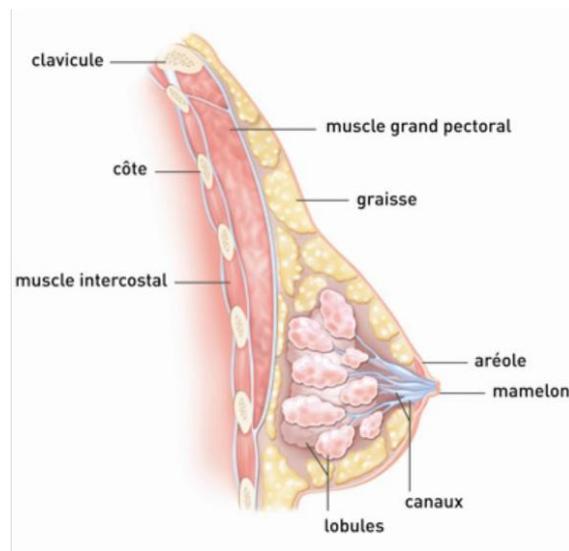


Figure 21 : Structure du sein [78]

Ces vingt dernières années, l'augmentation progressive de l'incidence du cancer du sein dans les pays occidentaux a poussé les chercheurs à déterminer quels sont les facteurs de risque associés à cette pathologie. De nos jours, ces principaux facteurs sont bien connus. Parmi eux, on peut citer :

- l'âge, qui constitue le facteur de risque le plus important car 64% des cancers du sein surviennent après 55 ans
- les facteurs hormonaux, car le cancer du sein est hormono-dépendant. Parmi ces facteurs il y a la durée d'exposition aux œstrogènes (cette durée est augmentée chez

les femmes avec une puberté précoce (premières règles avant 12 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans)), la prise d'un traitement hormonal chronique (soit dans le cadre d'une contraception orale chez les jeunes femmes, soit dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées), une absence total de grossesse ou une grossesse tardive (après 40 ans)

- le mode de vie avec des facteurs comme le stress et l'obésité. Il faut noter que la consommation exagérée d'alcool et de tabac sont des facteurs de risque qui font controverses
- les antécédents familiaux, car le risque de survenue de cancer du sein augmente de 50 à 80% lorsqu'il existe un antécédent au premier degré [79] [80].

Pour préciser à quel endroit se situe la tumeur, on divise généralement le sein en 4 quadrants : le quadrant supéro-interne, inféro-interne, supéro-externe et inféro-externe. Les cancers du sein sont majoritairement observés dans le quadrant supéro-externe (38,5% des cas). Comme cela correspond au quadrant le plus proche de la zone d'application des antitranspirants, certains scientifiques ont émis l'hypothèse que les sels d'aluminium pouvaient constituer un facteur de risque du cancer du sein [81].

Pour vérifier cette hypothèse, certaines études ont commencé à chercher la présence d'aluminium dans le sein. Une étude menée en 2007 par Exley a montré (grâce à la spectrométrie d'absorption atomique sur des biopsies après mastectomie chez 13 femmes cancéreuses) que la teneur en aluminium variait en fonction des tissus et des différentes zones du sein. Dans les tissus conjonctifs, la teneur en aluminium variait de 4 à 437 nmol/g au niveau des tissus conjonctifs et de 3 à 192 nmol/g au niveau des tissus adipeux. Les plus grandes teneurs étaient dans les quadrants inféro- et supéro-externe, c'est-à-dire les quadrants les plus proches de la zone où l'on applique les antitranspirants [82]. Cependant, dans cette étude, rien ne prouve que l'aluminium présent dans le sein provenait bien des antitranspirants. En effet, il peut tout à fait provenir des autres sources potentielles d'aluminium.

Un autre argument en faveur du lien entre l'aluminium présent dans les antitranspirants et le cancer du sein, est l'augmentation parallèle depuis les années 40 de l'utilisation des antitranspirants et de l'incidence du cancer du sein. Ce lien a été mis en évidence par Mc Grath en 2003. Mais comme le signale Namer dans son étude critique parue en 2008, cet argument ne peut être valable car tous les marchés (y compris ceux pouvant provoquer les facteurs de risque connus de cancer du sein) n'ont fait qu'augmenter durant cette même période [83].

Les scientifiques voulant établir un lien entre l'aluminium présent dans les déodorants et le cancer du sein ont émis l'hypothèse que ce métal pouvait avoir une action œstrogénique et donc stimuler le développement de ce cancer hormono-dépendant. En 2005, Dabre a publié une étude précisant le mécanisme d'action de l'aluminium sur les récepteurs aux œstrogènes des cellules cancéreuses mammaires MCF7. Pour lui, l'aluminium possède des effets génotoxique et épigénétique (modulation de l'expression des gènes en fonction de l'environnement). C'est-à-dire qu'il est capable (à un pH neutre) de se lier aux bases phosphates de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et d'en modifier la topologie. Ceci induit des changements dans la répétition des triplets CCG-12 et provoque des altérations de l'ADN et des modifications dans l'expression des gènes (qui peuvent conduire à l'élaboration de voies de signalisation cellulaires aberrantes). Concernant l'action sur les œstrogènes, l'aluminium serait capable de se lier aux récepteurs cellulaires aux œstrogènes. Une fois dans le noyau, deux complexes récepteur-œstrogène vont se dimériser et se lier à l'ADN. Cette liaison va se faire par le biais de leur "doigt de zinc" et sur un endroit précis du génome : les ERE (Eléments de Réponse aux Estrogènes). Mais l'aluminium (ainsi que tous les métallo-œstrogènes comme le plomb, le cuivre, le mercure ou le cadmium) peuvent prendre la place du zinc et donc empêcher la liaison avec les ERE. Il en résulte alors une modification de l'expression des gènes régulés par les œstrogènes et une perturbation du fonctionnement normal de la cellule [84]. L'ensemble de ce mécanisme est représenté sur la Figure 22.

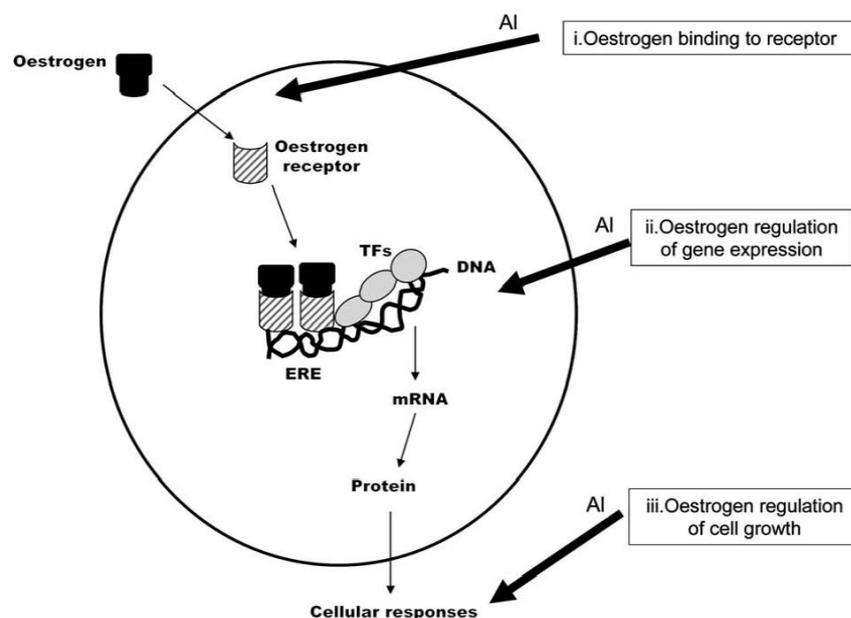


Figure 22 : Les 3 niveaux d'interférence de l'aluminium dans l'action cellulaire des œstrogènes [84]

Il faut noter que si cette étude met en évidence un mécanisme d'interférence entre l'aluminium et les récepteurs aux œstrogènes des lignées cellulaires humaines MCF7 de cancer du sein, elle ne fait en aucun cas le lien de causalité entre cette pathologie et l'aluminium provenant des antitranspirants.

En réponse à ces études voulant montrer un lien entre l'aluminium des antitranspirants et le cancer du sein, certains auteurs comme Flarend en 2001 et Guillard en 2004, ont redémontré qu'il existait un très faible passage de l'aluminium au travers de la barrière cutanée (pour rappel, les taux d'absorption varient de 0,5% à 18% en fonction de l'état de la peau) [83]. Pour d'autres scientifiques, l'argument de la proximité entre la zone d'application des antitranspirants et celle où l'on trouve le plus de cancer du sein n'est qu'un pur hasard. En effet, dans son étude de 2005, Lee montre que c'est la nature tissulaire du quadrant supéro-externe (plus dense que les autres) qui pourrait expliquer une plus forte incidence des cancers dans cette région du sein [12].

Une étude publiée en 2008 par Mamer montre que la très grande majorité des études concluant à un lien entre l'aluminium des antitranspirants et le cancer du sein rencontrent des problèmes méthodologiques. Pour lui, la seule étude rigoureuse est celle réalisée par Mirick en 2002. Cette étude cas-témoins portait sur une population de 1606 femmes (813 patients et 793 sujets témoins). Plus de 90% d'entre-elles utilisaient un antitranspirant. Leurs habitudes d'utilisation ont alors été étudiées (usage régulier ou non, usage immédiatement après l'épilation ou dans l'heure qui suit celle-ci). Dans tous les cas de figure, les odds ratio n'étaient pas significatifs car ils étaient compris entre 0,9 et 1,2 [85]. Cette étude, comme toutes les études méthodologiquement rigoureuses concluent donc à un absence de lien entre l'utilisation d'antitranspirants et la survenue de cancer du sein [83].

Au final, il semble que les études publiées jusqu'à maintenant ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre l'aluminium des antitranspirants et le cancer du sein. De plus, un certain nombre de questions restent en suspens : comment expliquer la non bilatéralité du cancer du sein ? Pourquoi ne constate-t-on pas d'augmentation du cancer du sein chez les hommes (qui utilisent tout autant les antitranspirants) ? Dans ces conditions, les conclusions des institutions sanitaires semblent justifiées. En effet, que ce soit la FDA, l'Institut National du Cancer des Etats-Unis ou l'ANSM (dans son rapport de 2011), elles concluent que pour elles, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'arguments assez pertinents permettant d'affirmer que l'exposition à l'aluminium par voie cutanée présente un risque cancérigène.

4.2.4. Autres effets

En plus des principaux effets toxiques évoqués précédemment, l'aluminium pourrait également provoquer des effets sur la sphère osseuse, respiratoire, hématologique et sur les fonctions de reproduction. Ces effets, en raison de leur survenue moins fréquente dans la population (impact moins important en terme de santé publique) et/ou du très faible nombre d'études publiées dans la littérature, ne seront que brièvement développés dans cette sous-partie.

4.2.4.1. Effets osseux

Comme on l'a déjà vu, l'os représente l'un des tissus où se dépose le plus l'aluminium. De ce fait, il constitue un réservoir à partir duquel l'aluminium sera libéré progressivement dans la circulation sanguine. Mais un dépôt excessif d'aluminium dans le tissu osseux pourrait conduire à ce qu'on appelle un syndrome AIBD (Aluminium Induced Bone Disease). Chez l'homme, ce syndrome peut s'exprimer soit par une ostéomalacie, soit par la maladie osseuse adynamique (ABD, pour Adynamic Bone Disease). Ces deux pathologies se caractérisent par un défaut du remodelage osseux, associant à la fois une faible activité des ostéoblastes et des ostéoclastes et une réduction de la minéralisation osseuse (manque d'ions calcium et phosphates). Cependant, dans l'ostéomalacie le volume de la partie de l'os non minéralisé (appelé ostéoïde, car c'est un tissu immature) est augmenté, alors que dans l'ABD il est normal ou diminué [1].

Les premières observations d'AIBD ont été rapportées dans les années 70 chez des patients dialysés ayant une insuffisance rénale chronique sévère et la plupart du temps atteints d'encéphalopathie et de carence en vitamine D. Le tableau clinique associé à ces pathologies était composé de douleurs osseuses et musculaires ainsi que de fractures. Si dans les premières années qui ont suivi l'observation d'AIBD, la majorité des patients présentaient une ostéomalacie, depuis les années 80, la plus grande partie des cas observés présente une ABD. Selon les scientifiques, cela s'expliquerait par la plus grande utilisation de vitamine D (dont l'effet protecteur sur l'accumulation osseuse d'aluminium est pour le moment inexpliqué), de tampons phosphates contenant du calcium et par une exposition plus faible des patients dialysés à l'aluminium [2].

Les mécanismes à l'origine de ces effets osseux n'ont pour l'instant pas été clairement identifiés. L'aluminium agirait par deux mécanismes : l'un direct et l'autre indirect. Dans celui qui est direct, l'aluminium empêche la bonne minéralisation de l'os en se déposant à l'endroit précis où se fixe habituellement le calcium pour former les cristaux d'hydroxyapatite (qui est le sel minéral le plus quantitativement retrouvé dans la matrice osseuse). Le mécanisme indirect fait intervenir la parathormone. Cette hormone joue un rôle important dans la formation et le renouvellement osseux. L'aluminium serait capable de diminuer les taux sériques de parathormone. En effet, il agirait à la fois en inhibant la synthèse et la sécrétion sanguine de cette hormone. En se fixant à la place du calcium sur la matrice osseuse (mécanisme direct), l'aluminium provoquerait une augmentation des taux sériques de calcium. Cette augmentation a pour effet de diminuer la sécrétion de parathormone car le calcium a un pouvoir de rétrocontrôle sur la parathyroïde (qui est la glande qui sécrète cette hormone) [2].

Il a été mis en évidence dans différentes études que l'insuffisance rénale était un élément clé dans la survenue de l'AIBD. C'est sans doute la raison qui fait que ce syndrome n'a été presque qu'exclusivement observé chez des patients dialysés. Dans la population générale, seulement quelques rares cas ont été mis en évidence. Cela concerne des patients ayant subi une nutrition parentérale chronique avec de fortes teneurs en aluminium (en raison de la présence d'hydrolysate de caséine, qui n'est plus utilisé de nos jours) et ceux ayant consommé pendant plusieurs années et à posologie maximale des médicaments antiacides par voie orale [2].

En conclusion, même si la responsabilité de l'aluminium dans la survenue de l'ostéomalacie et de l'ABD est clairement établie chez l'homme et l'animal, le mécanisme d'action de ce métal reste à élucider. Chez la population générale, l'exposition à l'aluminium par voie orale n'entraîne très probablement pas un risque osseux plus élevé. Chez les insuffisants rénaux dialysés, la diminution des cas observés ces dernières années est sûrement corrélée à la baisse des teneurs en aluminium dans les solutés de dialyse. Cela suggère donc que le risque osseux dans cette population est de nos jours probablement très faible.

4.2.4.2. Effets respiratoires

L'aluminium peut également avoir des effets toxiques sur le système respiratoire. Ces effets ont été uniquement rapportés chez les professionnels de l'aluminium. La population générale n'est pas concernée par ces effets.

L'atteinte du système respiratoire chez les professionnels de l'aluminium est connue de longue date car les premiers cas de fibroses pulmonaires ont été décrits en 1947 chez des ouvriers travaillant sur les fours des fonderies de bauxite. Cette fibrose pulmonaire (également appelé "aluminose pulmonaire") a surtout été décrite dans les publications les plus anciennes. Les plus récentes mettent plutôt en évidence des atteintes moins profondes de l'appareil respiratoire comme l'asthme, la bronchite chronique ou plus simplement des perturbations des fonctions respiratoires [1].

Chez l'animal, les principaux effets observés sont un épaissement de la paroi alvéolaire (lié à une infiltration de macrophages et de neutrophiles au niveau des jonctions broncho-alvéolaires) et la présence de petits foyers granulomateux contenant de l'aluminium. Une augmentation du poids sec des poumons a également été retrouvée chez les animaux. Chez l'homme, les lavages broncho-alvéolaires réalisés chez les patients atteints de fibrose ont mis en évidence la présence d'une grande quantité d'aluminium. Des foyers granulomateux contenant de l'aluminium ont également été retrouvés lors de biopsies du parenchyme pulmonaire. Chez les travailleurs non fumeurs, il est apparu dans plusieurs études que les VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) étaient très nettement inférieurs à ceux constatés chez la population générale. Cela confirme que les professionnels de l'aluminium ont bien une capacité respiratoire diminuée [2] [35].

Le "*potroom astma*" est le nom que l'on donnait à l'asthme qui se développait chez les professionnels de l'aluminium et notamment chez ceux exposés aux vapeurs des cuves d'électrolyse. Ce syndrome se caractérise par la survenue de crises asthmatiques associant à la fois des troubles de la ventilation et une hyperréactivité bronchique (il faut cependant noter qu'il s'agit ici d'un asthme irritant et non d'un asthme allergique). Les études menées chez les travailleurs ont révélé l'existence d'une relation dose-effet. Ainsi la durée d'emploi augmente le risque de développer une pathologie respiratoire. Il a même été calculé que le risque de décès lié à ces pathologies respiratoires est 1,6 à 2,4 fois plus important chez les professionnels de l'aluminium que chez la population générale. Mais comme il a été souligné dans la très grande majorité des études publiées sur ce sujet, le secteur de l'électrolyse entraîne une forte exposition à divers autres éléments toxiques irritants comme par exemple

le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de soufre (SO₂) ou le fluorure d'hydrogène (HF) qui peuvent également être responsables des pathologies respiratoires évoquées ici [35].

En conclusion, il est avéré qu'à des concentrations atmosphériques élevées, l'aluminium est un élément qui est irritant pour l'appareil respiratoire. Il peut provoquer des symptômes asthmatiques et dans les cas les plus graves des fibroses pulmonaires. Mais ces pathologies n'apparaissent que chez les professionnels car les concentrations atmosphériques d'aluminium auxquelles la population générale est exposée est bien trop faible. De plus, la systématique co-exposition des professionnels à d'autres composés irritants ne permet pas d'établir quelle est la responsabilité précise de l'aluminium dans la survenue de ces pathologies respiratoires.

4.2.4.3. Effets hématologiques

Des effets hématologiques ont également été observés chez les patients dialysés ayant une insuffisance rénale chronique et une surcharge importante en aluminium. Chez les patients présentant une intoxication faible il a été mis en évidence des anémies normochromes normocytaires (diminution de la teneur sanguine d'hémoglobine associée à une taille normale des globules rouges et à une concentration d'hémoglobine dans ces globules rouges normale) tandis que chez les patients présentant une intoxication massive (concentration sérique supérieure à 100 µg/L), c'est une anémie microcytaire hypochrome (diminution de la teneur sanguine d'hémoglobine associée à une diminution de la taille des globules rouges et à une diminution de la concentration en hémoglobine dans ces globules rouges) qui a été retrouvée. Quelque soit le type d'anémie, la sévérité est liée à la concentration plasmatique et érythrocytaire en aluminium. Ces anémies sont réversibles à l'arrêt de l'exposition à l'aluminium et lors de l'utilisation de déféroxamine ou tout autre traitement chélateur d'aluminium [35].

Les études cliniques et épidémiologiques ont montré que la très grande majorité des patients dialysés présentant une surcharge en aluminium avaient également une anémie. Si la prévalence de cette pathologie chez cette population est importante, aucune étude ne mentionne un cas d'anémie lié à l'aluminium dans la population générale [2].

Les études animales ont permis de révéler le mécanisme d'action de l'aluminium dans cette pathologie. Il agirait à la fois sur les globules rouges circulants et sur le métabolisme du fer dans les pro-érythrocytes [1].

4.2.4.4. Effets sur le système digestif

L'aluminium peut avoir des effets sur le système digestif. En effet, il a été montré dans différentes études animales que l'aluminium avait la capacité d'inhiber l'absorption du calcium en réduisant la sensibilité de la vitamine D pour cet élément. L'aluminium pourrait également diminuer l'absorption de calcium en agissant sur l'expression de la protéine de transport du calcium : la calbindine. L'aluminium serait en effet capable de diminuer la transcription et la stabilité des brins d'ARNm (Acide Ribonucléique messager) codant pour la calbindine. Des études réalisées chez le rat ont également mis en évidence que l'administration parentérale d'aluminium pouvait entraîner une diminution de la liaison de la taurine aux acides biliaires (la taurine est un acide aminé soufré présent dans la structure des acides biliaires). Ce phénomène peut engendrer une cholestase hépatique par diminution de l'écoulement biliaire [2].

Chez l'homme, aucun de ces effets digestifs n'a été rapporté chez la population générale. Cependant, des études cliniques ont montré une cholestase, une inflammation péri-portale et une dégénération des hépatocytes chez des enfants ayant une surcharge en aluminium (liée à une nutrition parentérale). Pour expliquer ces effets, les scientifiques ont émis l'hypothèse que l'aluminium serait capable de majorer l'excrétion biliaire de la transferrine et de se lier à celle-ci pour rentrer dans les hépatocytes [2].

4.2.4.5. Effets sur la reproduction

L'aluminium peut également avoir des effets sur les fonctions de reproduction. En effet, il a été observé chez les animaux que l'aluminium pourrait être responsable d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, de nécroses des tubes séminifères et d'une diminution du poids testiculaire chez la souris mâle. Des études réalisées chez la souris femelle mettent quant à elles en évidence des irrégularités du cycle œstrogénique [2].

Mais ces effets n'ont été, jusqu'à présent, que très peu mis en évidence chez l'homme. Cependant, une récente étude parue en octobre 2014 dans la revue *Reproductive Toxicology* a retrouvé d'importantes quantités d'aluminium dans le sperme de plusieurs hommes. Cette étude, qui a une fois de plus été réalisée par Exley en collaboration avec des chercheurs français (CHU de Lyon et de Saint-Etienne), a porté sur 62 hommes français ayant déjà consulté pour des problèmes d'infertilités. Les résultats ont révélé des concentrations très élevées (surtout par rapport à celles habituellement retrouvées dans les

liquides biologiques ou les tissus) d'aluminium dans le sperme de ces sujets. Les concentrations d'aluminium les plus élevées ont été retrouvées chez les patients présentant une concentration anormalement basse de spermatozoïdes dans leur sperme (oligospermie). Cependant, aucune relation significative n'a été relevée entre les concentrations en aluminium dans le sperme de ces hommes et la diminution de mobilité et de vitalité des spermatozoïdes.

A la fin de leur étude, les auteurs soulignent qu'au vu des résultats obtenus et du faible nombre de sujets observés, il est difficile de conclure avec certitude du lien entre l'aluminium et la baisse de fertilité observé chez ces hommes. Mais selon eux, il est nécessaire de poursuivre les études car l'augmentation de l'exposition à l'aluminium ces dernières décennies et la baisse de la fertilité masculine dans les pays industrialisés sur la même période sont deux éléments forcément liés. Le potentiel pouvoir cancérigène de l'aluminium est également, selon les auteurs, un autre argument en faveur d'un effet de l'aluminium sur les spermatozoïdes [86].

Conclusion

En conclusion, on voit que l'aluminium est un élément naturellement présent dans notre environnement. De ce fait, il existe de très nombreuses sources qui peuvent exposer l'homme à cet élément. Son utilisation sous forme de sels dans l'industrie n'a fait qu'augmenter depuis une cinquantaine d'années et renforce encore plus l'exposition quotidienne de l'homme à l'aluminium.

Selon les sources, il existe des valeurs réglementaires limitant la teneur en aluminium. Cela permet de minimiser l'exposition à cet élément chez la population générale. Parmi les sources qui sont réglementées on peut citer les eaux du robinet et embouteillées. La teneur maximale d'aluminium dans ces eaux (exceptées les eaux minérales pour lesquelles aucune limite n'est définie) est de 0,2 mg/L. L'aluminium présent dans l'eau peut soit être naturellement présent, soit provenir des agents de floculation rajoutés lors du traitement visant à rendre l'eau "brute" potable. Même si la plupart des eaux distribuées à la population respectent la valeur limite et qu'au final l'aluminium provenant de l'eau est peu absorbé au niveau digestif, un moyen simple (mais malheureusement plus onéreux) de réduire la teneur en aluminium dans les eaux serait de remplacer les sels d'aluminium utilisés comme agents de floculation par le sulfate de fer.

Concernant l'alimentation, il n'y a pas de valeur réglementaire qui limite l'apport d'aluminium dans les aliments. Une DHTP de 1 mg/kg a quand même été définie par les institutions de santé publique. L'aluminium de l'alimentation peut provenir des aliments eux-mêmes, des additifs alimentaires ou des objets et conditionnements en contact avec les aliments. Si certains aliments sont naturellement riches en aluminium (thé, biscottes, céréales, biscuits...), pour d'autres plus acides (tomates, rhubarbe...) c'est le contact avec les matériaux à base d'aluminium qui va être responsable de leur forte teneur en aluminium. Même si la migration de ce métal dépend de plusieurs facteurs (pH de l'aliment, temps de contact, qualité du conditionnement) il convient d'être attentif au conditionnement dans lequel sont conservées la nourriture ou les boissons. Les teneurs en aluminium retrouvées dans les laits en poudre pour nourrissons sont importantes (2 à 3 fois la valeur autorisée pour l'eau du robinet, une fois le lait reconstitué) et une réglementation pourrait s'avérer nécessaire afin de limiter l'apport d'aluminium chez cette population dont l'alimentation est presque exclusivement constituée de ces laits et dont le système digestif n'est pas tout à fait mature. Cependant, comme pour l'eau, l'aluminium provenant des aliments et des laits infantiles est

très peu absorbé au niveau digestif et ne contribue que faiblement à la présence d'aluminium dans l'organisme.

Les produits cosmétiques sont également une source d'aluminium. Bien qu'une directive limite à 20 % la teneur des deux sels d'aluminium les plus fréquemment utilisés dans les cosmétiques, les autres sels peuvent être utilisés sans limite de concentration. Parmi les produits cosmétiques, ce sont les antitranspirants qui contiennent le plus d'aluminium. Ils représentent la source qui contribue le plus à l'exposition systémique à l'aluminium car même si le passage de la barrière cutanée est faible et variable en fonction de l'état de la peau, leur utilisation est quotidienne chez la majorité de la population.

Les produits de santé sont un peu à part. En effet, que ce soit les médicaments antiacides à base d'aluminium ou les vaccins, ils apportent une grande quantité d'aluminium. Contrairement aux vaccins (qui doivent contenir au maximum 1,25 mg d'aluminium par dose), les médicaments antiacides n'ont pas de teneur limite réglementaire en aluminium. Comme leur fréquence d'administration est faible (pour les vaccins) ou que leur usage doit rester théoriquement ponctuel (pour les médicaments antiacides), ils ne peuvent pas être considérés, dans le cadre d'un usage normal, comme les vecteurs les plus importants de la charge en aluminium de l'organisme. Concernant les solutés de dialyse et de nutrition parentérale, s'il y a quelques années ils exposaient à de très importants apports en aluminium, c'est moins le cas depuis l'apparition des différentes réglementations fixant les teneurs de ce métal dans ces produits.

Les professionnels de l'aluminium représentent la catégorie de population la plus exposée à l'aluminium. Afin de les protéger, le ministère du travail a défini des VME. Malgré ces VME, il arrive quand même aujourd'hui d'observer chez certains professionnels des maladies ou des manifestations cliniques dont l'aluminium pourrait être en partie la cause. Le rôle direct de l'aluminium n'est pas facile à mettre en évidence chez cette population car elle est aussi exposée à de nombreux autres toxiques.

Les effets toxiques de l'aluminium sont difficiles à appréhender car les sources sont multiples et la biodisponibilité de ce métal est très variable en fonction du type de source. La distribution particulière et non totalement maîtrisée de l'aluminium dans l'organisme, la difficulté à déterminer quel est l'indicateur biologique le plus représentatif de la charge en aluminium de l'organisme rendent également compliquées les recherches sur les effets toxiques de l'aluminium. Malgré cela, on peut dire que les effets toxiques ne vont pas être retrouvés lors d'expositions aiguës, mais plutôt lors d'expositions chroniques. Concernant les effets neurologiques, les cas d'encéphalopathies chez les dialysés sont certes avérés mais en raison de la limitation de la teneur en aluminium des solutés de dialyse et des contrôles

plus fréquents de l'aluminémie, ils appartiennent maintenant presque au passé. Depuis l'apparition des VME, il en va de même pour les troubles psychomoteurs observés chez les professionnels. La maladie d'Alzheimer reste sans doute le sujet le plus controversé car les études publiées dans la littérature arrivent à des résultats très contradictoires. Comme le soulignent les autorités de santé publique, il n'est pas pour l'instant possible d'inclure, ou à l'inverse d'exclure, l'aluminium de la liste des potentiels et très nombreux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Au niveau des maladies immunitaires, le rôle de l'aluminium dans la SEP n'est pas clairement établi. Par contre, l'aluminium vaccinal est bien responsable de la lésion histologique retrouvée dans le muscle deltoïde des patients atteints de MMF. Cependant, au vu de la faible pertinence des études et des nombreux éléments restants inexpliqués, il est une nouvelle fois impossible d'associer à cette lésion les manifestations cliniques (myalgies, fatigues chroniques, troubles cognitifs...) retrouvées chez les patients atteints de MMF. Le rôle de l'aluminium dans la survenue de cancers, et en particulier de cancers du sein liés à l'application d'antitranspirants, n'est là aussi pas clairement démontré et de nombreuses questions restent en suspens. L'aluminium pourrait également être responsable d'une toxicité sur le tissu osseux, les globules rouges, le système respiratoire et les fonctions de reproduction.

Au final, même si les mécanismes de toxicité de l'aluminium sont encore loin d'être totalement expliqués, on ne peut pas nier que l'aluminium pourrait potentiellement avoir un rôle dans la survenue de certaines pathologies. De ce fait, on ne peut qu'encourager la poursuite des recherches sur ce sujet qui va diviser la communauté scientifique encore pendant de nombreuses années. Sur des sujets aussi complexes que l'aluminium, les professionnels de santé, comme les pharmaciens, ont un rôle important et se doivent d'expliquer aux patients les plus inquiets que les conclusions des rapports des autorités de santé sont rassurants et que chacun peut, s'il le souhaite, minimiser son exposition à l'aluminium en changeant simplement quelques unes de ses habitudes quotidiennes, mais qu'il ne faut pas non plus tomber dans l'excès et la peur entretenue par certains médias.

Références bibliographiques

- [1] GOURIER-FRERY C., FRERY N. « Aluminium ». *EMC - Toxicol.-Pathol.* juillet 2004. Vol. 1, n°3, p. 79-95.
- [2] INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. *Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium : eaux, aliments, produits de santé.* INVS, AFSSA, AFSSAPS, 2003. 193 p.
- [3] VOISIN P. « Métallurgie extractive de l'aluminium ». *Tech. Ing.* 10 janvier 1992. p. 29.
- [4] SAMAL S., RAY A. K., BANDOPADHYAY A. « Proposal for resources, utilization and processes of red mud in India ». *Int. J. Miner. Process.* janvier 2013. Vol. 118, p. 43-55.
- [5] « Cycle de vie de l'aluminium ». Disponible sur : < <http://www.aluminium-futur.com> >
- [6] « La fin de l'aluminium, l'extinction d'une ressource infinie ». 2012. Disponible sur : < <http://www.consoglobe.com/fin-aluminim-extinction-ressource-naturelle-cg> >
- [7] INTERNATIONAL ALUMINIUM INSTITUTE. *Results of the 2011 Anode Effect Survey.* janvier 2013. 24 p.
- [8] INTERNATIONAL ALUMINIUM INSTITUTE. *Bauxite Residue Management: Best Practice.* avril 2013. 32 p.
- [9] EHGARTNER B. *Planète alu.* Arte. Première diffusion : 12 mars 2013.
- [10] « ASSOCIATION FRANCAISE DE L'ALUMINIUM ». Disponible sur : < <http://www.af-aluminium.fr/> >
- [11] BELLE V. *Quand l'aluminium nous empoisonne.* Paris : Max Milo, 2010. ISBN : 9782353410989 2353410987.
- [12] AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. *Évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques.* AFSSAPS, 2011. 44 p.
- [13] EUROPEAN ALUMINIUM ASSOCIATION. Disponible sur : < <http://www.alueurope.eu/about-aluminium/facts-and-figures/> >

- [14] MAHEROU J., NOREST S., FERRER L. *L'aluminium, ce métal qui nous empoisonne : la synthèse de l'ASEF*. ASSOCIATION SANTE ENVIRONNEMENT FRANCE, 2012. 8 p.
- [15] ARNICH N., SIROT V., RIVIERE G., JEAN J., NOEL L., GUERIN T., LEBLANC J.-C. « Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study ». *Food Chem. Toxicol.* juillet 2012. Vol. 50, n°7, p. 2432-2449.
- [16] LEBLANC J.-C., GUERIN T., VERGER P., VOLATIER J.-L. *Etude de l'alimentation totale française : mycotoxines, minéraux et éléments traces*. AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE, ALIMENTATION, TRAVAIL, 2004. 68 p.
- [17] BIEGO G., JOYEUX M., HARTEMANN P., DEBRY G. « Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France ». *Sci Total Environ.* février 1998. p. 10.
- [18] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. *Dietary exposure to aluminium containing food additives*. EFSA, 2013. 17 p.
- [19] *Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : actualisation de l'exposition par voie alimentaire de la population française à l'aluminium*. AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE, ALIMENTATION, TRAVAIL, 2008. 17 p.
- [20] LEBLANC J., TARD A., VOLATIER J., VERGER P. *Etude de l'alimentation totale française 2, tome 1*. AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE, ALIMENTATION, TRAVAIL, 2011. 365 p.
- [21] « Exposition à l'aluminium par l'alimentation | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-l%E2%80%99aluminium-par-l%E2%80%99alimentation> >
- [22] EXLEY, BURRELL. *There is (still) too much aluminium in infant formulas*. *BMC Pediatrics* . septembre 2010. Vol. 10, n°63, 4 p.
- [23] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. *Avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments*. EFSA, 2008. 3 p.
- [24] « CosIng - Cosmetics - Health and Consumers - European Commission ». Disponible sur : < <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/> >

- [25] CAULIN C. *Vidal Recos : recommandations en pratique 2014*. 5ème éd. Edition du Vidal, 2014. 2559 p.
- [26] KONTUREK SJ., BRZOZOWSKI T., DROZDOWICK D., NAUERT C., « *Gastroprotection by an aluminium- and magnesium hydroxide- containing antacid in rats. Role of endogenous prostanoids* ». *Scand J Gastroenterol*. novembre 1989. Vol. 24, n°9, p. 1113-1120
- [27] GUILLARD O. « Absence of gastrointestinal absorption or urinary excretion of aluminium from an allantoinate complex contained in two antacid formulations in patients with normal renal function ». *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem*. 1996. n°34, p. 609-612.
- [28] PIRIOU A., GUILLARD O. *Evaluation de l'absorption gastro-intestinale d'aluminium entre 2 formulations de Phosphalugel (avec ou sans sorbitol) après prise unique*. 1990. Pas de publication.
- [29] DOLLINGER H., HOLZBZRG E. « Do antacids with a high acid-binding capacity influence mineral metabolism ? ». *Med. Klin*. 1986. n°81, p. 9-15.
- [30] GRASKE A. « Influence of aluminium on the immune system - an experimental study on volunteers ». *Biometals*. 2000. n°13, p. 33-123.
- [31] WINTERBERG B. « Differences in plasma and tissue aluminium concentration due to aluminium containing drugs in patient with renal insufficiency and with renal normal function ». *J. Trace Elem. Electrolytes Health*. 1987. p. 69-72.
- [32] ZUMKLEY H. « Aluminium concentrations in bone and brain tissue after administration of antacids ». *Fortschr. Med*. 1987. n°105, p. 15-18.
- [33] AIT ICHOU M., LALEYE D. « Contenants et contaminants en nutrition parentérale : l'aluminium, un revenant ? ». *Nutr. Clin. Métabolisme*. 2013. p. 200-204.
- [34] POPIMSKA K., KSIAZYK J. « Aluminium concentration in serum of children on long-term parenteral nutrition and in parenteral nutrition solution component ». *Eur. J. Clin. Nutr. Metab*. 2010. p. 18-20.
- [35] INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. *Aluminium : quel risque pour la santé ? - Synthèse des études épidémiologiques*. 2003. 184 p.

- [36] « eVIDAL ». In : eVIDAL [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/home.html> >
- [37] RESEAU EPIDEMIOLOGIQUE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE. *Rapport annuel 2009*. [En ligne]. 2009. 194 p. Disponible sur : < http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2009/rapport_2009.pdf >
- [38] SIERGRIST C.-A. « Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages ». *Arch. Pédiatrie*. 2005. Vol. 12, n°1, p. 96–101.
- [39] PERRICONE C., COLAFRANCESCO S., MAZOR R. D., SORIANO A., AGMON-LEVIN N., SHOENFELD Y. « Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects ». *J. Autoimmun.* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 47, p. 1-16. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.10.004> >
- [40] DENIS F., PLOY M.-C. « Stratégies de recherche et développement, illustrées par les nouveaux vaccins ». *Ann. Pharm. Fr.* [En ligne]. mai 2009. Vol. 67, n°3, p. 198-202. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2009.02.003> >
- [41] HAENSLER J. « Introduction aux nouveaux adjuvants vaccinaux et à leur rôle dans la vaccination antigrippale ». *Ann. Pharm. Fr.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 71, n°2, p. 104-108. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.01.003> >
- [42] HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE. *Aluminium et vaccins*. [En ligne]. juillet 2013. Disponible sur < <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369> >
- [43] WICKLUND A., SPAREN A., DANIELSSON L.-G. « Bioavailability of labile aluminium in acidic drinking water: a study in the rat ». *Fd. Chem. Toxic.* 1995. Vol. 33, n°5, p. 403-408.
- [44] BERTHON G. « Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity ». *Coord. Chem. Rev.* 2002. Vol. 228, n°2, p. 319–341.
- [45] BEGUE P., GIRARD M., BAZIN H., BACH J. F. *Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ?*. ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE, juin 2012. 32 p.
- [46] YOKEL R., RHINEHEIMER S., SHARMA P., ELMORE D., MCNAMARA P. « Entry, Half-Life, and Desferrioxamine-Accelerated Clearance of Brain Aluminum after a Single ²⁶Al Exposure ». 2001. n°64, p. 77-82.

- [47]SPOFFORTH J. « Case of aluminium poisoning ». *Lancet*. juin 1921. p. 1301.
- [48]DIEN-PERON J., CARTIER F., GARY J., MENAULT L., TOULOUSE P. « L'électroencéphalopathie dans l'encéphalopathie progressive des dialysés ». *Rev. Délectroencéphalographie Neurophysiol. Clin.* 1978. p. 224-232.
- [49]ALFREY, LEGENDRE, KAEHNY. « The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication ». *N. Engl. J. Med.* janvier 1976. Vol. 294, n°4, p. 184-188.
- [50]DUNEA G., MARHUKAR S., MANDAMI B., SMITH E. « Role of aluminum in dialysis dementia ». *Ann Intern Med.* avril 1978. Vol. 88 n°4, p. 502-504.
- [51]SCHREEDER M., FAVRO M., HUGHES J., PETERSEN N., BENNETT P., MAYNARD J. « Dialysis encephalopathy and aluminium exposure: an epidemiologic analysis ». *J Chron Dis.* 1983. Vol. 36, n°8, p. 581-593.
- [52]PARKINSON I., WARD M., FEEST T., FAWCETT R., KERR D. « Fracuring dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy ». *Lancet*. février 1979. Vol. 8113, n°1, p. 406-409.
- [53]RIHHIMAKI V., HANNINEN H., AKILA R., KOVALA T., KUOSMA E. « Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders ». *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2000. Vol. 2, n°26, p. 118-130.
- [54]RIFAT S., EASTWOOD M., CRAPPER MCLACHLAN D., COREY P. « Effect of exposure of miners to aluminium powder ». *The Lancet*. novembre 1990. p. 1162-1165.
- [55]ALTMANN P., HAMON C., BLAIR J., DHANESHA U., CUNNINGHAM J., MARSH F. « Disturbance of cerebral function by aluminium in hemodialysis patients without overt aluminium toxicity ». *The Lancet*. juillet 1989. p. 7-11.
- [56]BOLLA K., BRIEFEL G., SPECTOR D., SCHWARTZ B., WIELER L. « Neurocognitive effects of aluminum ». *Arch Neurol.* octobre 1992. Vol. 10, n°49, p. 1021-1026.
- [57]ALTMANN P., CUNNINGHAM J., DHANESHA U., BALLARD M., THOMPSON J., MARSH F. « Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident ». *BMJ*. septembre 1999. Vol. 329, p. 807-811.

- [58] BISHOP N., MORLEY R., DAY P., LUCAS A. « Aluminium neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions ». *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, n°22, p. 1557-1561.
- [59] AMOUYEL P. « Alzheimer ». In : *INSERM* [En ligne]. 2014. Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer> >
- [60] « Maladies Neurodégénératives - Maladie d'Alzheimer ». In : *Université Lille 2 Droit Santé* [En ligne]. Disponible sur : < <http://ea4481.univ-lille2.fr/axes-de-recherche/maladies-mentales-et-neurodegeneratives/maladies-neurodegeneratives.html> >
- [61] RONDEAU V., COMMENGES D., JACQUMIN-GADDA H., DARTIGUES J. « Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study ». *Am. J. Epidemiol.* juillet 2000. Vol. 1, n°152, p. 59-66.
- [62] GAUTIER E., FORTIER I., COURCHESNE F., PEPIN P., MORTIMER J., GAUVREAU D. « Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease ». *Environ. Res.* novembre 2000. Vol. 3, n°84, p. 234-246.
- [63] ROGERS, SIMON. « A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease ». *Age Ageing.* mars 1999. Vol. 2, n°28, p. 205-209.
- [64] INSERM. « La SEP : une maladie multifactorielle ». Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep/la-sep-une-maladie-multifactorielle> >
- [65] HERMAN M., JICK S., OLEK M., JICK H. « Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study ». *Neurology.* septembre 2004. Vol. 5, n°63, p. 838-842.
- [66] OMS. « Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la Santé: réponse à l'article de Hernán et al. intitulé "Vaccin Hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques" et publié le 14 septembre 2004 dans la revue *Neurology* ». 2004. Disponible sur : < http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/sep_04/fr/ >

- [67]EXLEY C., MAMUTSE G., KORCHAZHKINA O., PEY E., STREKOPYTOV S., POLWART A., HAWKINS C. « Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis ». *Mult. Scler.* octobre 2006. Vol. 5, n°12, p. 533-540.
- [68]EXLEY C. « Evidence of link between exposure to aluminium and multiple sclerosis ». In : *Med. News* [En ligne]. 26 février 2006. Disponible sur : < <http://www.news-medical.net/news/2006/02/16/15956.aspx> >
- [69]ARROYO-SARRALTA G., KU-GONZALEZ A., HERNANDEZ-SOTOMAYOR S., AGUILAR J. « Exposure to toxic concentrations of aluminium activates a MAPK-like protein in cell suspension cultures of *Coffea arabica* ». *Plant Physiol. Biochem.* janvier 2005. Vol. 43, n°1, p. 27-35.
- [70]SARIN S., GUPTA V., GILL K. « Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminium exposure ». *Biol. Trace Elem. Res.* 1997. Vol. 1-3, n°59, p. 133-143.
- [71]COQUET M. « Myofasciite à macrophages : mise en évidence d'une nouvelle entité ». *Kinésithérapie Rev.* juillet 2008. Vol. 8, n°79, p. 16-21.
- [72]BARON B., PELAYO P. « Physiologie de l'exercice - Vers une compréhension des limites de la performance motrice. - Schémas et prise de notes ». 2011. Disponible sur : < http://campusport.univ-lille2.fr/physio/co/grain1_Sch.html >
- [73]GHERARDI R., COQUET M., CHERIN P. « Macrophagic myofasciitis : an emerging entity ». *The Lancet.* octobre 1998. Vol. 352, n°9125, p. 347-352.
- [74]INVS, GERMMAD. *Myofasciite à macrophages : rapport d'investigation exploratoire.* INVS, mars 2001. 36 p.
- [75]GHERARDI R., AUTHIER F. « Macrophagic myofasciitis: characterisation and pathophysiology ». *Lupus.* février 2012. Vol. 2, n°21, p. 184-189.
- [76]KHAN Z., COMBADIÈRE C., AUTHIER F. « Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain ». *BMC Med.* avril 2013. Vol. 11, n°99,.
- [77]SCHROEDER J., TOLBERT P., EISEN E., MONSON R., HALLOCK M. « Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry IV; a case-control study of lung cancer ». *Am. J. Ind. Med.* mai 1997. Vol. 5, n°31, p. 525-533.

- [78]INSTITUT NATIONAL DU CANCER. « Cancer du sein : les points clés ». juillet 2014. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/points-cles> >
- [79]INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Comprendre le cancer du sein*. [En ligne]. janvier 2007. 116 p. disponible sur < <http://www.cancersdusein.curie.fr/sites/default/files/cancer-sein-guide-Inca.pdf> >
- [80]MERVIEL P., JOUVANCE O., NAEPELS P., FAUVET R., CABRY-GOUBET R., GAGNEUR O. « Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* septembre 2011. Vol. 39, n°9, p. 486-490.
- [81]UNIVERSITÉ VIRTUELLE PARIS 5. « Dépistage au cabinet : attitude du généraliste ». [En ligne]. Disponible sur : < http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV_MED/AC/FaqsAff.asp?FaqsCle=240-1&Rep=&NSuj=240&NbrFaq=6 >
- [82]EXLEY C., CHARLES L. M., BARR L., MARTIN C., POLWART A., DARBRE P. D. « Aluminium in human breast tissue ». *J. Inorg. Biochem.* septembre 2007. Vol. 101, n°9, p. 1344-1346.
- [83]MAMER M., LUPORSI E., GLIGOROOV J., LOKIEC F., SPIELMANN M. « L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein ». *Bull. Cancérologie.* juin 2008. Vol. 9, n°95, p. 871-880.
- [84]DARBRE P. D. « Aluminium, antiperspirants and breast cancer ». *J. Inorg. Biochem.* août 2005. Vol. 99, n°9, p. 1912-1919.
- [85]MIRICK D., DAVIS S., THOMAS D. « Antiperspirant use and the risk of breast cancer ». *J. Natl. Cancer Inst.* octobre 2002. Vol. 94, n°20, p. 1578-1580.
- [86]KLEIN J. P., MOLD M., MERY L., COTTIER M., EXLEY C. « Aluminum content of human semen: Implications for semen quality ». *Reprod. Toxicol.* octobre 2014. Vol. 50, p. 43-48.
- [87]INTERNATIONAL ALUMINIUM INSTITUTE. *The Global Aluminium Industry 40 years from 1972*. [En ligne]. février 2013. 27 p. Disponible sur: <http://www.world-aluminium.org/media/filer_public/2013/02/25/an_outlook_of_the_global_aluminium_industry_1972_-_present_day.pdf >

[88] « Thériaque ». In : *Thériaque.org* [En ligne]. Disponible sur : <
http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php >

[89] *Vaccination, êtes-vous à jour? Calendrier simplifié des vaccinations 2014 - carte postale.*
[En ligne]. Disponible sur : <
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1175.pdf> >

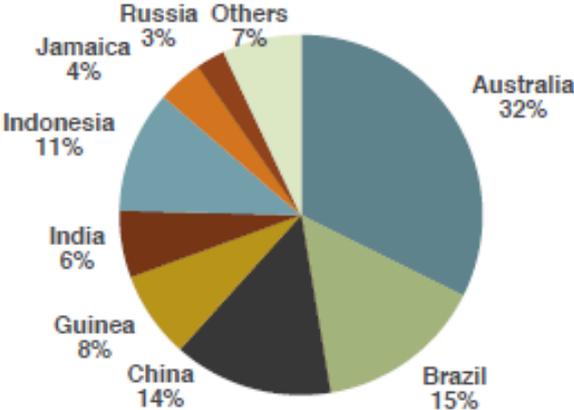
[90] PARIENTE A. « Encéphalopathie hépatique minime et risque d'accident de voiture ». *Hépto-Gastro Oncol. Dig.* 2010. Vol. 17, n°2, p. 158–161.

Table des annexes

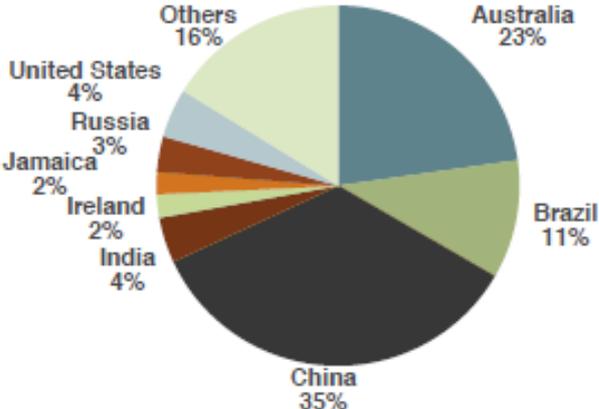
Annexe 1. Répartition de la production annuelle mondiale de bauxite, alumine et aluminium en 2010.....	120
Annexe 2. Les médicaments contenant de l'aluminium dans leurs substances actives.....	121
Annexe 3. Les spécialités contenant de l'aluminium dans leurs excipients.....	123
Annexe 4. Les vaccins contenant de l'aluminium dans leurs excipients.....	125
Annexe 5. Additifs alimentaires autorisés contenant des sels d'aluminium (arrêté du 2 octobre 1997).....	130
Annexe 6. Teneur en aluminium de quelques aliments	131
Annexe 7. Calendrier vaccinal 2014.....	132
Annexe 8. Principe du DSST.....	133
Annexe 9. Symptômes cliniques décrits par les patients atteints de MMF.....	134

Annexe 1. Répartition de la production annuelle mondiale de bauxite, alumine et aluminium en 2010 [87]

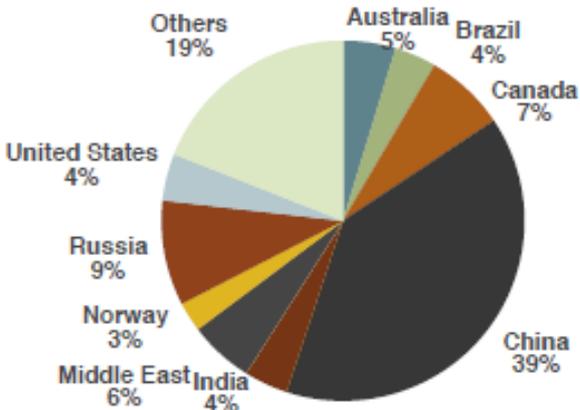
Bauxite (215.2 Mt)



Alumina (88.6 Mt)



Primary Aluminium (41.1 Mt)



Annexe 2. Les médicaments contenant de l'aluminium dans leurs substances actives

[88] [36] [2]

Spécialité	Forme	Sel d'Al présent	Quantité de sel d'Al présent par unité de prise (mg)	Quantité d'Al présent par unité de prise (mg)	Posologie maximale par jour	Quantité d'Al ingérée par jour à la posologie maximale (mg)
ACIDRINE®	Comprimé	Aminocétate d'aluminium	250	50	6	300
GASTROPULGITE®	Poudre orale	Hydroxyde d'aluminium	500	108	6	657
GELOX®	Suspension buvable	Hydroxyde d'aluminium	425	225	6	1350
MAALOX MAUX D'ESTOMAC®	Comprimé	Hydroxyde d'aluminium	400	211,76	12	2541,12
MAALOX MAUX D'ESTOMAC®	Suspension buvable	Hydroxyde d'aluminium	460	24 3,52	12	2922,24
MARGA®	Comprimé	Hydroxyde d'aluminium	100	50	6	300
MOXYDAR®	Comprimé et suspension buvable	Oxyde d'aluminium	500	174,24 à 226,42	4	697 à 906

PHOSPHALUGEL®	Suspension buvable	Phosphate d'aluminium	2476	564	6	3276
POLYSILANE®	Comprimé	Oxyde d'aluminium	500	141,6	6	850
RENNIELIQUO®	Comprimé et suspension buvable	Hydrotalcite	1000	90	4	360
RIOPAN®	Comprimé et suspension buvable	Magaldrate	944,5	98	6	688
ROCGEL®	Suspension buvable	Oxyde d'aluminium	1212	641	6	3846
TOPAAL®	Comprimé	Oxyde d'aluminium	60	16	6	96
TOPAAL®	Suspension buvable	Oxyde d'aluminium	30	8	6	48
XOLAAM®	Comprimé	Hydroxyde d'aluminium	400	211,76	6	1270,56
XOLAAM®	Suspension buvable	Hydroxyde d'aluminium	525	277,93	6	1667,61

Annexe 3. Les spécialités contenant de l'aluminium dans leurs excipients [88] [36]

ADROVANCE® 70MG/140MCG CPR	LIDOCAINE® GNT 5% EMLATRE
ADROVANCE® 70MG/70MCG CPR	LOGIMAX® LP 5MG/47,5MG CPR
ADVILCAPS® 400MG CAPSULE	METOCALCIUM® 600MG/400UI CPR
ASASANTINE® LP GELULE	MODAFINIL® EG 100MG CPR
BEDELIX 3G® PDR ORALE ET RECTALE	MOSIL® 400MG CPR
BETESIL® 2,25MG EMLATRE	NICORETTESKIN® 10MG/16H DISP. TRANSDERMIQUE
CALCOS VIT D3® 500MG/400UI CPR	NICORETTESKIN® 15MG/16H DISP. TRANSDERMIQUE
CHIBRO-PROSCAR® 5MG CPR	NICORETTESKIN® 25MG/16H DISP. TRANSDERMIQUE
CLARADOL CAFEINE® 500MG/50MG CPR	NITRIDERM® TTS 10MG/24H DISP. TRANSDERMIQUE
COMBANTRIN® 125MG/2,5ML BUV. FL. 15ML	NITRIDERM® TTS 15MG/24H DISP. TRANSDERMIQUE
DICLOFENAC® RTC 1% EMLATRE	NITRIDERM® TTS 5MG/24H DISP. TRANSDERMIQUE
EFFEXOR® LP 37,5MG GELULE	PEDIAZOLE® GRANULES FL. 200ML
EFFICORT® LIPOPHILE 0,127% CREME 30G	PIPORTIL® 10MG CPR
ERYTHROCINE® 1G GRANULES SACHET	PRAVASTATINE® ALMUS 20MG CPR
ERYTHROCINE® 500MG GRANULES SACHET	PRAVASTATINE® ALMUS 40MG CPR
EURELIX® 6MG GELULE	PRAVASTATINE® ARROW 10MG CPR
FLECTOR® TISSUGEL HEPARINE EMLATRE	PRAVASTATINE® ARROW 20MG CPR
FLECTORTISSUGELEP® 1% EMLATRE	PRAVASTATINE® ARROW 40MG CPR

FLODIL® LP 5MG CPR	PRAVASTATINE® CRISTER 10MG CPR
FOSAVANCE® 70MG/140MCG CPR	PRAVASTATINE® CRISTER 20MG CPR
FOSAVANCE® 70MG/70MCG CPR	PRAVASTATINE® CRISTER 40MG CPR
HELMINTOX® 125MG/2,5ML FL. BUV. 15ML Gé	RIFATER® CPR
HEXTRIL® 0,5% GEL GINGIVAL TB. 10G	SCOPODERM® TTS 1MG/72H SYST. TRANSDERMIQUE
LAMICTAL® 100MG CPR DISP	SELOKEN® LP 200MG CPR
LAMICTAL® 200MG CPR DISP	SILDENAFIL® EG 100MG CPR
LAMICTAL® 25MG CPR DISP	SILDENAFIL® EG 50MG CPR
LAMICTAL® 2MG CPR DISP	TRIDESONIT® 0,05% CREME TB. 30G
LAMICTAL® 50MG CPR DISP	VELITEN® CPR
LAMICTAL® 5MG CPR DISP	VERSATIS® 5% EMLATRE
LASILIX RETARD® 60MG GELULE	VOLTARENPLAST® 1% EMLATRE
LIDENE® 15MG CPR	

Annexe 4. Les vaccins contenant de l'aluminium dans leurs excipients [36] [11]

Spécialité Vaccinale	Laboratoire	Indication	Sel d'aluminium présent	Quantité d'aluminium présent *
AVAXIM 160U®	Sanofi Pasteur MSD	Hépatite A	Hydroxyde d'aluminium	300 µg
BOOSTRIX TETRA®	GlaxoSmithKline	Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite	Oxyde d'aluminium	300 µg
			Phosphate d'aluminium	200 µg
CERVARIX®	GlaxoSmithKline	Papillomavirus	Hydroxyde d'aluminium	500 µg
ENCEPUR®	Novartis	Méningo-encéphalite à tiques	Hydroxyde d'aluminium	300 à 400 µg
ENGERIX B 10 µg/0,5mL®	GlaxoSmithKline	Hépatite B	Hydroxyde d'aluminium	250 µg
ENGERIX B 20 µg/1mL®	GlaxoSmithKline	Hépatite B	Hydroxyde d'aluminium	500 µg
GARDASIL®	Sanofi Pasteur MSD	Papillomavirus	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	225 µg

VACCIN GENHEVAC B PASTEUR®	Sanofi Pasteur MSD	Hépatite B	Hydroxyde d'aluminium	–
HAVRIX 1440 U®	GlaxoSmithKline	Hépatite A	Hydroxyde d'aluminium	500 µg
HAVRIX 720 U®	GlaxoSmithKline	Hépatite A	Hydroxyde d'aluminium	250 µg
HBVAXPRO®40 µg/mL	Sanofi Pasteur MSD	Hépatite B	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	500 µg
HBVAXPRO®10 µg/mL	Sanofi Pasteur MSD	Hépatite B	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	500 µg
HBVAXPRO®5 µg/0,5mL	Sanofi Pasteur MSD	Hépatite B	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	250 µg
INFANRIX HEXA®	GlaxoSmithKline	Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B, <i>haemophilus influenzae b</i>	Hydroxyde d'aluminium Phosphate d'aluminium	500 µg 320 µg

INFANRIXQUINTA®	GlaxoSmithKline	Coqueluche, diphthérie, tétanos, poliomyélite, <i>haemophilus influenzae b</i>	Oxyde d'aluminium	500 µg
INFANRIXTETRA®	GlaxoSmithKline	Coqueluche, diphthérie, tétanos, poliomyélite	Hydroxyde d'aluminium	500 µg
IXIARO®	Novartis	Encéphalite japonaise	Hydroxyde d'aluminium	250 µg
MENINGITEC®	Wyeth Pharmaceuticals France	Méningite, prévention des infections à méningocoques C	Phosphate d'aluminium	125 µg
MENJUGATEKIT®	Novartis Vaccines and Diagnostics SRL	Méningite, prévention des infections à méningocoques C	Hydroxyde d'aluminium	300 à 400 µg
NEISVAC®	Baxter International Inc.	Méningite, prévention des infections à méningocoques C	Hydroxyde d'aluminium	500 µg

PENTAVAC®	Sanofi Pasteur MSD	Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite, <i>haemophilus influenzae b</i>	Hydroxyde d'aluminium	300 µg
PREVENAR®	Wyeth Lederle Vaccines SA	Pneumococcies ou immunisation active contre les maladies invasives comprenant septicémie, méningite, pneumonie	Phosphate d'aluminium	125 µg
REPEVAX®	Sanofi Pasteur MSD	Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite	Phosphate d'aluminium	330 µg
REVAXIS®	Sanofi Pasteur MSD	Diphtérie, tétanos, poliomyélite	Hydroxyde d'aluminium	–
TETRAVAC ACELLULAIRE®	Sanofi Pasteur MSD SNC	Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite	Hydroxyde d'aluminium	–
TICOVAC® 0,25mL	Baxter	Méningo- encéphalite à tiques	Hydroxyde d'aluminium	170 µg

TIOVAC® 0,5mL	Baxter	Méningo- encéphalite à tiques	Hydroxyde d'aluminium	350 µg
TWINRIX® adulte	GlaxoSmithKline	Hépatite A et B	Hydroxyde d'aluminium Phosphate d'aluminium	50 µg 400 µg
TWINRIX® enfant	GlaxoSmithKline	Hépatite A et B	Hydroxyde d'aluminium Phosphate d'aluminium	25 µg 200 µg
TYAVAX®	Sanofi Pasteur MSD	Hépatite A et typhoïdique	Hydroxyde d'aluminium	300 µg
VACCIN TETANIQUE PASTEUR®	Sanofi Pasteur MSD	Tétanos	Hydroxyde d'aluminium	600 µg

* Les valeurs indiquées correspondent à la quantité d'aluminium sous sa forme Al³⁺ pour une dose de vaccin. Quand cette donnée n'est pas précisée par le laboratoire, elle est signalée par le symbole – .

Annexe 5. Additifs alimentaires autorisés contenant des sels d'aluminium (arrêté du 2 octobre 1997) [2]

N°	Nom	Denrées alimentaires	Quantité maximale
E520 E521 E522 E523	Sulfate d'aluminium Sulfate d'aluminium sodique Sulfate d'aluminium potassique Sulfate d'aluminium ammonique	- Blanc d'œuf - Fruits et légumes confits, cristallisés et glacés	30 mg/kg 200 mg/kg <i>seul ou en mélange exprimé en aluminium</i>
E541	Phosphate d'aluminium sodique	Produits de boulangerie fine (scones et gâteaux uniquement)	1 g/kg <i>exprimé en aluminium</i>
E554 E555 E556 E559	Silicate aluminosodique Silicate aluminopotassique Silicate aluminocalcique Silicate d'aluminium (kaolin)	- Denrées séchées en poudre (y compris les sucres) - Sels et ses produits de remplacement - Compléments alimentaires - Denrées alimentaires en comprimés, en pastilles et en dragées - Fromage à pâte dure, à pâte demi-dure et fondu, râpé ou en tranches - Confiseries à l'exclusion du chocolat (traitement en surface uniquement) - Matières grasses tartinables pour enduire les moules à pâtisserie	10 g/kg 10 g/kg <i>Quantum satis</i> <i>Quantum satis</i> 10 g/kg <i>Quantum satis</i> 30 g/kg
E173	Aluminium	Enrobage des confiseries au sucre destinées à la décoration des gâteaux et de la pâtisserie	Colorant : <i>Quantum satis</i>
E559	Silicate d'aluminium (kaolin)		Colorant : au maximum 5%

Annexe 6. Teneur en aluminium de quelques aliments [16]

Groupe d'aliment	Teneur en aluminium (en mg/kg de poids frais)
Pains, biscottes	4,06
Céréales du petit déjeuner	3,00
Biscuits	5,29
Pâtisseries	1,40
Lait	0,19
Beurre	0,08
Œufs	0,10
Huiles	0,05
Viandes/Volailles	0,23
Poisson	0,51
Crustacées/Mollusques	17,1
Légumes	3,22
Fruits	0,41
Fruits secs/graines oléagineuses	4,10
Glaces	3,91
Chocolat	3,69
Pizzas/ Quiches	2,24

Annexe 7. Calendrier vaccinal 2014 [89]

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2014
calendrier simplifié
des vaccinations

Âge approprié	Naissance	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG												
Diphthérie-tétanos-Polomyélite												Tous les 10 ans
Coqueluche												
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)												
Hépatite B												
Pneumocoque												
Méningocoque C												
Rougeole-Oreillons-Rubéole												
Papillomavirus humain (HPV)												
grippe												Tous les ans

Annexe 8. Principe du DSST [90]

Le test consiste à faire remplir au sujet le plus de cases possible dans un temps limité de 90 secondes. Les cases se remplissent en faisant coïncider les paires "chiffre-symbole" comme dans l'exemple si dessous.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∨	⊃	÷	∧	X	⊂	⊄	⊆	⊇

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
⊃	∨	÷	∨	∧															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∨	⊃	÷	∧	X	⊂	⊄	⊆	⊇

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	2	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

Annexe 9. Symptômes cliniques décrits par les patients atteints de MMF [42]

Signes cliniques	Evénement médical décrit au moins une fois par le Clinicien ou le Patient (n=417)	
	n	%
Myalgies	324	77,7
Asthénie	294	70,5
Arthralgies	212	50,8
Douleurs diffuses	180	43,2
Troubles de la mémoire	155	37,2
Faiblesse musculaire	142	34,1
Troubles du sommeil	131	31,4
Troubles de l'humeur, Anxiété	99	23,7
Troubles sensitifs	89	21,3
Troubles ophtalmologiques	87	20,9
Céphalées	76	18,2
Troubles de l'équilibre	74	17,7
Crampes	70	16,8
Troubles digestifs	55	13,2
Troubles respiratoires	38	9,1
Sensation de brûlure	38	9,1
Fièvre	33	7,9
Troubles urinaires	30	7,2
Troubles de l'élocution	28	6,7
Tremblements	27	6,5
Signes cardio-vasculaires	26	6,2
Signes dermatologiques	24	5,8
Perte de poids	22	5,3
Amyotrophie	17	4,1
Dysphagie	17	4,1
Douleurs abdominales	15	3,6
Prise de poids	14	3,4
Perte de cheveux	6	1,4
Sécheresse buccale	5	1,2

Table des matières

1. Généralités sur l'élément aluminium	14
1.1. Présentation physico-chimique	14
1.2. L'aluminium, un élément d'origine naturelle	14
1.3. L'extraction de l'aluminium.....	16
1.3.1. Le processus	16
1.3.2. Conséquences environnementales	18
1.4. Utilisation de l'aluminium	22
2. Exposition de l'être humain à l'aluminium et réglementation	24
2.1. Exposition chez les professionnels de l'aluminium	24
2.1.1. Valeurs constatées.....	24
2.1.2. Valeurs réglementaires	24
2.2. Exposition chez la population générale	25
2.2.1. Exposition par l'air	25
2.2.2. Exposition par l'eau.....	26
2.2.2.1. Eau du robinet.....	26
2.2.2.2. Eaux embouteillées.....	29
2.2.3. Exposition alimentaire	30
2.2.3.1. Les aliments pouvant contenir de l'aluminium.....	30
2.2.3.2. Les additifs alimentaires	32
2.2.3.3. Les objets au contact des aliments	33
2.2.4. Exposition par les produits cosmétiques	36
2.2.5. Exposition par les produits de santé.....	39
2.2.5.1. Médicaments antiacides et pansements gastro-intestinaux	39
2.2.5.2. Nutrition parentérale	41
2.2.5.3. Produits de dialyse.....	43
2.2.5.4. Les vaccins.....	45
2.3. Bilan de l'exposition externe à l'aluminium	49
3. Cinétique de l'aluminium dans l'organisme	51
3.1. Absorption de l'aluminium dans l'organisme	51
3.1.1. Voie respiratoire	51

3.1.2. Voie orale	52
3.1.3. Voie cutanée	55
3.1.4. Voie intramusculaire.....	55
3.1.5. Bilan de l'exposition systémique à l'aluminium.....	56
3.2. Distribution de l'aluminium dans l'organisme.....	58
3.3. Elimination de l'aluminium dans l'organisme	60
3.4. Bioindicateurs et niveaux d'aluminium dans l'organisme	60
4. Toxicité de l'aluminium	64
4.1. Toxicité aiguë	64
4.2. Toxicité chronique	65
4.2.1. Effets neurologiques	65
4.2.1.1. Encéphalopathie	65
4.2.1.2. Troubles psychomoteurs.....	71
4.2.1.3. Maladie d'Alzheimer.....	75
4.2.2. Effets immunitaires et allergiques.....	85
4.2.2.1. Sclérose en plaques	85
4.2.2.2. Myofasciite à macrophages	88
4.2.2.3. Réactions allergiques.....	95
4.2.3. Effets cancérigènes.....	95
4.2.4. Autres effets	101
4.2.4.1. Effets osseux.....	101
4.2.4.2. Effets respiratoires	103
4.2.4.3. Effets hématologiques	104
4.2.4.4. Effets sur le système digestif	105
4.2.4.5. Effets sur la reproduction	105
Conclusion	107
Références bibliographiques.....	110
Table des annexes.....	119
Annexes.....	120
Table des matières.....	135
Liste des figures.....	137
Liste des tableaux.....	139
Serment de Galien.....	140

Table des illustrations

Figure 1 : Réaction de dissolution de l'alumine lors de la phase d'attaque.....	16
Figure 2 : Procédé de Bayer.....	17
Figure 3 : Principales réactions lors de l'électrolyse.....	18
Figure 4 : Estimation de la réserve mondiale de bauxite chez les principaux pays producteurs en 2008.....	19
Figure 5 : Production de CF ₄ et C ₂ F ₆ par tonne d'aluminium rapportée entre 2006 et 2011..	20
Figure 6 : Variation des émissions de gaz à effet de serre lors de la production d'aluminium entre 1990 et 2011.....	20
Figure 7 : Consommation d'aluminium par secteur d'activité en Europe en 2011.....	23
Figure 8 : Les différentes formes d'aluminium dans l'eau.....	27
Figure 9 : Fréquence de dépassement de la valeur réglementaire par département	28
Figure 10 : Teneurs en aluminium retrouvés dans divers sodas et jus de fruits	34
Figure 11 : Composés à base d'aluminium pouvant être utilisés dans les produits cosmétiques selon la base CosIng.....	36
Figure 12 : Concentrations des sels d'aluminium utilisés dans chaque catégorie cosmétique	37
Figure 13 : Concentrations en aluminium retrouvées dans quelques solutés industriels utilisés en nutrition parentérale.....	42
Figure 14 : Mode d'action des adjuvants dans la réponse immunitaire mise en jeu lors d'une vaccination.....	46
Figure 15 : Distribution de l'aluminium dans l'organisme.....	58
Figure 16 : Electroencéphalogramme typiquement retrouvé chez un patient atteint d'encéphalopathie des dialysés.....	68
Figure 17 : Electroencéphalogrammes retrouvés en pré et post-dialyse.....	69
Figure 18 : Les deux types de lésions retrouvées dans la maladie d'Alzheimer.....	76
Figure 19 : Représentation schématique de la structure du muscle strié squelettique.....	88

Figure 20 : Coupe histologique du muscle deltoïde montrant les fibres musculaires (fm) intactes et l'infiltration de l'endomysium (Fascia) par des macrophages (M) à inclusions.....88

Figure 21 : Structure du sein.....97

Figure 22 : Les 3 niveaux d'interférence de l'aluminium dans l'action cellulaire des œstrogènes.....99

Table des tableaux

Tableau I : Etat d'ionisation et mobilité de l'aluminium en fonction du pH.....	15
Tableau II : Valeurs limites recommandées en France.....	25
Tableau III : Exposition à l'aluminium par les antitranspirants.....	38
Tableau IV : Quantité minimale et maximale d'aluminium apportée par la vaccination recommandée en France au cours de la vie (jusqu'à l'âge de 65 ans).....	48
Tableau V : Bilan de l'exposition externe à l'aluminium chez la population générale et les professionnels	50
Tableau VI : Bilan de l'exposition systémique à l'aluminium chez la population générale.....	57
Tableau VII : Concentrations biologiques en aluminium chez la population générale, dialysée et professionnelle.....	63
Tableau VIII : Synthèse des principales manifestations cliniques et biologiques de la MMF rapportées dans la littérature.....	92

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

L'aluminium et son potentiel toxique

Résumé :

L'aluminium est un élément omniprésent dans notre quotidien. En plus de sa présence naturelle dans l'environnement, il est également beaucoup utilisé dans l'industrie. On va ainsi le retrouver dans les eaux, les aliments, les produits cosmétiques et les médicaments. L'homme est donc exposé tous les jours à de faibles doses d'aluminium. Les effets toxiques de ce métal sont connus depuis longtemps chez les populations très exposées à l'aluminium comme les professionnels ou les dialysés. Mais chez la population générale, l'exposition chronique à de faibles doses d'aluminium pourrait s'avérer potentiellement toxique pour l'homme. Même si les mécanismes entrant en jeu dans cette toxicité ne sont que partiellement élucidés, certaines études montrent que l'aluminium pourrait avoir des effets toxiques neurologiques, immunologiques, hématologiques, cancérigènes, osseux, respiratoires et sur les fonctions de reproduction. L'objectif de cette thèse est multiple. Il est tout d'abord de montrer que ce ne sont pas les sources qui exposent le plus à l'aluminium qui contribuent le plus à la charge de l'organisme en cet élément. Elle a également comme objectifs de faire le point sur les différentes études publiées jusqu'à présent et de mettre en avant leurs éventuelles limites afin de comprendre quels sont réellement les effets toxiques que l'on peut attribuer à l'aluminium et tirer des conclusions sur ce sujet qui n'a pas fini de faire débat.

Mots-clés :

Aluminium, exposition chronique, effets toxiques, eau, alimentation, produits cosmétiques, médicaments, vaccins

Abstract :

Aluminum is an ever-present element in daily life. In addition to its natural presence in the environment, it is also widely used in industry. It is found in water, food, cosmetics and drugs. Humans are therefore exposed daily to low doses of aluminum. The toxic effects of this metal have been known for a long time in populations particularly exposed to aluminum such as people coming in contact with it due to their work or in dialysed patients. However, in the general population, a chronic exposure to low doses of aluminum could be potentially toxic for the human being. Even if the mechanisms involved in this toxicity have only been partially clarified, some studies show that aluminum could have neurological, immunological, haematological, carcinogenic, bone, respiratory and reproductive functions toxic effects. The aim of this thesis is multiple. First of all, to show that is not the sources which cause the highest exposure to aluminium that are responsible for being the highest contributors in transmitting this element to the body. It also aims to review the various studies published to date and to highlight their potential limitations so as to understand what really are the toxic effects that can be caused by aluminium and to draw conclusions on this highly debated subject.

Keywords :

Aluminium, chronic exposure, toxic effects, water, food, cosmetics, drugs, vaccines