

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

**Evaluation des risques sanitaires
liés à l'exposition de la population
française à l'aluminium**

EAUX, ALIMENTS, PRODUITS DE SANTE

novembre 2003

COMITE DE PILOTAGE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

- Sophie GALLOTTI, Juliette HOSPITALIER, Dominique TRICARD (Afssa)
- Anne CASTOT, Dominique MASSET, Christelle RATIGNIER (Afssaps)
- Nadine FRERY et Claire GOURIER-FRERY (InVS)

COORDINATION INTERAGENCE

- Sébastien LA VIEILLE, Marie-Hélène LOULERGUE (Afssa)

GROUPES D'EXPERTS ET AUTEURS

Groupe exposition

- Section alimentation

- Michel BOISSET, ADR Paris 7 Saint Lazare, Faculté de médecine Xavier Bichat, Paris 18
- Jean-Roger CLAUDE, Laboratoire de toxicologie, Faculté de pharmacie, Paris 6
- Sophie GALLOTTI, Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires, Afssa, Maisons-Alfort
- Thierry GUERIN, CEN métaux, Afssa, Maisons-Alfort
- Daniel RIBERA, BIO Tox, Villenave d'Ornon
- Georges de SAINT-BLANQUAT, Département universitaire des sciences d'Agen, Agen

- Section eaux

- Gilbert ALCAYDE, Savigny sur Orge
- Jean BONTOUX, Département sciences de l'environnement et santé publique, Université Montpellier 1
- Laurent GRIMAULT, Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires, Afssa Maisons-Alfort
- Juliette HOSPITALIER, Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires, Afssa Maisons-Alfort
- Yves LEVI, Laboratoire environnement – santé publique, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry
- Pierre LEROY, CRECEP, Paris 14
- Daniel MARCHAND, DRASS Bretagne, Rennes
- Georges MAYDATCHEVSKY, CSTB, Marne la Vallée
- Alain MEUNIER, DRASS Pays de Loire, Nantes
- Antoine MONTIEL, SAGEP, Paris 14
- Georges POPOFF, Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires, Afssa Maisons-Alfort

- René SEUX, Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé, ENSP, Rennes
- Dominique TRICARD, Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires, Afssa Maisons-Alfort
- Bénédicte WELTE, SAGEP, Paris 14

- Section produits de santé

- Joël ANKRI, Hôpital Sainte Perine - Rossini, Paris
- Marc-André BIGARD, Service d'Hépatogastroentérologie, Vandoeuvre
- Jacques BELEGAUD, Faculté de pharmacie, Université Picardie, Amiens
- Gérard BLEICHNER, Centre Hospitalier V.Dupouy, Argenteuil
- Anne CASTOT, Département des Vigilances, Afssaps
- Jean-Roger CLAUDE, Laboratoire de toxicologie, Faculté de pharmacie, Paris 6
- Olivier GUILLARD, Toxicologie, Poitiers
- Dominique MASSET, Département des Vigilances, Afssaps
- François-Marie PAILLER, Département des Vigilances, Afssaps
- Cristelle RATIGNIER, Département des Vigilances, Afssaps
- Jean-Fabien ZAZZO, Hôpital Antoine Béclère, Clamart

Groupe toxicologie

- Pierre ALAIN, Laboratoire de pharmacologie, Angers
- Jacques BELLEGAUD, Faculté de pharmacie, Université Picardie, Amiens
- Michel BOISSET, ADR Paris 7 Saint Lazare, Faculté de médecine Xavier Bichat, Paris 18
- Anne CASTOT, Département des Vigilances, Afssaps
- Jean-Roger CLAUDE, Laboratoire de toxicologie, Faculté de pharmacie, Paris 6
- Bertrand DIQUET, Pharmacologie et toxicologie, CHU Angers
- Robert GARNIER, toxicologie, Centre Anti-Poisons, Paris
- Olivier GUILLARD, Toxicologie, Poitiers
- Dominique MASSET, Département des Vigilances, Afssaps
- François-Marie PAILLER, Département des Vigilances, Afssaps
- Cristelle RATIGNIER, Département des Vigilances, Afssaps
- Daniel RIBERA, BIO Tox, Villenave d'Ornon
- Anne-Cécile RIMANIOL, CEA, Paris
- Dominique TREMBLAY, Département des Vigilances, Afssaps

Groupe épidémiologie

- Daniel BEQUET, neurologie, Hôpital Val de Grâce, Paris
- Claudine BERR, épidémiologie – neurologie, vieillissement cérébral, INSERM U 360, Paris
- Alain BESSET, neurologie, Hôpital Gui de Chauliac, EPI 9930 – pathologies neuro-dégénératives centrales- Montpellier
- Anne CASTOT, évaluation des médicaments et produits biologiques, AFSSAPS, Saint Denis
- Daniel COMMENGES, épidémiologie, biostatistiques – épidémiologie, santé publique et développement- INSERM U 330, Bordeaux
- Sylvaine CORDIER, épidémiologie, INSERM U 435, Rennes

- Nadine FRERY, épidémiologie santé-environnement, InVS, Saint Maurice
- Robert GARNIER, toxicologie, Centre Anti-Poisons, Paris
- Claire GOURIER-FRERY, épidémiologie santé-environnement, InVS, Saint Maurice
- Hubert ISNARD, épidémiologie maladies chroniques et traumatismes, InVS, Saint Maurice
- Coralie RAVault, épidémiologie santé-environnement, InVS, Saint Maurice
- Claude RENAUDEAU, pharmacologie, Hôpital d'instruction des Armées Percy, Clamart

Nos remerciements à Frédéric DOR (InVS) pour sa contribution à la rédaction du chapitre sur les valeurs toxicologiques de référence et à Marie-Odile RAMBOURG (InVS) pour sa relecture attentive concernant les aspects de toxicologie ainsi qu'à Françoise GAUCHARD (Afssa) pour sa relecture globale du document.

L'Institut de Veille Sanitaire et ses experts ont rédigé un rapport détaillé concernant les études épidémiologiques et la réflexion s'y rapportant. Ce rapport intitulé « Aluminium et effets sur la santé : Synthèse des études épidémiologiques » est disponible auprès de l'InVS.

Le présent rapport ne fait état que des conclusions de ces études épidémiologiques.

1- CONTEXTE ET OBJECTIFS	9
2- ORIGINES ET PRINCIPAUX USAGES DE L'ALUMINIUM	11
2.1. PRESENCE DANS LA NATURE	11
2.2. UTILISATIONS DE L'ALUMINIUM	12
3-CONDUITE DES TRAVAUX	13
3.1. GROUPE « EXPOSITION »	13
3.1.1. METHODE DE TRAVAIL	13
3.1.2. QUESTIONS AUX EXPERTS	14
3.2. GROUPE « TOXICOLOGIE »	15
3.2.1. METHODE DE TRAVAIL	15
3.2.2. QUESTIONS AUX EXPERTS	16
3.3. GROUPE « EPIDEMIOLOGIE »	16
3.3.1. METHODE DE TRAVAIL	16
3.3.2. QUESTIONS AUX EXPERTS	16
4- METHODES DE DOSAGE DE L'ALUMINIUM DANS L'EAU ET LES MATRICES BIOLOGIQUES ET ALIMENTAIRES	18
PREAMBULE	18
4.1. METHODES DE DETECTION ET DE QUANTIFICATION	18
4.1.1. TECHNIQUES D'ANALYSE DE L'ALUMINIUM TOTAL	18
4.1.2. TECHNIQUES DE SPECIATION DE L'ALUMINIUM	19
4.2. METHODES NORMALISEES	19
4.2.1. EAUX	19
4.2.2. MATRICES ALIMENTAIRES	20
4.2.3. MILIEUX BIOLOGIQUES	20
4.3. QUALITE DES RESULTATS	20
4.3.1. CONTROLE QUALITE INTERNE (CQI)	20
4.3.2. CONTROLES QUALITE EXTERNES (CQE)	21
4.4. CONCLUSION GENERALE	23
5. CONTEXTE REGLEMENTAIRE	24
5.1. ALIMENTS	24
5.1.1. LES ADDITIFS ALIMENTAIRES	24
5.1.2. LES MATERIAUX AU CONTACT DES DENREES ALIMENTAIRES	24
5.2. EAUX	25
5.2.1. EAUX DE DISTRIBUTION PUBLIQUE	25
5.2.2. EAUX EMBOUTEILLEES	28

5.3. PRODUITS DE SANTE	30
5.3.1. MEDICAMENTS ANTI-ACIDES ET NUTRITION PARENTERALE	30
5.3.2. L'EAU DE DIALYSE	30
5.3.3. PRODUITS COSMETIQUES	30
5.4. APPORTS EN MILIEU PROFESSIONNEL	31
6. EXPOSITION	32
<hr/>	
6.1. ALIMENTS	32
6.1.1. TENEURS EN ALUMINIUM DANS LES ALIMENTS	32
6.1.2. ESTIMATION DE L'APPORT ALIMENTAIRE D'ALUMINIUM	33
6.1.3. ESTIMATION DES APPORTS LIES A L'UTILISATION D'ADDITIFS ALIMENTAIRES	37
6.1.4. ESTIMATION DES APPORTS PAR MIGRATION A PARTIR DES EMBALLAGES ET DES USTENSILES	37
6.1.5. CONCLUSIONS	39
6.2. EAUX DE DISTRIBUTION PUBLIQUE	41
6.2.1. PRODUCTION ET DISTRIBUTION	41
6.2.2. L'ALUMINIUM DANS LES EAUX	41
6.2.3. ALUMINIUM ET TRAITEMENT DES EAUX	41
6.2.4. TENEURS EN ALUMINIUM DES EAUX	42
6.2.5. ENQUETE SUR LES INSTALLATIONS DE TRAITEMENT D'EAU UTILISANT DES PRODUITS A BASE D'ALUMINIUM	54
6.3 EAUX EMBOUTEILLEES	61
6.3.1. EAUX MINERALES NATURELLES	61
6.3.2. EAUX DE SOURCE ET EAUX RENDUES POTABLES PAR TRAITEMENT	61
6.4. PRODUITS DE SANTE	62
6.4.1. LES MEDICAMENTS ANTI-ACIDES ET LES PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX	62
6.4.2. LES PRODUITS COSMETIQUES	70
6.4.3. L'EAU DE DIALYSE	72
6.4.4. LA NUTRITION PARENTERALE	72
7. CINETIQUE ET METABOLISME DE L'ALUMINIUM	75
<hr/>	
7.1 LES PRINCIPALES VOIES D'ABSORPTION	75
7.1.1. ABSORPTION PULMONAIRE	75
7.1.2. ABSORPTION DIGESTIVE	76
7.1.3. ABSORPTION CUTANEE	78
7.2 FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES INFLUENÇANT LA BIODISPONIBILITE	79
7.2.1 LE PH	79
7.2.2 LA SPECIATION	80
7.3 DISTRIBUTION	83
7.3.1. ETUDES ANIMALES	83
7.3.2. OBSERVATIONS HUMAINES	83
7.4 ELIMINATION	84
7.5 BIOMETROLOGIE	85
7.5.1 ALUMINIUM SERIQUE	85
7.5.2 ALUMINIUM URINAIRE	85
7.5.3 ALUMINIUM OSSEUX	85
7.5.4 ALUMINIUM INTRACEREBRAL	86

7.5.5 ALUMINIUM DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN	86
7.6 CONCENTRATIONS EN ALUMINIUM CHEZ L'HOMME DANS LES DIFFERENTS MILIEUX BIOLOGIQUES	86
7.7 CONCLUSIONS SUR CINETIQUE ET METABOLISME DE L'ALUMINIUM	87
8. TOXICITE DE L'ALUMINIUM	88
<hr/>	
8.1 TOXICITE AIGUË	88
8.1.1 DONNEES ANIMALES	88
8.1.2 OBSERVATIONS HUMAINES	88
8.2 TOXICITE CHRONIQUE	89
8.2.1. DONNEES ANIMALES	89
8.2.2. OBSERVATIONS HUMAINES	90
8.3 ORGANES CIBLES ET EFFETS SANITAIRES CHEZ L'HOMME	92
8.3.1 SYSTEME NERVEUX CENTRAL	92
8.3.2 TISSU OSSEUX	113
8.3.3 SYSTEME RESPIRATOIRE	120
8.3.4 SYSTEME HEMATOPOÏETIQUE	122
8.3.5 SYSTEME DIGESTIF	123
8.3.6 SYSTEME IMMUNITAIRE	124
8.3.7 FONCTIONS DE REPRODUCTION	127
8.3.8 EFFETS CANCERIGENES	128
8.4 VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE	130
8.4.1. INTRODUCTION	130
8.4.2. LA VOIE RESPIRATOIRE	130
8.4.3. LA VOIE ORALE	131
8.4.4. LA VOIE CUTANEE	137
8.4.5. CONCLUSIONS SUR LES VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCES	138
9. CONCLUSIONS	139
<hr/>	
9.1 SOURCES D'ALUMINIUM	139
9.1.1 ALIMENTS	140
9.1.2 EAUX	140
9.1.3 PRODUITS DE SANTE	140
9.2 CINETIQUE ET METABOLISME DE L'ALUMINIUM	141
9.3 DONNEES D'EXPOSITION	141
9.3.1 ALIMENTS	142
9.3.2 EAUX	142
9.3.3 PRODUITS DE SANTE	143
9.4 TOXICITE DE L'ALUMINIUM	145
9.4.1 EFFETS AVERES CHEZ L'HOMME	145
9.4.2 EFFETS SUSPECTES CHEZ L'HOMME	148
10. RECOMMANDATIONS	151
<hr/>	
10.1 CINETIQUE ET METABOLISME	151
10.2 TOXICITE DE L'ALUMINIUM	152

A/ ETUDES ANIMALES	152
B/ ETUDES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES	152
10.3 RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES DIFFERENTES SOURCES D'EXPOSITION	155
A/ RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE	155
B/ RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ALIMENTATION ET LES EMBALLAGES	156
C/ RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES PRODUITS ANTI-ACIDES ET LES PRODUITS COSMETIQUES	156

11. BIBLIOGRAPHIE **157**

11.1. METHODES DE DOSAGE DE L'ALUMINIUM DANS L'EAU ET LES MATRICES BIOLOGIQUES ET ALIMENTAIRES	157
11.2. CONTEXTE REGLEMENTAIRE	160
11.2.1 ALIMENTS	160
11.2.2 EAUX	160
11.2.3 PRODUITS DE SANTE	160
11.3. EXPOSITION	160
11.3.1 ALIMENTS	160
11.3.2. PRODUITS DE SANTÉ	162
11.4. CINETIQUE ET METABOLISME DE L'ALUMINIUM	162
11.5. TOXICITE DE L'ALUMINIUM	168

12- ANNEXE **185**

METHODES DE DOSAGE DE L'ALUMINIUM DANS L'EAU ET LES MATRICES BIOLOGIQUES ET ALIMENTAIRES	185
12.1. METHODES DE DETECTION ET DE QUANTIFICATION	185
TECHNIQUES D'ANALYSE DE L'ALUMINIUM TOTAL	185
12.2. METHODES NORMALISEES	186
12.3. QUALITE DES RESULTATS	187
CONTROLE QUALITE INTERNE (CQI)	187
CONTROLES QUALITE EXTERNES (CQE)	187

1- CONTEXTE ET OBJECTIFS

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été interrogée par l'UFC Que Choisir, le 3 février 2000, sur les dangers liés à la présence d'aluminium dans l'environnement des consommateurs à travers toutes les sources d'apports.

Parallèlement à cette demande d'évaluation de risque, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) engageait une réflexion portant sur l'aluminium et les produits de santé. Une réunion commune Afssaps/Afssa s'est donc tenue en juin 2000 dans le but d'effectuer un premier point concernant les données toxicologiques, chimiques et épidémiologiques disponibles.

En juillet 2000, l'unité 330 de l'INSERM a publié dans l'*American Journal of Epidemiology* les résultats du suivi à 8 ans de la cohorte Paquid, qui mettent en évidence un risque accru de démences, notamment de type Alzheimer, chez des sujets exposés à des concentrations en aluminium dans l'eau de distribution supérieures à 100 µg/l. Cette étude a relancé un débat qui a débuté dans les années 1970 sur le rôle éventuel de l'aluminium dans la démence dégénérative d'Alzheimer.

Dans le même temps, il est demandé au comité d'experts spécialisés (CES) de l'Afssa du groupe « Eaux » et au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) de se prononcer sur la reconduction de la valeur de limite de qualité en aluminium total dans les eaux destinées à la consommation humaine, fixée à 200 µg/l par décret 89-3 du 3 janvier 1989.

C'est dans ce contexte que la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi le 12 septembre 2000 l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Afssa. Elle souhaitait qu'une analyse critique des études portant sur la relation entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer soit réalisée afin de mesurer la qualité des preuves disponibles et émettre s'il y avait lieu des recommandations pour l'amélioration des connaissances et pour la révision des dispositions réglementaires dans le domaine de l'eau et de l'alimentation.

La littérature scientifique a suggéré que l'aluminium pouvait être impliqué dans l'étiologie d'autres pathologies que la maladie d'Alzheimer (neurologiques, osseuses, respiratoires, immuno-allergiques principalement) et que d'autres sources d'exposition que l'eau et l'alimentation pouvaient contribuer aux risques..

Compte tenu de l'aide à la décision de ce travail, notamment dans un contexte de révisions de limites de qualité dans les milieux, il a paru préférable d'élargir la réflexion :

- *A l'ensemble des effets sanitaires¹ possibles de l'aluminium.* En effet, la maladie d'Alzheimer, si tant est que cette pathologie soit liée à l'aluminium, n'est peut-être pas le premier effet à survenir aux doses d'exposition les plus faibles (effet critique). Or, si d'autres effets néfastes sont susceptibles de se manifester à des niveaux d'exposition plus faibles que ceux conduisant à la maladie d'Alzheimer, il convient de les prendre en compte pour l'établissement de recommandations visant la protection des personnes.

¹ Un effet sanitaire peut être défini comme un changement d'ordre physiologique, biochimique ou comportemental induit dans un organisme, un tissu ou une cellule en réaction à une stimulation extérieure, qui sort du cadre adaptatif normal et peut mettre en danger le fonctionnement normal de l'organisme.

- *A l'ensemble des sources et voies d'exposition à l'aluminium.* En effet, d'autres sources d'exposition que l'eau et l'alimentation peuvent contribuer significativement aux apports en aluminium à l'organisme humain. Si les effets toxiques de l'aluminium ne sont pas spécifiques d'une source voire d'une voie d'exposition, des recommandations à visée sanitaire ne peuvent être faites sur l'eau ou l'alimentation, sans comprendre la part attribuable ou le rôle propre de ces médias dans l'exposition des personnes et la survenue des effets.

Un Comité de Pilotage associant les 3 agences de sécurité sanitaires (Afssa, Afssaps et InVS) a été constitué afin d'organiser une expertise nationale des données disponibles permettant d'évaluer les risques pour la santé liés à l'exposition des populations à l'aluminium contenu dans les différents milieux, et particulièrement dans l'eau, l'alimentation et les produits de santé.

Le travail a été réparti au sein de trois groupes d'expertise :

Groupe « exposition » : chargé d'analyser les données permettant de quantifier les apports en aluminium sous ses différentes formes, via l'eau, l'alimentation et les produits de santé en distinguant ceux qui relèvent d'une origine naturelle et ceux qui sont secondaires aux activités humaines.

Ce groupe a été divisé en 3 sous groupes : eaux, alimentation, produits de santé. La coordination scientifique et technique des groupes « eaux » et « alimentation » a été assurée par l' Afssa, celle du groupe « produits de santé » a été assurée par l' Afssaps .

Groupe « toxicologie » : chargé d'analyser les données permettant de décrire la cinétique et le métabolisme de l'aluminium chez l'homme, identifier les organes cibles et les effets toxiques potentiels et d'apporter des éléments sur l'existence ou non de valeurs toxicologiques de référence utilisables en population pour les voies d'exposition concernées. La coordination scientifique et technique de ce groupe a été assurée par l' Afssaps.

Groupe « épidémiologie » : chargé d'analyser les études épidémiologiques afin de compléter l'approche toxicologique sur l'identification des dangers et la détermination éventuelle de relations exposition-risque.

La coordination scientifique et technique de ce groupe a été assurée par l' InVS.

2- ORIGINES ET PRINCIPAUX USAGES DE L'ALUMINIUM

2.1. Présence dans la nature

L'aluminium est un des constituants majeurs de l'écorce terrestre (8,6 % de l'ensemble des constituants) et, comme le silicium, il est aussi abondant dans les sols qui dérivent des roches par altération que dans les roches elles-mêmes.

L'aluminium est, après l'oxygène et le silicium, le troisième élément le plus important dans la lithosphère et l'élément métallique le plus abondant.

On le rencontre :

- 1) dans certains minéraux des roches magmatiques constituant :
 - **des roches mères dites « acides »** en raison de leur forte teneur en silice (*feldspaths, feldspathoïdes et micas étant les plus fréquemment observés*).
 - **des roches dites « basiques »** (plagioclases calciques, certains pyroxènes et amphiboles).

- 2) dans certaines roches sédimentaires dont les silicates d'alumine proviennent de la destruction des roches anciennes :
 - **argiles** proprement dites qui forment près de 4 % de la lithosphère et 80 % des roches sédimentaires (kaolinite, montmorillonite, illite, etc.). Elles sont constituées de silicates d'aluminium et d'autres minéraux hydratés : il s'agit de minéraux de nature fibreuse ou phylliteuse présents dans les sols ou qui prennent naissance au cours de la pédogenèse et varient en fonction de celle-ci.
 - **gibbsite, diaspore, bœmite, bauxites,...** sont des oxydes et hydroxydes d'aluminium.
 - **schistes** sont des roches silico-argileuses.

Dans la lithosphère, l'aluminium est largement associé aux aluminosilicates comme les feldspaths et les argiles et, sous cette forme, il n'est généralement pas disponible pour les réactions chimiques et biologiques. Par contre, lors de la formation des sols, les silicates d'aluminium cristallisés sont décomposés et une petite partie de leur aluminium devient disponible pour participer aux processus biogéochimiques.

Les sols renferment la masse d'aluminium la plus importante à la surface du globe et il est très rare de trouver un sol dépourvu d'aluminium ce qui est le cas des quartzites, des calcaires très purs, des péridotites.

Le rôle fondamental de l'aluminium dans les sols a été reconnu à la fois en raison des teneurs qu'on y observe (de 5 à 35 %) et parce qu'il intervient dans l'altération des minéraux et des roches, dans la composition des produits colloïdaux, dans l'acidité du sol, dans la fixation des anions et dans la structure du sol.

L'aluminium est un des éléments fondamentaux du sol :

- Il n'est pas sensible aux variations du potentiel d'oxydoréduction,
- Il possède une affinité très importante pour la silice et, de ce fait, les combinaisons silico-alumineuses sont variées et représentent les constituants les plus abondants des sols,
- Il est responsable en grande partie, lorsqu'il est présent, de l'acidité des sols ,
- Il peut exister sous forme échangeable par un cation d'un sel neutre, à condition que le sol soit acide,
- Il n'est pas mobile mais peut être rendu mobile lorsqu'une solution convenable (acide) traverse le profil et l'entraîne avec lui.

L'aluminium n'a qu'une valence égale à +III et, en fonction du pH, il existe trois zones de comportements distincts (*Ref Schaller et al*)

- pH < 3 : l'ion aluminium, mobile, existe seul ;
- 3 < pH < 10 : l'aluminium complexé à des hydroxydes est de mobilité variable,
- pH > 10 : l'ion aluminate, plus ou moins mobile, existe seul.

Etant donné que les sols présentent dans leur grande majorité des pH compris entre 4 et 10, l'aluminium qu'ils contiennent, étant complexé à des hydroxydes, n'est pas (ou peu) transféré vers les eaux souterraines par les eaux d'infiltration. Par contre, il peut être apporté par les eaux de ruissellement (transport d'argiles) dans les eaux superficielles et dans les eaux souterraines des milieux fissurés.

2.2. Utilisations de l'aluminium

Les nombreuses propriétés physico-chimiques de l'aluminium (basse densité, grande malléabilité, grande ductilité, bonne conductivité électrique et chimique, résistance à la corrosion, à la traction, etc...) en font un métal très utilisé dans de nombreux domaines :

- Industries du bâtiment, transports,
- Industries agroalimentaire (conservation, colorants, additifs, etc..), industries de l'emballage (boîtes-boisson, barquettes alimentaires), fabrication d'ustensiles de cuisine,
- Industries pharmaceutiques (pansements gastriques, antiacides, adjuvants de vaccins, verre pharmaceutique),
- Chirurgie (céramiques en chirurgie orthopédique et dentaire, alliages dans les implants orthopédiques),
- Cosmétologie (antiperspirants, colorants capillaires...)
- Traitement des eaux d'alimentation (agent flocculant et clarifiant).

3-CONDUITE DES TRAVAUX

3.1. Groupe « Exposition »

3.1.1. Méthode de travail

3.1.1.1. Aliments

Le sous-groupe "Exposition par les aliments" a évalué, au travers d'une étude bibliographique, les différentes sources de l'aluminium dans l'alimentation (apport géogénique, incorporation d'additifs alimentaires, apport par migration des matériaux au contact des aliments). L'apport découlant de la consommation d'eau du réseau de distribution n'a pas été pris en compte ; cet aspect a été traité par le sous-groupe "Exposition par l'eau".

L'évaluation n'a porté que sur les données publiées après 1994 dans la littérature scientifique. En effet, une analyse critique des publications antérieures à cette date existait déjà à travers la monographie de l'IPCS (*International Program on Chemical Safety, WHO, Geneva 1997*) parue en 1997 et considérée comme la publication de référence sur ce sujet. Un ensemble de 25 publications postérieures à 1994 relatives à l'exposition à l'aluminium présent dans les aliments a donc été identifié et réparti pour une première sélection, entre les experts du sous-groupe "Exposition par les aliments". Vingt d'entre-elles répondant à des critères de qualité méthodologiques ont été sélectionnées, analysées et discutées selon quatre axes :

- Les enquêtes de consommation,
- Les enquêtes sur les teneurs en aluminium dans les aliments,
- Les apports liés aux additifs alimentaires contenant de l'aluminium,
- Les apports liés à la migration à partir des emballages et des ustensiles de cuisines.

3.1.1.2. Eaux

Afin de faire le point sur la connaissance des expositions liées à la présence d'aluminium dans les eaux, un groupe de travail constitué principalement d'experts du Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Eaux » de l'Afssa a été mis en place. Un premier échange a permis de dégager les principaux thèmes à développer, d'identifier les données manquantes et les moyens de leur obtention ainsi que de confier la rédaction de certains points aux différents experts.

Pour pouvoir évaluer les risques sanitaires liés à la présence d'aluminium dans les eaux, il s'est avéré nécessaire de disposer d'une part des teneurs en aluminium dans les eaux, et d'autre part de la consommation d'eau dans la population française.

- S'agissant des teneurs en aluminium dans les eaux, l'Unité d'Evaluation des Risques liés à l'Eau (UERE) de l'Afssa s'est basée sur les résultats issus de l'enquête lancée par la DGS en avril 2001 concernant la teneur en aluminium dans les eaux distribuées après traitement à base d'aluminium, ainsi que sur les données du contrôle sanitaire saisi dans la base de données SISE-EAUX.
- Concernant les consommations d'eau, l'UERE a réalisé un bilan d'après les résultats des enquêtes de consommation.

Par la suite, les experts ont présenté chacun leur contribution ce qui a permis la validation de certaines connaissances et l'élaboration de certaines recommandations sur le sujet.

L'ensemble des contributions des experts ainsi que le bilan des teneurs en aluminium relevées dans les eaux (enquête DGS, base de données SISE-EAUX) ont permis, à l'issue des différentes réunions, de faire le point sur la connaissance de l'exposition à l'aluminium.

3.1.1.3. Produits de santé

Les produits de santé susceptibles d'exposer un individu à l'aluminium sont principalement les médicaments anti-acides, les produits cosmétiques, l'eau pour la dilution des concentrés pour hémodialyse, lorsqu'elle provient d'une station de production inefficace, ainsi que les poches de nutrition parentérale.

L'exposition de l'Homme à l'aluminium par l'intermédiaire des médicaments anti-acides a été évaluée à partir :

- du contenu des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et notamment des données de pharmacocinétique issues des études cliniques,
- des chiffres de vente des spécialités qui représentent 80% des parts de marché,
- de données bibliographiques et d'enquêtes épidémiologiques obtenues par recherche *Medline*.

Quant aux produits cosmétiques, ne relevant pas de la définition de médicament au sens de l'article L 511 du Code de la santé publique (CSP), l'intérêt s'est surtout porté sur les déodorants / antiperspirants qui peuvent contenir de l'aluminium jusqu'à une concentration de 20%. Le groupe de travail s'est également interrogé sur les données d'exposition qu'il a obtenues, par le biais des chiffres de vente auprès de la Fédération internationale des produits cosmétiques (FIP).

Les notifications de pharmacovigilance et de cosmétovigilance ont également été discutées.

3.1.2. Questions aux experts

3.1.2.1. Aliments

Afin de pouvoir disposer d'une analyse homogène et comparative des publications, cette analyse a été conduite en visant à répondre à une liste de questions relatives d'une part à la publication elle-même, d'autre part en vue de l'évaluation, dans la mesure où ces questions étaient pertinentes pour le document analysé.

Questions relatives aux publications scientifiques

- Types d'étude ou de publication ;
- Types d'aliment concernés et représentativité de l'échantillon analysé ;
- La méthodologie utilisée est-elle décrite en détail et répond-t-elle à des exigences validées (chaîne d'analyse, échantillons certifiés, Bonnes pratiques de laboratoires) ?
- L'approche physico-chimique a-t-elle été bien abordée (spéciation, autres substances associées à l'aluminium) ?
- Les méthodes analytiques sont-elles décrites, discutées et adaptées pour ce type d'étude (spécificité, sensibilité, reproductibilité) ?
- Niveaux d'exposition mesurés ;
- Les résultats ont-ils été discutés en référence à la Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) ?

Questions relatives à l'évaluation de l'aluminium dans les aliments

- Dans quels aliments trouve-t-on de l'aluminium ? A quelle concentration ou gamme de

- concentration ? Sous quelle forme (spéciation) ?
- Quelle est l'origine (probable, possible, démontrée, connue) de l'aluminium dans l'aliment (présence naturelle, additifs, procédé de traitement, ...) ?
 - La préparation culinaire domestique dans des récipients en aluminium ou avec des ustensiles en aluminium peut-elle être une source notable d'exposition ?
 - Quel est l'apport journalier en aluminium de la population française par les aliments ? Y a-t-il des groupes de population qui pourraient être davantage exposés ?
 - Quelles sont les dispositions réglementaires ou recommandations administratives qui encadrent les teneurs en aluminium dans les aliments ?

3.1.2.2. Eaux

Les questions posées aux experts ont été les suivantes :

- Faut-il distinguer les différentes eaux (souterraines, superficielles) ?
- Quelle est la méthodologie de mesure de l'aluminium dans l'eau ?
- Quelles sont les origines de l'aluminium dans les eaux ? Peut-on les distinguer et comment par les méthodes d'analyses ?
- Quelles sont les teneurs en aluminium mesurées en distribution publique (ressource, captages, en sortie de traitement, en réseaux publics) et en réseaux intérieurs ?
- Quelles sont les teneurs en aluminium dans les eaux embouteillées ?
- Quels sont les autres facteurs influençant les teneurs en aluminium dans les eaux ?
- Est-il envisageable d'abaisser la limite réglementaire actuelle ?
- Quels sont les moyens possibles de réduction de l'exposition de l'aluminium d'origine hydrique ?

3.1.2.3. Produits de santé

Afin de définir et caractériser l'impact des produits de santé sur l'exposition de la population humaine à l'aluminium, les experts se sont posés plusieurs questions concernant leur consommation, les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de l'aluminium et les répercussions prévisibles ou constatées au niveau de la santé.

Pour les données de consommation des anti-acides et des produits cosmétiques contenant de l'aluminium :

- Quelles sont les caractéristiques du marché français (date d'introduction, volume et part de marché par rapport aux produits sans aluminium, évolution) ?

En ce qui concerne les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de l'aluminium :

- Quelles sont les formes chimiques retrouvées dans les anti-acides, les produits cosmétiques et plus particulièrement les antiperspirants ?
- Que connaît-on de l'absorption intestinale de l'aluminium contenu dans les anti-acides et de son passage transcutané pour les antiperspirants ?

Pour les répercussions prévisibles ou constatées au niveau de la santé :

- Que sait-on du rôle de l'aluminium contenu dans les anti-acides et les produits cosmétiques, notamment les antiperspirants, dans l'instauration des encéphalopathies et des troubles du métabolisme osseux chez les insuffisants rénaux dialysés ?

-

3.2. Groupe « Toxicologie »

3.2.1. Méthode de travail

Le groupe « Toxicologie », sous l'égide de l'Afssaps, est constitué d'experts nationaux. Il a été chargé d'analyser les données existantes sur la cinétique de l'aluminium chez l'homme, d'identifier les effets toxiques potentiels sur les principaux organes cibles à partir des

données de la littérature observées chez l'animal et en clinique, et d'apporter enfin des éléments sur l'existence de valeurs numériques toxicologiques de référence pouvant être utilisées en population pour les voies d'exposition concernées.

Pour son évaluation, comme pour la section alimentation du groupe « Exposition », le groupe « Toxicologie » a pris, comme base de départ, le rapport de l'International Programme on Chemical Safety sur l'aluminium, édité en 1997 (*IPCS, WHO, Geneva 1997*).

Les publications postérieures à la date d'élaboration du rapport IPCS ont été exploitées conformément aux objectifs ci-dessus définis.

3.2.2. Questions aux experts

Dans le but de dégager des éléments de réponse pertinents sur les caractéristiques de la toxicité de l'aluminium, les questions suivantes ont été posées aux experts :

- Quels sont les paramètres principaux de la cinétique de l'aluminium ?
- Les valeurs des teneurs en aluminium du plasma, des urines, du liquide céphalo-rachidien sont-elles de bons reflets de l'imprégnation aluminique d'un organisme ?
- Quels sont les organes cibles de la toxicité de l'aluminium ?
- Quels sont les effets engendrés par la toxicité de l'aluminium ? Peut-on dégager, dans certains cas, une relation dose-effet ?
- Existe-t-il des valeurs toxicologiques de référence pouvant être utilisées en population pour les voies d'exposition concernées ? Si oui, quelles sont leurs limites ?

3.3. Groupe « Epidémiologie »

3.3.1. Méthode de travail

Afin d'examiner les travaux épidémiologiques s'intéressant aux effets potentiels de l'aluminium chez l'homme, et particulièrement sur le système nerveux central, l'InVS a constitué un groupe national d'experts rassemblant des compétences dans les domaines de l'épidémiologie générale, environnementale, professionnelle, des maladies chroniques, des maladies neurologiques et du vieillissement cérébral ainsi que des compétences en toxicologie, en neurologie clinique et dans l'évaluation du médicament et produits biologiques.

Les objectifs de travail ont été formulés sous forme d'une liste de questions posées aux experts. La base bibliographique a été constituée à partir d'une recherche *Medline* sur la période 1966-2002. Les articles épidémiologiques originaux ainsi que les études de recherche clinique portant sur l'étude de la relation entre une exposition à l'aluminium et un effet sanitaire biologique, métabolique ou physiopathologique ont été retenues.

Afin d'harmoniser le recueil d'information et faciliter l'expertise concernant la validité de l'étude et l'imputabilité causale de l'aluminium, une grille de lecture a été proposée présentant les critères communément utilisés dans l'analyse critique des études épidémiologiques.

3.3.2. Questions aux experts

L'épidémiologie permet d'étudier la distribution de pathologies en population humaine ainsi que les influences qui déterminent cette distribution. Les outils utilisés en épidémiologie analytique permettent la mise en évidence de facteurs de risque, la modélisation et la quantification de l'association liant un facteur de risque à un effet sanitaire. De fait, les études épidémiologiques ont un rôle déterminant, aux côtés des études toxicologiques, cliniques et environnementales dans la production de connaissances nécessaires à chacune des étapes de l'évaluation quantitative des risques sanitaires liés à un toxique : que ce soit dans l'identification des dangers, la détermination de valeurs toxicologiques de référence

(doses sans effets, relations dose-effet¹, relations dose-réponse²), l'estimation des expositions, ou la caractérisation finale du risque.

Les questions posées aux experts du groupe « épidémiologie » ont été rédigées dans l'optique de dégager des travaux épidémiologiques ayant trait à l'aluminium les éléments susceptibles d'alimenter la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires pour la population française, organisée par les trois Agences.

La liste des questions était la suivante :

- Quels sont les effets sanitaires de l'aluminium mis en évidence ou évoqués dans les études épidémiologiques ?
- Dans quelles populations ont été décrits ces effets ? Pour quels niveaux d'exposition ? Pour quelles formes d'aluminium ?
- Identifie t-on des sous-populations plus particulièrement à risque ?
- Que peut-on conclure sur la validité des associations mises en évidence dans les études épidémiologiques, et notamment sur la validité de l'association entre aluminium et maladie d'Alzheimer ?
- Pour les effets identifiés, l'effet toxique semble t-il « sans seuil » de dose ou « à seuil » ?
- Peut-on au vu des données épidémiologiques existantes établir des doses sans effet, des relations dose-effet ou dose-réponse ?
- Peut-on se prononcer sur la *causalité* des relations existantes ?
- Au total, existe t-il un niveau de preuve suffisant pour recommander des mesures de limitation de l'utilisation d'aluminium? Doit-on recommander des travaux complémentaires?

1 Relation entre le niveau d'exposition et la gravité de l'effet observé : plus la dose d'exposition est élevée, plus l'effet est intense

2 Relation entre le niveau d'exposition et le nombre de sujets présentant des effets : plus la dose d'exposition est élevée, plus le nombre de sujets qui présentent un effet est élevé.

4- METHODES DE DOSAGE DE L'ALUMINIUM DANS L'EAU ET LES MATRICES BIOLOGIQUES ET ALIMENTAIRES

Préambule

Quelles que soient les techniques utilisées et les matrices étudiées, le dosage de l'aluminium reste actuellement délicat en raison de l'ubiquité de cet élément et des risques de contamination qui en résultent. Des précautions rigoureuses doivent être prises lors du prélèvement (Allen & Cumming 1998, Poupon 1997, Chappuis et al. 1994, Pineau et al. 1993), de la conservation de l'échantillon (Jaudon & Poupon 1995), de préparation de l'échantillon et de l'analyse. La plupart des erreurs analytiques sont dues à une contamination de l'échantillon avec de l'aluminium provenant de l'air ambiant, de la « vaisselle » ou des réactifs utilisés pour l'échantillonnage et la préparation de l'échantillon (Allen & Cumming 1998, Baruthio & Ducros 1997). Afin de prévenir cette contamination, l'emploi de tubes et de bouchons en matière plastique (polypropylène, polyéthylène ou polystyrène), en téflon ou en quartz est recommandé. Les récipients et l'ensemble du matériel de laboratoire doivent être décontaminés avec de l'acide nitrique dilué et rincés abondamment avec de l'eau désionisée avant usage. L'ambiance du laboratoire doit être la plus propre possible (salle propre, salle blanche...).

4.1. Méthodes de détection et de quantification

4.1.1. Techniques d'analyse de l'aluminium total

De nombreuses méthodes d'échantillonnage, de préparation de l'échantillon et de détermination de l'aluminium dans les matrices environnementales et biologiques ont été développées et décrites (IPCS 1997, Jaudon 1991, Jaudon & Poupon 1995, Thomas 1990, Chappuis et al. 1994, Guillard et al. 1984, Pineau et al. 1993, Schaller et al. 1994, Ducros et al. 1997, Poupon & Buneaux 1997, Arnaud & Accominotti 1997, Perl 2001). Les principales techniques utilisées sont brièvement décrites en annexe.

Seules les techniques ICP-AES et SAA-ET sont couramment employées en analyse de routine. Le Tableau I récapitule les méthodes utilisables au laboratoire d'analyses pour le dosage de l'aluminium dans les milieux biologiques, les eaux et les denrées alimentaires (inspiré de Jaudon & Poupon 1995) :

Tableau I : Applicabilité des méthodes d'analyse pour le dosage de l'aluminium dans les milieux biologiques, les eaux et les denrées alimentaires

Méthode	Sérum, plasma	Urine	Tissus	Eaux	Aliments
RNAA	-	-	+	-	+
LAMMA	+	+	+	-	+
Polarographie	+	+	+	+	+
Fluorimétrie	+	+	+	+	+
ICP-MS	+	+	++	++	++
SAAET	+++	+++	+++	+++	+++
ICP-AES	++	+++	+++	+++	+++

- : inexploitable ; + : utilisable en laboratoire spécialisé ; ++ : utilisable ; +++ : recommandée. Sont prise en compte la fiabilité et la praticabilité en laboratoire non spécialisé.

Bien que moins sensible que la SAAET, l'ICP-AES présente des avantages (Jaudon & Poupon 1995) par rapport à celle-ci. en terme de :

- rapidité d'analyse (induisant également un taux de repassage très réduit. En effet, les poussières atmosphériques représentent en SAAET, une des sources principales de contamination notamment au niveau des godets de l'échantillonneur. Ce type de contamination semble quasiment absent en ICP),
- gamme dynamique (domaine de linéarité plus important donc moins de dilutions)
- spécificité (moins sensible aux effets de matrice, ce qui permet l'analyse de milieux très divers sans modifications des paramètres analytiques),
- capacité multiélémentaire.

4.1.2. Techniques de spéciation de l'aluminium

Les termes liés à la notion de spéciation chimique des éléments ont été récemment redéfinis par L'IUPAC (*International Union for Pure and Applied Chemistry*) en distinguant les 4 notions qui lui sont les plus couramment associés : « espèces chimiques », « Analyse de spéciation », « spéciation d'un élément » et « spéciation et fractionnement » (*Templeton et al. 2000*).

L'étude de la spéciation de l'aluminium est reconnue par les spécialistes comme étant particulièrement difficile à mettre en œuvre (*Muñoz-Olivas & Camara 2001*). Contrairement à ce qui existe pour d'autres métaux ou métalloïdes, la littérature ne rapporte que peu de travaux réalisés sur l'étude des différentes formes de l'aluminium à l'aide des techniques de spéciation actuellement utilisées. Une référence récente synthétise l'état d'avancement des travaux dans ce domaine (*Bi et al. 2001*). La plupart des études sont soit des simulations (*Harris et al. 1996*) soit basées sur des techniques de fractionnement (*Templeton et al. 2000*) et s'intéressent plus particulièrement aux matrices d'eaux (*Bi et al. 2001, Datta et al. 1990, Liu et al. 2001, Mitrovic & Milacic 2000, Witters 1998, Gauthier et al. 2000*) mais ces techniques restent encore aujourd'hui immatures et du domaine de la recherche. Actuellement, il n'existe toujours pas de matériaux de référence certifiés (MRC) pour la spéciation de l'aluminium (*Cornelis et al. 2001*), en raison notamment de problème de stabilité des composés.

4.2. Méthodes normalisées

4.2.1. Eaux

Les laboratoires disposent de plusieurs méthodes normalisées pour déterminer la teneur en aluminium total de l'eau :

- *NF EN ISO 12020:2000 – Qualité de l'eau – Dosage de l'aluminium – Méthode par spectrométrie d'absorption atomique (SAAF et SAAET)*

- *ISO 10566:1994 - Qualité de l'eau – Dosage de l'aluminium – Méthode par spectrométrie à l'aide du violet de pyrocatéchol*

- *NF EN ISO 11885:1998 – Qualité de l'eau – Dosage de 33 éléments par spectroscopie d'émission atomique avec plasma couplé par induction (ICP-AES)*

- *PR NF EN ISO 15586:2001 (Projet) - Qualité de l'eau – Dosage des éléments-traces par spectrométrie d'absorption atomique en four graphite*

- *FD T90-119 (Fascicule de documentation) - Qualité de l'eau – Dosage d'éléments minéraux (Al, Sb, Ag, As, ...Ti,V) (SAA)*

- *ISO 17294-2:2003 – Qualité de l'eau - Application de la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) – Dosage de 62 éléments*

4.2.2. Matrices alimentaires

L'aluminium ne fait pas partie des contaminants soumis à réglementation communautaire. Un seul projet de méthode normalisée dans le domaine des denrées alimentaires existe, à notre connaissance :

- *CEN/TC 275/WG 10 N 46 (projet CEN) – Foodstuffs. Determination of trace elements. Determination of aluminium, arsenic, cadmium, lead and mercury by ICP-MS.*

Toutefois, en raison d'un manque de robustesse de la méthode, ce projet est en cours de réévaluation.

Il existe toutefois deux normes européennes concernant le dosage des éléments traces dans les produits alimentaires :

- NF EN 13804 : 2002 – Produits alimentaires – Dosage des éléments traces – Critères de performance, généralités et préparation des échantillons.

- NF EN 13805 :2002 - Produits alimentaires – Détermination des éléments traces – Digestion sous pression.

4.2.3. Milieux biologiques

A notre connaissance, il n'existe pas de méthodes normalisées pour les milieux biologiques.

4.3. Qualité des résultats

L'objectif de la démarche qualité d'un laboratoire est de contrôler et d'éliminer toute défaillance, humaine ou matérielle, lors de toutes les étapes d'un processus analytique, du prélèvement à l'interprétation des résultats. Le contrôle qualité concerne la validation des méthodes analytiques et des résultats ; il permet d'apporter des réponses concernant (*Pineau et al. 1997*) :

- la vérification des étalons et de l'étalonnage instrumental, la validation de la procédure analytique afin d'éliminer toute erreur systématique ou dérive méthodologique dues au personnel, au matériel, au consommable ou aux réactifs...,

- la comparaison des méthodes et la concordance des résultats,

- l'accréditation des laboratoires ou la certification des méthodes. Toutefois, la réponse apportée par le contrôle qualité n'est ici que partielle. L'organisation du laboratoire doit être optimisée à tous les stades de son fonctionnement.

Le contrôle qualité doit être à la fois interne et externe.

4.3.1. Contrôle Qualité Interne (CQI)

Le CQI fournit une indication sur la conformité des résultats produits dans le laboratoire suivant des critères de qualité prédéfinis. Il consiste essentiellement en une vérification de ces résultats par l'analyse d'un matériau de référence conduite en parallèle lors de chaque série d'analyse. Les laboratoires effectuant des contrôles officiels sur les produits alimentaires doivent être en mesure de démontrer qu'ils ont mis en œuvre des procédures de CQI, s'appuyant, par exemple, sur les lignes directrices ISO/AOAC/IUPAC, 1995 relatives au Contrôle Qualité Interne des Laboratoires d'Analyse Chimiques ou sur le guide ISO 25001, 1990. Toutefois, par esprit de simplification, on inclura dans le CQI, la notion de contrôle de l'analyse (*Arnaud et al. 1997*).

Le contrôle de qualité interne correspond à l'ensemble des mesures prises dans un laboratoire pour évaluer, de manière systématique, la fiabilité analytique des résultats

rendus. Toutefois, si les CQI fournissent une information instantanée sur le bon déroulement du processus analytique, ils ne prennent pas en compte le rôle souvent négligé du prélèvement, du procédé d'échantillonnage et de l'acheminement dont la qualité conditionne, plus que tout autre paramètre, la validité du résultat. Les CQI consistent à inclure dans chaque série (essai) de mesures soit des contrôles commerciaux soit des échantillons préparés par le laboratoire à cet effet. Des CQI pertinents incluent, par exemple, les contrôles de la linéarité de la gamme d'étalonnage, du blanc de minéralisation dont la teneur sera retranchée de celle des échantillons, de la dérive du signal par un étalon de gamme intermédiaire tous les 5 échantillons et en fin d'analyse (par ICP, l'utilisation d'un étalon interne est recommandée) et l'utilisation d'un matériau de référence externe, interne ou certifié (cf. annexe) (*Pineau et al. 1997, Arnaud et al. 1997*).

Il convient de choisir le matériau de référence (MR) dont la matrice soit proche du domaine d'application de la méthode d'analyse et dont la valeur de référence se trouve dans la gamme des teneurs à mesurer.

A noter que sont également commercialisés des échantillons « titrés », qui n'ont pas toujours pas de caractère officiel en tant que MR mais qui sont disponibles plus rapidement, moins coûteux et pratiques pour évaluer une technique analytique.

Les CQI permettent de responsabiliser le personnel dans son pouvoir d'intervention et de validation de tout le processus analytique par la recherche de dysfonctionnement tant au niveau de l'exactitude (étalonnage et procédé analytique), de la justesse que de la fidélité exprimée par son critère de répétabilité et de reproductibilité. Ils souscrivent, jour après jour, à la fiabilité et la bonne cohérence des résultats. Des représentations graphiques (cartes de contrôle, diagrammes, graphes...) facilitent l'interprétation des CQI afin de mettre rapidement en œuvre une procédure en cas de dérive (*Pineau et al. 1997*).

4.3.2. Contrôles Qualité Externes (CQE)

Pour contrôler sa compétence analytique, les laboratoires doivent participer à des essais d'aptitude organisés par des organismes indépendants.

Afin de pouvoir participer à des CQE, il est nécessaire d'adhérer à des circuits mis en place par des organismes agréés ou du moins reconnus pour leur compétence. Cette adhésion, au départ facultative, est maintenant souvent exigée pour participer à des enquêtes scientifiques nationales ou internationales, voire obligatoire pour obtenir des agréments ministériels.

Le laboratoire qui participe aux CQE doit respecter scrupuleusement le protocole indiqué par l'organisateur concernant la reconstitution, la conservation, les précautions d'emploi et la durée d'utilisation. Un numéro de code confidentiel est attribué à chaque laboratoire. En général, avant d'envoyer les échantillons, l'organisateur étudie préalablement l'homogénéité vis-à-vis de la répartition des éléments considérés dans l'échantillon afin de s'assurer que la teneur en ces éléments est identique dans l'ensemble des flacons distribués aux participants, selon une procédure recommandée (ISO/AOAC/IUPAC, 1993).

Pour une utilisation optimale, cet échantillon doit s'inclure en aveugle à une série d'analyse de routine, afin de subir une égale vigilance à celle des mesurages demandés. Les résultats sont retournés sur un formulaire préétabli en respectant un délai prédéterminé et le mode d'expression retenu.

Les résultats sont évalués en fonction de leur inexactitude par comparaison à une valeur « cible », dont le mode de détermination et le traitement statistique des données peuvent sensiblement différer d'un organisme à un autre. Par exemple, on peut utiliser le logiciel AIL 5725 qui applique une norme (NF ISO 5725, 1994).

Cette norme permet la détection des valeurs de variances et de moyennes aberrantes ainsi que les calculs de la moyenne générale (M) et de ses coefficients de fidélité que sont le coefficient de variation de répétabilité (CV_r) et le coefficient de variation de reproductibilité (CV_R). Ces trois derniers critères, M, CV_r et CV_R permettent de caractériser le réseau de laboratoires.

Une fois statistiquement traitées, les participants reçoivent un bilan pour chaque circuit et pour chaque échantillon (sous forme de tableau et/ou d'histogrammes comportant généralement la moyenne, la médiane, l'écart-type et le nombre de résultats retenus) positionnant leur résultat par rapport à l'ensemble de toutes les données acceptables. Aujourd'hui, il existe des documents bien définis pour la conduite et l'interprétation des essais d'aptitude. Une méthode de l'évaluation de la performance individuelle des laboratoires est de suivre le Protocole Harmonisé (ISO Guide 43, 1997) qui a pris de l'importance au niveau international. Ce guide indique de convertir la moyenne obtenue par chacun des participants en z-score (cf. annexe).

Ces contrôles ont pour objectif de mettre en évidence d'éventuels biais analytiques ou méthodologiques voire de mettre en évidence que des techniques sont parfois inappropriées pour certains teneurs ou pour le dosage dans certains milieux.

Une réception rapide de ce bilan peut permettre de corriger une erreur analytique ou une dérive éventuelles. Certains organismes effectuent une synthèse annuelle, comportant un classement ou une notation, pour apporter une émulation associée à une rigueur analytique. Cette évaluation externe indépendante permet de confirmer la compétence de chaque laboratoire, favorise l'harmonisation et l'amélioration des méthodes de mesure.

Toutefois, lorsque les résultats ne sont pas satisfaisants, un protocole de recherche de l'origine du problème et sa résolution doit être réalisé par le laboratoire avec le ou les analystes concernés (erreur de calcul, problème analytique, ...).

Si les CQE s'avèrent indispensables à une démarche globale de qualité, ils présentent certaines limites. Outre le fait qu'ils ne testent, comme les CQI, que la phase analytique, seules certaines matrices et/ou certains éléments, que ce soit dans le domaine de l'eau, des milieux biologiques ou des denrées alimentaires, sont disponibles. De plus, afin de couvrir un large éventail d'analyses et de milieux, il est indispensable de participer à plusieurs contrôles, augmentant considérablement le coût pour les laboratoires (autre facteur limitant non-négligeable).

La supplémentation artificielle des échantillons ne permet pas de certifier de la similarité comportementale physico-chimique au niveau de la conservation et de l'analyse entre l'élément naturellement présent et l'ajout artificiel. Lorsque les échantillons sont déplétés, la matrice peut être modifiée ; ce phénomène peut s'observer également lors de la lyophilisation ou lors de l'addition de conservateurs.

Afin de comparer plus facilement les performances des laboratoires, impliqués dans différents CQE pour un même élément et un même milieu, il s'avère indispensable d'harmoniser d'une part les méthodologies d'évaluation des résultats et d'autre part, le mode de détermination de la valeur « cible », dont on peut encore aujourd'hui recenser au moins 4 procédures différentes :

- 1) calculée à partir des résultats fournis par quelques laboratoires dont la compétence est reconnue ;
- 2) calculée à partir de la moyenne obtenue en utilisant une méthode de référence ;
- 3) déterminée par un laboratoire de référence utilisant une méthode de référence ;
- 4) calculée à partir de la moyenne ou de la médiane corrigée après exclusion des valeurs aberrantes à la probabilité de 95% ($k = 2$) ou de 99% ($k = 3$).

Chacun de ces modes de calcul présente ses singularités, ses avantages et inconvénients.

Enfin, la fréquence des CQE et surtout, le délai d'obtention des résultats en limite la pertinence en cas de mise en évidence d'une dérive. Les meilleurs délais étant actuellement mensuels, cela exige une utilisation complémentaire de CQI.

4.3.3. Conclusion

Tout laboratoire d'analyse, tout en s'appuyant sur un schéma de contrôle externe de qualité, doit également s'impliquer par la mise en place d'un système qualité.

L'assurance de la qualité implique le contrôle de toutes les étapes depuis le prélèvement jusqu'au transfert des résultats, l'analyse proprement dite correspondant à la partie centrale de ce processus. Cependant, les CQI et CQE, complémentaires dans leur finalité, ne valident que l'étape d'analyse. De plus, les laboratoires d'analyses ne se chargent généralement pas ni du prélèvement ni de l'échantillonnage, ce qui rend la maîtrise de l'ensemble du processus plus difficile à évaluer. Enfin, il est important de signaler que la participation à des contrôles performants n'est suffisante que si les méthodes employées, quelle que soit leur niveau de spécificité ont, au préalable, été validées.

4.4. Conclusion générale

Au cours de ces dernières décennies, on peut noter que l'amélioration des procédures d'échantillonnage, de prélèvement et des critères analytiques utilisés, la mise sous assurance qualité de la plupart des laboratoires d'analyses (CQE et CQI), la validation des méthodes utilisées en routine ainsi que les précautions prises pour éviter au maximum toute contamination ont entraîné, notamment, une diminution progressive des valeurs usuelles en aluminium. Par exemple, en 1970 les valeurs considérées comme normales de l'aluminium sanguin étaient de 300 µg/L puis elles n'ont pas cessé de diminuer avec l'amélioration des techniques et un meilleur contrôle de certains paramètres pour être estimées de nos jours entre 5 et 10 µg/L. Cependant, les spécialistes restent unanimes sur le fait que, quelles que soient les techniques utilisées et les matrices étudiées, le dosage de l'aluminium reste actuellement délicat en raison de l'ubiquité de cet élément et des risques de contamination qui en résultent.

5. CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Sont abordés dans ce chapitre les aspects réglementaires, mais également les recommandations de l'OMS concernant la teneur en aluminium dans les aliments, les eaux et les produits de santé. La réglementation sur les autres apports éventuels est aussi évoquée.

5.1. Aliments

Il n'existe aucune valeur réglementaire en France sur la teneur maximale en aluminium dans les aliments. Il n'existe une réglementation que pour les additifs alimentaires et les matériaux au contact des denrées alimentaires.

5.1.1. Les additifs alimentaires

L'aluminium et les sels d'aluminium peuvent être utilisés dans l'alimentation comme colorants et comme anti-agglomérant, affermissant, épaississant, stabilisant ou correcteur d'acidité. Ces usages sont réglementés au niveau européen par les directives 94/35/CE, 94/36/CE et 95/2/CE, transposées en droit français par l'arrêté du 2 octobre 1997 relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. Il s'agit de :

Tableau 1 : Additifs autorisés contenant de l'aluminium (arrêté du 2 octobre 1997)

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 gémisseries uniquement)	1 g/kg <i>exprimé en aluminium</i>
E554 E555 E556 E559	Silicate alumino-sodique Silicate alumino-potassique Silicate alumino-calcique 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%

5.1.2. Les matériaux au contact des denrées alimentaires

L'aptitude et les obligations applicables aux matériaux et objets à entrer au contact des denrées, produits et boissons alimentaires est réglementée par la directive cadre 89/109/CE

transposée en droit français par le décret n° 92-631 du 8 juillet 1992. Ce texte s'applique aux matériaux et objets :

- à l'état de produits finis,
- destinés à être mis en contact avec les denrées alimentaires,
- ou mis en contact avec les denrées alimentaires conformément à leur destination.

Les matériaux et objets se répartissent entre :

- emballages et conditionnement,
- récipients et ustensiles de cuisine,
- matériaux et machines et matériels utilisés dans la production, le stockage ou le transport de denrées alimentaires,
- tétines et sucettes.

La directive cadre est complétée par des directives spécifiques qui établissent des listes positives, des normes de pureté et des limites de migration globale ou spécifiques. L'arrêté du 27 août 1987 définit des listes positives d'éléments d'alliage avec des teneurs maximales, des critères de puretés pour le métal de base et les règles d'établissement d'attestation de conformité fondée sur des procédures d'assurance qualité. Deux normes européennes EN 601 et EN 602 relatives à la sélection des alliages utilisés viennent compléter ce dispositif réglementaire.

5.2. Eaux

L'article R 1321-1 du Code de la santé publique donne la définition suivante des eaux destinées à la consommation humaine et qui n'est pas applicable aux eaux minérales naturelles :

On entend par eaux destinées à la consommation humaine :

- "toutes les eaux, soit en l'état, soit après traitement, sont destinées à la boisson, à la cuisson, à la préparation d'aliments ou à d'autres usages domestiques, qu'elles soient fournies par un réseau de distribution, à partir d'un camion-citerne ou d'un bateau-citerne, en bouteille ou en conteneurs, y compris les eaux de source ;"*
- "toutes les eaux utilisées dans les entreprises alimentaires pour la fabrication, la transformation, la conservation ou la commercialisation de produits ou de substances destinées à la consommation humaine, qui peuvent affecter la salubrité de la denrée alimentaire finale, y compris la glace alimentaire d'origine hydrique."*

A partir de cette définition peuvent ainsi être distinguées en particulier les eaux de distribution publique et celles embouteillées (uniquement les eaux de source et les eaux rendues potables par traitement).

5.2.1. Eaux de distribution publique

5.2.1.1. Règles sanitaires générales

L'alimentation en eau par réseaux de distribution procède de plusieurs étapes :

- l'eau « brute » est prélevée dans le milieu naturel par un captage dans une nappe souterraine ou dans une ressource superficielle telle que rivière, fleuve, lac, barrage ;
- l'eau captée subit le cas échéant un traitement visant à la rendre « potable ». Le traitement est obligatoire pour les eaux d'origine superficielle. Le traitement doit être adapté aux caractéristiques de l'eau « brute » et notamment à ses évolutions possibles dans le temps ;

- l'eau est distribuée par des réseaux publics puis par des canalisations intérieures aux bâtiments pour arriver au robinet du consommateur.

Les mesures visant à garantir la salubrité et la propreté de l'eau distribuée portent donc sur l'ensemble de ces étapes, allant de la préservation de la ressource naturelle aux techniques de traitement et de distribution en passant par le suivi de la qualité. Pour l'essentiel, ces mesures sont fixées actuellement par les articles R 1321-1 et suivants du Code de la santé publique, partie réglementaire consacrée aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Ainsi, le dispositif de sécurité sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine comporte plusieurs niveaux :

- *Des règles techniques de protection et de prévention* concernant plus particulièrement les procédés et les produits de traitement des eaux, la conception et l'entretien des réseaux de distribution d'eau publics et privés, les matériaux au contact des eaux d'alimentation,
- *Des procédures administratives* portant sur :
 - l'autorisation des captages d'eaux et des installations éventuelles de traitement des eaux afin de les adapter au contexte local. L'autorisation relève du préfet après avis du conseil départemental d'hygiène et doit déterminer les périmètres de protection du captage; dans certains cas (importance de la population desservie, eaux brutes de faible qualité,...), l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) est prévu,
 - la déclaration des éléments principaux des réseaux de distribution d'eau afin de permettre notamment les contrôles et les interventions en cas de survenue ou de menace d'épidémie,
- *Des exigences de qualité pour les eaux douces superficielles utilisées ou destinées à être utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine*
Elles permettent, en application de la directive 75/440/CEE du 16 juin 1975, de caractériser globalement une ressource en eau (qualités A1, A2, A3, Hors Normes), et d'apprécier les possibilités et le niveau de traitement (T1, T2, T3) à réaliser ainsi que les éventuels plans ou programmes de gestion ou d'amélioration à mettre en œuvre pour cette ressource,
- *Des limites de qualité des eaux distribuées*
Les annexes 13-1 du Code de la santé publique distinguent deux types de limites de qualité d'eau :
 - L'annexe 13-1-I partie B fixe des limites de qualité auxquelles doivent satisfaire les eaux distribuées. Elles portent sur près d'une cinquantaine de paramètres classés en plusieurs groupes (paramètres organoleptiques, paramètres physico-chimiques en relation avec la structure naturelle des eaux, paramètres concernant des substances indésirables, paramètres concernant des substances toxiques, paramètres microbiologiques, pesticides et produits apparentés, paramètres concernant les eaux adoucies livrées à la consommation humaine),
 - L'annexe 13-1-II partie A indique des références de qualité pour près d'une vingtaine de paramètres. Lorsque les caractéristiques de l'eau s'écartent de ces valeurs, des enquêtes et des vérifications particulières peuvent être conduites pour comprendre la situation et apprécier les risques éventuels.
- *Des modalités de suivi des installations et de la qualité des eaux*
La section 1 du chapitre 1er du titre II du Code de la santé publique distingue la surveillance qui relève de la responsabilité et de l'organisation du producteur – distributeur d'eau et le contrôle sanitaire que doit organiser l'Etat. Il porte sur la nature et

la fréquence des paramètres à rechercher ; des adaptations pouvant être faites dans chaque situation réelle en fonction de ses caractéristiques. La réalisation du contrôle sanitaire fait appel à des laboratoires agréés par le ministère chargé de la santé. Le contrôle sanitaire conduit à la production de très nombreuses informations, dont les résultats des analyses, gérées avec l'aide d'un outil informatique spécialisé : SISE – EAUX (Système d'Information en Santé Environnement sur les Eaux),

- *Des règles de gestion de certaines situations de non-conformité*
Le suivi de la situation, notamment de la qualité des eaux, peut faire apparaître des difficultés particulières telles que des troubles de la santé de la population pouvant être attribués à l'eau distribuée, des dépassements des limites de qualité fixées par l'annexe 13-1-I des dérivés de la qualité hors des références de qualité fixées par l'annexe 13-1-II. Pour gérer certaines de ces situations, le Code de la santé publique prévoit des procédures particulières de dérogation pour les paramètres hors microbiologie, les substances toxiques et les pesticides, en leur associant des contraintes fortes de suivi de la situation, de mise en place de programme d'amélioration et d'information. Les éventuelles dérogations sont accordées par le préfet.

- *L'information sur la qualité des eaux*
En application notamment de la loi sur l'eau du 3 janvier 1992, du Code de la santé publique, du décret n° 94-841 du 26 septembre 1994, du décret n° 95-635 du 6 mai 1995 et de l'arrêté du 10 juillet 1996, un dispositif d'information des consommateurs a été instauré. Il prévoit notamment :
 - Le caractère public et communicable aux tiers des analyses de contrôle des eaux,
 - L'affichage en mairie des résultats des analyses,
 - La transmission annuelle à l'abonné, avec une facture d'eau, des éléments essentiels sur la qualité de l'eau distribuée l'année précédente,
 - La présentation par le maire au conseil municipal d'un rapport annuel sur le prix de l'eau et la qualité du service public de l'eau potable.

Par ailleurs, en application de la directive 91/692/CEE du 23 décembre 1991, l'Etat français doit transmettre tous les 3 ans un bilan de la qualité des eaux distribuées dans les unités desservant au moins 5000 habitants ainsi que des informations sur les conditions de mise en œuvre de la directive 75/440/CEE relative à la qualité des eaux superficielles utilisées pour la production d'eau alimentaire.

L'information donnée à l'utilisateur doit lui permettre si nécessaire, notamment en cas de non conformité de l'eau, de prendre les mesures adaptées de gestion du risque résiduel pouvant subsister au point d'utilisation.

5.2.1.2. Références de qualité à propos de l'aluminium

Dès 1929, le sulfate d'aluminium a été employé dans les procédés de traitement (coagulation) à des doses variant entre 10 et 100 mg/L .

Si en 1961, l'arrêté relatif à l'application de l'article 25-1 du code de la santé Publique n'a fixé aucune limite de qualité pour l'aluminium, l'arrêté du 15 mars 1962 a indiqué que « si les circonstances l'exigent, le DDASS peut prescrire des analyses de type I comprenant la recherche d'aluminium et de tout élément particulier ».

En 1975, la directive concernant la qualité des eaux superficielles n'a défini aucune limite de qualité pour l'aluminium, mais a défini des procédés de traitement faisant appel à la coagulation et à la floculation. C'est en 1980 qu'une concentration maximale admissible d'aluminium a été fixée égale à 0,2 mg/L dans les eaux de boisson avec un niveau guide de 0,05 mg/L.

Dans ses directives de qualité pour les eaux de boisson de 1994, l'OMS a rappelé que le JECFA (Joint Expert FAO/WHO Committee on Food Additives) a établi en 1988 une dose

hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) de 7 mg/kg de poids corporel. Cette dose étant fondée sur des formes chimiques différentes de celles rencontrées dans les eaux, en l'absence de données épidémiologiques et physiologiques, l'OMS a recommandé une concentration de 0,2 mg/L représentant un compromis entre la nécessité pratique d'utiliser des sels d'aluminium dans le traitement de l'eau et la coloration de l'eau traitée. L'OMS, dans ses directives de 1998, a recommandé que les grandes installations de traitement puissent arriver, dans de bonnes conditions d'exploitation, à des teneurs en aluminium égales ou inférieures à 0,1 mg/L dans l'eau de distribution. En revanche, pour les petites installations (celles qui desservent moins de 10 000 personnes), l'OMS recommande de ne pas dépasser 0,2 mg/L.

La directive européenne 98/83/CE du 3 novembre 1998 a repris la valeur de 0,2 mg/L comme paramètre indicateur de bon fonctionnement des installations de production et de distribution.

Dans son avis du 30 juillet 2001, l'Afssa a proposé de reconduire dans le décret de transcription de la directive précitée les valeurs actuelles dans l'attente des conclusions de cette évaluation des risques.

Actuellement, la législation en vigueur dépend de l'annexe 13-1-II du Code de la Santé publique qui fixe une référence de qualité de 0,2 mg/L en aluminium total à l'exception des eaux ayant subi un traitement thermique pour la production d'eau chaude, pour lesquelles la valeur de 0,5 mg/L ne doit pas être dépassée. Il n'existe pas de limite de qualité pour les eaux brutes.

5.2.2. Eaux embouteillées

5.2.2.1. Règles sanitaires générales

Parmi les eaux embouteillées, il convient de distinguer : les eaux minérales naturelles, les eaux de source et les eaux rendues potables par traitement.

Ces eaux ont des spécificités différentes et n'obéissent pas aux mêmes règles administratives (procédures de reconnaissance, qualités ou modalités de contrôle sanitaire). Elles peuvent faire l'objet de certains types de traitement, différents selon le type d'eaux. Le point essentiel qui différencie ces différents types d'eaux concernent les critères de qualité physico-chimique.

Pour ces 3 types d'eaux, les règles sont les suivantes :

- **Les eaux minérales naturelles (EMN) :**

- Une eau minérale naturelle est une eau d'origine souterraine, caractérisée par sa teneur en minéraux, oligo-éléments ou autres constituants et par certains effets ainsi que par sa constance de qualité de composition physico-chimique du captage aux points d'usage (dans la bouteille, postes de soins dans l'établissement thermal). Elle peut alimenter une usine d'embouteillage d'eau et/ou un établissement thermal.
- L'exploitation d'une eau minérale naturelle peut être autorisée à l'émergence, après transport à distance, après traitement, après mélange et après embouteillage. Toute eau est autorisée, en tant qu'eau minérale naturelle, par le ministre chargé de la santé et pour l'embouteillage, par le préfet du département, selon une procédure définie les articles R 1322-1 et suivants du Code de la santé publique. Cette procédure comporte la délivrance d'un avis, à l'échelon local, par les services techniques (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales, Direction Régionale de l'Industrie et de la Recherche et de l'Environnement) et le Conseil départemental d'hygiène. Au plan national, un avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments est requis ; à cet effet, de laboratoire d'études et de recherches en hydrologie de l'Afssa effectue deux analyses réglementaires à 6 mois d'intervalle et soumet pour examen les dossiers de demande d'autorisation d'exploitation au Comité d'Experts Spécialisé « Eaux ».

- Une eau minérale naturelle est soumise à des dispositions particulières relevant notamment de la directive 80/777/CEE du 15 juillet 1980 modifiée par la directive 96/70/CE du 28 octobre 1996 concernant l'exploitation et la mise dans le commerce des eaux minérales naturelles. Elle doit répondre aux critères de qualité microbiologique fixés dans l'article R 1321-73 du Code de la santé publique transcrivant en droit interne les directives précitées. Un avis de l'Afssa du 10 juillet 2001 fixe des limites à ne pas dépasser pour certains constituants. La directive 2003/40/CE du 16 mai 2003 fixe la liste, les limites de concentration et les mentions d'étiquetage pour les constituants des eaux minérales naturelles, ainsi que les conditions d'utilisation de l'air enrichi en ozone pour le traitement des eaux minérales naturelles et des eaux de source. Aucun critère de qualité physico-chimique concernant l'aluminium n'a été fixé pour les eaux minérales naturelles.
- Les eaux de source (ES) :
 - Une eau de source est une eau d'origine souterraine et saine sur le plan microbiologique. Elle est introduite en l'état au lieu même de son émergence dans des récipients de livraison au consommateur ou dans des canalisations l'amenant directement dans ces récipients.
 - Une eau est autorisée en tant qu'eau de source par le préfet du département où se situe le captage, après avis du Conseil départemental d'hygiène.
 - Une eau de source est soumise aux dispositions des articles R 1321-1 et suivants du Code de la santé publique. S'agissant des critères microbiologiques et des traitements, ceux-ci sont fixés dans les articles R 1321-85 et 86 du Code de la santé publique.
- Les eaux rendues potables par traitement (ERPT) :
 - Une eau rendue potable par traitement est une eau traitée pour la rendre potable.
 - Celle-ci est soumise aux dispositions des articles R 1321-1 et suivants du Code de la santé publique pour ce qui concerne les procédures administratives ainsi que les critères microbiologiques et physico-chimiques.

De manière générale, ces eaux embouteillées sont très peu utilisées pour des préparations alimentaires, à l'exception de la préparation de biberons pour des nourrissons ou en remplacement de l'eau du robinet (dans le cas d'interdiction d'utilisation de l'eau du réseau).

5.2.2.2. Traitements des eaux embouteillées

Les traitements autorisés pour les eaux minérales naturelles et les eaux de source sont les suivants : la décantation-filtration non microbiologique (en général, il s'agit d'une filtration sur sable), la dégazéification et la regazéification, le traitement d'air enrichi en ozone pour l'élimination de l'arsenic et du manganèse, la filtration sur sable manganifère pour éliminer l'arsenic ainsi que l'ajout ou l'élimination du dioxyde de carbone. Il n'y a donc pas d'ajout de flocculant ni d'adjuvant pour le traitement des eaux minérales naturelles et des eaux de source. La réglementation en vigueur n'autorise pas ce type d'ajout, la raison technique étant que l'utilisation d'un flocculant pourrait modifier la composition de ces eaux.

Pour les eaux rendues potables par traitement, les traitements autorisés sont ceux applicables aux eaux destinées à la consommation humaine et fixés dans le Code de la santé publique. Aucune eau rendue potable par traitement n'utilise de traitement à base d'aluminium.

5.2.2.3. Références de qualité à propos de l'aluminium

Pour les eaux minérales naturelles embouteillées, aucune limite de qualité n'a été fixée pour l'aluminium.

Pour les autres eaux embouteillées, l'annexe 13-1-II du Code de la santé publique fixe une référence de qualité de 0,2 mg/L en aluminium total à ne pas dépasser.

5.3. Produits de santé

5.3.1. Médicaments anti-acides et nutrition parentérale

Tout médicament au sens de l'article L. 511 du Code de la Santé Publique (CSP) est soumis à une réglementation stricte, qui lui est propre, avant et après sa commercialisation : les médicaments anti-acides et les solutés de nutrition parentérale n'échappent pas à cette règle.

- Obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est le résultat de l'évaluation des données de qualité, sécurité et efficacité, que doivent soumettre les industriels dans la perspective d'une AMM, qui sera délivrée par les autorités compétentes nationales (Afssaps) ou européennes (EMA). Toutes les études réalisées dans le cadre de l'élaboration d'un dossier d'AMM le sont selon une normalisation internationale stricte qui garantit la qualité des résultats des études. C'est sur la base des résultats obtenus que les autorités compétentes évaluent le rapport bénéfice/risque et décident de l'octroi ou non de l'AMM. Il n'existe pas de réglementation nationale ou européenne sur la quantité maximale d'aluminium autorisée dans les spécialités anti-acides. En raison de la démonstration de leur efficacité dans certaines affections bénignes, les anti-acides, outre la prescription médicale, sont également largement utilisés en automédication.

Les solutés de nutrition parentérale, soumis également à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, ne font pas l'objet, à ce jour, de réglementation nationale ou européenne concernant la quantité d'aluminium maximale autorisée. A l'heure actuelle, une réflexion au niveau européen dans le cadre de l'établissement de valeurs limites d'aluminium dans les solutés de nutrition parentérale est en cours.

- Pharmacovigilance (Décret n° 95-278 du 13/03/95)

Dès leur mise sur le marché, les médicaments font l'objet d'une surveillance étroite par le système national de pharmacovigilance, dispositif qui s'organise autour de l'ensemble des professionnels de santé, soumis à l'obligation de notification spontanée des effets adverses constatés, les 31 centres régionaux de pharmacovigilance et l'Afssaps. Toutes les informations recueillies par notification spontanée permettent d'identifier des signaux susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque pouvant aller jusqu'au retrait de commercialisation.

5.3.2. L'eau de dialyse

Parmi les techniques d'épuration extra-rénale, l'hémodialyse utilise une eau pour la dilution des concentrés qui doit répondre à un certain nombre de critères de qualité dont la teneur en aluminium. La norme 1167 de la pharmacopée européenne (1992, 2^{ème} édition) limite la teneur maximale en aluminium à 10 µg/l dans l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse et à 100 µg/l dans les concentrés acides. Il n'existe pas de réglementation concernant l'aluminium dans la poudre de bicarbonates.

5.3.3. Produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont définis à l'article L. 658-1 du CSP. L'article L. 658-5 prévoit que «la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux d'un produit cosmétique est subordonnée à la transmission aux centres antipoison mentionnés à l'article L. 711-9, désignés par arrêté des ministres chargés de la santé, de la consommation et de l'industrie, d'informations adéquates et suffisantes concernant les substances utilisées dans ce produit ».

Certains ingrédients dérivés de l'aluminium, entrant dans la composition de produits

cosmétiques sont réglementés dans le cadre de la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques. Il s'agit :

- des hydroxychlorures d'aluminium et de zirconium hydratés ($Al_x Zr (OH)_y Cl_z$) et leurs complexes avec la glycine, autorisés uniquement dans les antiperspirants à une concentration maximale de 20% en hydroxychlorures d'aluminium et de zirconium anhydre dans le produit fini, accompagnés de la mention "ne pas appliquer sur la peau irritée ou endommagée" portée sur l'étiquette ;
- du stéarate d'aluminium de zinc, de magnésium et de calcium, autorisé en tant que colorant.

Cependant, l'inventaire des ingrédients cosmétiques permet de dénombrer 42 substances contenant de l'aluminium et non réglementées au niveau de la directive précitée.

5.4. Apports en milieu professionnel

Il n'y a pas, en France, de disposition réglementaire à caractère contraignant concernant l'exposition professionnelle à l'aluminium.

On dispose de quelques valeurs limites de moyenne d'exposition (VME), qui sont des valeurs limites recommandées pour les concentrations atmosphériques moyennes pondérées, correspondant à une exposition de 8 heures par jour et 5 jours par semaine (ces valeurs limites peuvent être dépassées, pendant de brèves périodes, à condition que la moyenne des concentrations atmosphériques leur reste inférieure).

Les VME actuellement proposées sont les suivantes :

- VME de 10 mg/m^3 pour l'aluminium sous forme métallique et trioxyde,
- VME de 5 mg/m^3 pour l'aluminium des fumées de soudage et pour l'aluminium pulvérulent,
- VME de 2 mg/m^3 pour les sels solubles d'aluminium et les composés alkylés.

L'indicateur biologique proposé pour la surveillance de l'exposition à l'aluminium est la concentration urinaire du métal mesurée sur un prélèvement effectué en fin de poste. En France, il n'y a pas d'obligation réglementaire à utiliser cet indicateur. Il n'y a pas non plus de valeur limite recommandée dans notre pays. En Allemagne, celle qui est proposée est de $200 \text{ } \mu\text{g/L}$. Les hygiénistes finlandais suggèrent plutôt $160 \text{ } \mu\text{g/L}$ (après correction de la densité urinaire, ramenée à 1,024).

6. EXPOSITION

6.1. Aliments

L'aluminium est un élément particulièrement abondant puisqu'il représente environ 8% en masse de l'écorce terrestre. Il ne peut donc pas être considéré au sens strict comme un contaminant des denrées primaires (brutes) à l'instar des éléments en traces tels que le plomb, le cadmium ou le mercure. L'aluminium présent dans les aliments peut également provenir de sources anthropogéniques, de ses utilisations en tant qu'additifs alimentaires ou de la migration à partir des matériaux de conditionnement.

6.1.1. Teneurs en aluminium dans les aliments

Du fait de cette distribution environnementale ubiquiste, tous les aliments d'origine végétale ou animale contiennent de l'aluminium. Le plus souvent, les teneurs rencontrées se situent dans la gamme de 1 à 10 mg/kg de matière humide brute. Quelques valeurs moyennes représentatives, obtenues en Allemagne³, au Royaume-Uni⁴ et en France⁵, où ont été réalisées des analyses systématiques, sont rassemblées dans le tableau 2.

Il convient de noter cependant que parmi les produits cités ci-dessous, certains reflètent la présence naturelle d'aluminium comme les fruits, les légumes, les viandes et le poisson frais, les herbes, les épices et le cacao ; pour d'autres, comme les produits en conserve ou transformés, la teneur en aluminium mesurée peut inclure celle provenant des additifs ou de la migration à partir des emballages.

Tableau 2 : Concentrations d'aluminium mesurées dans différents groupes de denrées alimentaires, en Allemagne (Müller et al, 1998), au Royaume-Uni (Ysart et al, 2000) et en France (Biego et al, 1998)

DENRÉES	Pays	Concentration moyenne d'Al (mg/kg)	Concentration Min.-Max. d'Al (mg/kg)
Boissons (sauf thé et café)	Allemagne	1,5	0,4 - 2,6
Boissons (sauf thé et café)	Royaume-Uni	1,3	-
Boissons (sauf thé et café)	France	0,37	0,01 - 1,0
Fruits	Allemagne	2,7	0,7 - 7,9
Fruits	Royaume-Uni	-	0,3 - 0,8
Fruits, fruits secs et compotes	France	1,6	0,3 - 6,4
Fruits en conserve	France	0,2	0,1 - 0,3
Poissons frais et conserves	Allemagne	3,2	1,2 - 5,5
Poissons frais et conserves	Royaume-Uni	6,1	-
Poissons frais	France	0,01	-
Lait, produits laitiers, fromages	Allemagne	4,5	1,2 - 16
Lait, produits laitiers, fromages	Royaume-Uni	-	0,07 - 0,5
Lait, produits laitiers, fromages	France	6,5	0,01-32,5

³ Cette étude du type "panier de la ménagère", réalisée en 1988 et 1991, portait respectivement sur 954 échantillons de 102 denrées et 726 échantillons de 117 denrées.

⁴ L'étude du type "panier de la ménagère", réalisée en 1997 dans 20 villes du Royaume-Uni, portait sur un total de 400 échantillons regroupés dans 20 catégories d'aliments.

⁵ Cette étude du type "panier de la ménagère" portait sur 201 échantillons prélevés en 1998 sur les marchés de l'est de la France.

DENRÉES (suite)	Pays	Concentration moyenne d'Al (mg/kg)	Concentration Min.-Max. d'Al (mg/kg)
Viandes , abats et charcuterie	Allemagne	5,4	2,5 - 10
Viandes , abats et charcuterie	Royaume-Uni	-	0,4 - 1,9
Viandes, abats, charcuterie, volailles, oeufs	France	0,2	0,01 - 1,2
Légumes	Allemagne	5,7	0,7 - 33
Légumineuses	Allemagne	9,3	3,2 - 16
Légumes	Royaume-Uni	-	0,97 - 3,1
Légumes et légumes secs	France	4,3	0,08 - 35,4
Légumes en conserve	France	0,45	0,01 - 1,5
Sucres, confitures, confiseries	Allemagne	6,7	3,4 - 12
Sucres, confitures, confiseries	Royaume-Uni	2,7	-
Beurre, huiles, sucre, chocolat, condiments	France	3,1	0,2 - 11,1
Pains, viennoiseries, gâteaux	Allemagne	7,4	3,4 - 22
Pains, viennoiseries, gâteaux	Royaume-Uni	-	5,2 - 6,6
Pains, pâtes, riz	France	2,1	0,8 - 3,6
Farines et amylacés	Allemagne	9,5	3,8 - 34
Herbes aromatiques	Allemagne	19	8,2 - 26
Épices	Allemagne	145	6,5 - 695
Cacao et produits dérivés	Allemagne	33	9,4 - 103

Les légumes présentent une teneur en aluminium inférieure à 6 mg/kg, à l'exception du concombre, des épinards et de la laitue. Les herbes aromatiques, en particulier le persil et l'aneth, présentent des teneurs moyennes supérieures à 20 mg/kg. Les viandes et abats présentent une teneur moyenne sensiblement inférieure à 10 mg/kg, à l'exception du foie et des reins. Les poissons frais ou en conserve présentent en général une teneur moyenne d'aluminium inférieure à 5 mg/kg. Le lait et les produits laitiers sont peu vecteurs d'aluminium contrairement à certains aliments pour nourrissons et enfants en bas âge comprenant des mélanges minéraux (Fernandez-Lorenzo *et al*, 1998). Parmi les aliments vecteurs d'aluminium se distinguent des farines et produits dérivés des céréales (produits de biscuiterie), probablement en raison de la présence d'additifs à base d'aluminium. Les épices et, à moindre degré, le cacao et les produits dérivés constituent une exception remarquable, mais leur consommation pondérale faible leur assure une contribution très limitée à l'apport alimentaire.

Cas du thé et du café

Concernant le thé, si les feuilles de thé noir de différentes provenances (Ceylan, Inde ou Kenya) contiennent d'importantes quantités d'aluminium (892 ± 292 mg/kg de matière sèche), les infusions ne contiennent plus que 4,2 mg/L d'aluminium (Müller *et al*, 1998). Une étude anglaise du MAFF (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food – Royaume-Uni) publiée en 1993 fait également état de ces valeurs. Dans les feuilles de thé, la concentration mesurée était de 375-620 mg/kg alors que dans l'infusion les concentrations en aluminium n'étaient plus que de 0,74 à 1,7 mg/L. Sur une autre série d'échantillons de thé en provenance de Ceylan, Inde et Chine, les concentrations mesurées dans l'infusion étaient en moyenne de 3,6 mg/L (2,2-4,5 mg/L).

Müller *et al* (1998) font également état de teneurs en aluminium dans le café moulu (19 ± 10 mg/kg de matière sèche) et dans l'infusion (0,1 mg/L).

6.1.2. Estimation de l'apport alimentaire d'aluminium

Dose de référence

L'OMS a défini en 1989 une dose hebdomadaire tolérable à titre provisoire (DHTP) de 7 mg/kg de poids corporel (WHO, 1989). Dans sa monographie n° 194, publiée en 1997, l'IPCS (International Program on Chemical Safety) indique que les preuves d'une relation

entre une exposition à l'aluminium et des effets sur la santé sont insuffisantes pour justifier de réviser les valeurs guides fixées antérieurement concernant l'exposition des personnes en bonne santé non exposées professionnellement. Cette valeur de DHTP correspond à un apport tolérable total de 420 mg par semaine pour un adulte de 60 kg. Ceci équivaut en pratique à une dose journalière tolérable (DJT) de 1 mg/kg de poids corporel ou 60 mg/j pour un adulte.

Type d'études et méthodes d'analyse

Les estimations de l'apport alimentaire ont été réalisées à partir de trois catégories d'études :

- a) études portant sur l'analyse de régime total (Total Diet Studies), le plus souvent issues de campagne de prélèvements d'échantillons des denrées les plus consommées (études dites du panier de la ménagère) ou du régime dupliqué (repas-types servis dans diverses collectivités) ;
- b) études portant sur la recherche d'aluminium dans certains aliments ou boissons (thé, bière, vin, boissons diverses à l'exclusion de l'eau)
- c) études portant sur la migration de l'aluminium présent dans les matériaux de conditionnement ou les ustensiles de cuisine.

L'analyse des échantillons a été réalisée par l'une de ces méthodes :

- spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique en four graphite (GFAAS),
- spectrométrie de masse couplée à une atomisation par torche à plasma (ICP-MS),
- activation neutronique (NAA.).

Les techniques de préparation des échantillons et les paramètres analytiques ne sont pas toujours décrits avec toute la précision souhaitable. Cependant, à l'exception d'une seule étude du régime dupliqué, elles satisfont aux critères minimaux de qualité requis (sensibilité, spécificité, précision), de sorte qu'aucune d'entre-elles n'a été écartée de l'examen.

Par ailleurs, aucune des études analysées n'a été réalisée en ayant pour objet la spéciation de l'aluminium dans les aliments et les boissons. Seule la spéciation de l'aluminium dans l'eau est actuellement envisageable. La spéciation de l'aluminium dans l'aliment est probablement très largement modifiée au cours du transit dans le tractus digestif ; elle ne reflète donc pas nécessairement la forme assimilée.

Estimation de l'apport en aluminium par la voie alimentaire (sauf eau de boisson) de la population adulte française (15 ans et plus)

A partir des données de contamination de l'étude du type "panier de la ménagère" de Biego *et al* (1998) et des données de consommation de l'enquête INCA 1999 (échantillon de 1474 individus normo-évaluants), l'exposition moyenne quotidienne de la population française (15 ans et plus) a été estimée (Document interne Afssa, 2002) à 2,78 mg/pers/j et pour les forts consommateurs (95^{ème} percentile) à 5,7 mg/pers/j. Les valeurs obtenues peuvent être rapprochées de celles données par Ysart *et al* (2000) (Tableau 3).

Une étude type "repas dupliqués" permet d'appréhender directement ce qui est effectivement consommé. Noël et Guérin (2002) ont dosé l'aluminium total dans 50 repas prélevés dans des restaurations collectives réparties sur l'ensemble du territoire national. L'apport alimentaire d'aluminium pour un adulte estimé à partir de l'analyse de ces rations est de 2,03 mg/j et au 97,5^{ème} percentile de 5,86 mg/j.

L'exposition alimentaire à l'aluminium, estimée à partir des données de contamination de deux types d'étude "panier de la ménagère" et "repas dupliqués" et des données de

consommation de l'enquête INCA 1999, représente pour l'adulte de l'ordre de 4 % de la DJT. Cet apport alimentaire comprend l'apport de l'aluminium d'origine naturelle, par les additifs et provenant de la migration à partir des emballages.

Tableau 3 : Estimation de l'exposition de la population française (15 ans et plus) à l'aluminium par les denrées alimentaires comparée à celle du Royaume-Uni

Denrées	France				Royaume-Uni
	Consommation moyenne en g/pers/j	Consommation au 95 ^{ème} percentile en g/pers/j	Exposition moyenne en mg/pers/j	Exposition au 95 ^{ème} percentile en mg/pers/j	Exposition moyenne en mg/pers/j
Légumes	181	335	0,326	1,494	0,42
Fruits	137	402	0,060	0,207	0,056
Boissons (vin, bière, eau minérale, jus de fruit)	816	1568	0,133	0,665	1,2
Céréales	216	411	0,644	1,374	1,23
Produits de la mer	31	93	0,061	0,519	0,086
Laits, fromage et produits laitiers	234	515	1,390	3,564	0,05
Viande, volaille, oeufs	156	290	0,036	0,040	0,106
Condiments, sucres, huiles	60	124	0,080	0,323	0,2
Aliments en conserve	43	141	0,050	0,220	0,032
Ensemble	1876	3641	2,780	5,568	3,38

L'exposition moyenne de la population française estimée à 2,78 mg/pers/j (4 % de la DJT) peut être comparée à celle d'autres pays. Le tableau 4 rassemble l'ensemble des études les plus récentes qui visent à établir l'apport alimentaire en aluminium pour un adulte.

Tableau 4 : Estimation de l'apport alimentaire d'aluminium chez l'adulte dans différents pays et comparée à la DJT

Étude (auteurs et date de la publication)	Type	Nombre d'échantillons analysés	Apport moyen d'Al (mg/j)	Apport max ou percentile (mg/j)	% de la DJT (*)
Chine (Wang <i>et al</i> , 1994)	PM	406	16		27
Italie (Gramiccioni <i>et al</i> , 1996)	RD	-	2,5-6,3		4,2-10,5
Etats-Unis (Pennington <i>et al</i> , 1995)	PM	265	8		13
Royaume-Uni (Ysart <i>et al</i> , 1999)	PM	400	12	29 ^c	20
Royaume-Uni (Ysart <i>et al</i> , 2000)	PM	400	3,4	5,7 ^a	5
France (Biego <i>et al</i> , 1998 et Afssa, 2002)	PM	201	2,8	5,6 ^b	4(**)
France (Noël & Guérin, 2002)	RD	50	2,0	5,96 ^a	3

PM = panier de la ménagère; RD = régime dupliqué; (*) sur la base d'un poids corporel de 60 kg, (**) prise en compte du poids réel des individus, a : 97,5^{ème} percentile, b : 95^{ème} percentile, c : limite supérieure

Estimation de l'apport alimentaire d'aluminium pour les enfants

En Allemagne, Wilhem *et al* (1995) ont évalué par une étude type "repas dupliqués" l'apport alimentaire en aluminium chez 47 enfants de 5 à 8 ans. Les résultats obtenus se situent entre 0,0082 et 0,112 mg/kg p.c./j avec une moyenne à 0,0338 mg/kg p.c./j et un 90^{ème} percentile à 0,055 mg/kg p.c./j. L'exposition moyenne représente 3,4 % de la DJT.

Aux Etats-Unis, Pennington & Schoen (1995) ont estimé l'apport journalier en aluminium selon les classes d'âge à partir d'une étude type "panier de la ménagère" fondée sur des données de contamination de 1883 et 1993 et des données de consommation issues de l'enquête USDA de 1987-88. Pour les enfants de 2 ans, l'apport est de 4,6 mg/j (0,35 mg/kg p.c./j, soit 35 % de la DJT), à 6 ans de 6,5 mg/j (0,30 mg/kg p.c./j, soit 30 % de la DJT), et pour les 14-16 ans, cet apport est maximum pour les garçons, 11,5 mg/j (0,18 mg/kg p.c./j, soit 18 % de la DJT). Les principaux aliments vecteurs sont les produits céréaliers transformés et les fromages fondus (American processed cheese).

En France, l'exposition des enfants de 3 à 14 ans a été estimée (Afssa, 2002) à partir des données de contamination de l'étude type "panier de la ménagère" de Biego *et al* (1998) et des données de consommation de l'enquête INCA 1999 (échantillon de 1018 enfants) (Tableau 5).

Tableau 5 : Estimation de l'exposition alimentaire des enfants (3 à 14 ans) à l'aluminium en France

Denrées	Consommation moyenne (g/j)	Consommation au 95 ^{ème} percentile (g/j)	Exposition (*) moyenne à l'Al (mg/j)	Exposition (*) au 95 ^{ème} percentile en mg/J
Légumes	129	250	0,239	1,175
Fruits	85	252	0,044	0,151
Boissons	677	1231	0,028	0,141
Céréales	193	387	0,509	1,243
Produits de la mer	21	59	0,022	0,150
Laits, fromage et produits laitiers	318	603	0,763	2,248
Viande, volaille, œufs	113	207	0,006	0,024
Condiments, sucres, huiles	45	92	0,162	0,607
Aliments en conserve	36	112	0,032	0,136
Ensemble	1617	2955	1,805	4,068

(*) : dans cette étude, on a pris en compte le poids réel des individus pour estimer l'exposition

On observe que l'exposition alimentaire moyenne des enfants (1,805 mg/j) à l'aluminium est inférieure à celle de l'adulte (2,780 mg/j), mais du fait que le rapport de la consommation alimentaire à leur poids est plus élevé que celui des adultes, les enfants sont davantage exposés aux constituants de l'alimentation. Ainsi, en France, l'exposition estimée des enfants à l'aluminium représente 6,4 % de la DJT.

Conclusion

Bien qu'il existe des différences méthodologiques (protocoles d'échantillonnage, type de denrées analysées, techniques analytiques, etc.), les différentes estimations donnent des résultats cohérents.

Dans les cas où on dispose d'estimations de l'ingéré pour les forts consommateurs (95^{ème} percentile ou 97,5^{ème} percentile), les apports demeurent largement inférieurs à la DJT. Certaines valeurs élevées pourraient s'expliquer *a posteriori* par la présence dans les échantillons de produits industriels contenant des additifs autorisés comportant de l'aluminium (cf. 7.1.3). D'autres estimations publiées récemment font état d'un niveau d'apport inférieur à 10 mg/j (Allen *et al*, 1998 ; Soni *et al*, 2001).

Selon les différentes études réalisées dans le monde, l'apport d'aluminium lié aux denrées alimentaires (à l'exclusion de l'eau de boisson) se situe, le plus souvent dans la gamme de 5 à 12 mg/j soit entre 8 à 20% de la DJT.

En France, en l'état actuel des données disponibles, l'apport moyen d'aluminium lié au denrées alimentaires est de 2 à 2,8 mg/j pour la population adulte soit de l'ordre de 4 % de la DJT, l'apport moyen pour les enfants étant de 1,8 mg/j, soit de l'ordre de 6,4 % de la DJT.

6.1.3. Estimation des apports liés à l'utilisation d'additifs alimentaires

Onze additifs alimentaires à base d'aluminium sont autorisés par la réglementation. Ces additifs seraient peu utilisés en France. Ainsi pour :

- les produits secs (poudres de lait, caséines, poudres de lactosérum ...) : E554 (silicate alumino sodique) est utilisé à la dose de 8 g/kg dans un produit en poudre très spécifique représentant 1000 t sur le tonnage total des fabrications de produits secs ;
- les fruits et légumes cristallisés et glacés (pour cake, pâtisseries, glaces) : utilisation *a priori* exclusivement dans les bigarreaux (41 % des fruits confits vendus sur le territoire français) à la dose maximale de 150 mg/kg ;
- les génoiseries : elles représentent au maximum 3000 t (0,1%) sur le marché total des pâtisseries (3,4 million de t) ; moins de 50% des génoises contiennent ces additifs à des doses inférieures à 0,1 g/kg dans les forêts noires et à 0,05 g/kg dans les bavarois.

Même si l'apport d'aluminium via les additifs et colorants alimentaires semble quasi nul en France pour les produits laitiers et mineur pour les autres applications, l'absence de données quantitatives plus précises n'a pas permis de donner une fourchette d'apport d'aluminium correspondant à l'utilisation de ces sels d'aluminium. Ysart *et al* (2000) indiquent que les teneurs en aluminium particulièrement élevées dans les produits à base de céréales (78 mg/kg poids frais) dans l'étude anglaise type "panier de la ménagère" de 1994 seraient dus aux additifs utilisés dans la confection de certains de ces produits et pour lesquels une diminution importante est observée dans l'étude 1997 (5,2 mg/kg poids frais pour cette même catégorie de denrées).

6.1.4. Estimation des apports par migration à partir des emballages et des ustensiles

L'analyse de la bibliographie a montré que la plupart des données disponibles ne sont pas recevables et/ou utilisables pour l'évaluation des risques. En effet, il ressort que la migration est conditionnée par :

- la qualité du matériau (pureté de l'aluminium),
- l'existence d'un revêtement (plastique ou vernis),
- la durée du contact.

Auxquelles s'ajoutent :

- la nature de l'aliment (pH, salinité, teneur initiale en aluminium),
- la nature du simulant.

La bibliographie disponible rapporte généralement des résultats d'études utilisant des liquides simulateurs acides ou des matériaux ne correspondant pas aux normes européennes.

Abercrombie & Fowler (1997) et *Vela et al (1998)* montrent un effet du pH sur la migration de l'aluminium à partir du conditionnement :

- à pH compris entre 4 et 8, la migration est négligeable ;
- à pH compris entre 2 et 4, la migration est d'autant plus importante que le temps de contact avec la denrée est long ;
- à pH < 2, l'aluminium est extrait du matériau (mécanisme de corrosion).

Ainsi, on observe une augmentation des teneurs en aluminium mesurées dans des sodas ou des bières en cannette. Ces teneurs peuvent atteindre 0,25 mg/l au bout de 108 jours ou 0,870 mg/l au bout de 12 mois. Selon *Abercrombie & Fowler (1997)* dont l'étude portait sur des bières en cannette, la migration de l'aluminium augmente avec la température de stockage.

Une étude récente (*Sepe et al, 2001*), réalisée sous assurance qualité, fournit des données sur des colas et des jus de fruits emballés dans des bouteilles en plastique, verre ou aluminium souple (type tetrapack®). Les teneurs mesurées en aluminium varient selon les boissons, entre 0,009 et 1,044 mg/L sans que cette étude ait permis de mettre en évidence d'effet des emballages souples sur les teneurs en aluminium. (Tableau 6). Ces valeurs peuvent être rapprochées de celles observées dans l'étude type "panier de la ménagère" de *Biego et al (1998)*° indiquant des teneurs en aluminium tout à fait comparable.

Tableau 6 : Teneurs en aluminium mesurées dans diverses boissons

Boisson	Concentration en aluminium (mg/L) (Sepe et al, 2001)	Concentration en aluminium (mg/L) (Biego et al,1998)
Cola	0,009 – 0,071	
Boisson à l'orange	0,043 – 0,179	< 0,01
Jus de poire	0,089 – 0,396	
Jus de pêche	0,130 – 1,044	0,29
Jus d'abricot	0,129 – 1,006	
Jus d'ananas		0,56
Jus de raisin		1,04-1,53
Jus de pomme		< 0,01-0,87

Pureté de l'aluminium pour le contact alimentaire

En l'absence de Directive européenne, les fabricants français et européens se conforment strictement à l'arrêté du 27.08.87, à la fiche MCA de la DGCCRF, aux lignes Directrices du Conseil de l'Europe et aux normes EN 601 (Aluminium and aluminium alloys - Castings - Chemical composition of castings for use in contact with food) et EN 602 (Aluminium and aluminium alloys - Wrought products - Chemical composition of semi products used for the fabrication of articles for use in contact with food). Ceci signifie que les critères de pureté et d'inertie sont contrôlés et que la production répond à des « bonnes pratiques de fabrication » et à des protocoles d'assurance qualité. Les alliages ou revêtements sont mis en œuvre en fonction de critères techniques et fonctionnels ; le choix tient compte des caractéristiques physico-chimiques de l'aliment emballé et de la durée prévisible du contact. Ceci amène à fixer des dates limites d'utilisation optimale (DLUO) qui sont par exemple de 2 ou 3 ans pour les cannettes.

Contrôle qualité des matériaux contenant de l'aluminium et destinés au contact alimentaire

La profession réalise des essais pour déterminer la conformité de leurs matériaux et fixer les DLUO. Elle utilise des aliments en l'état et non des liquides simulateurs dans ces études. Les niveaux de migration sont déterminés dans les aliments après contact et soustraction des teneurs naturelles en aluminium dans ces aliments. Les niveaux d'aluminium mesurés dans les aliments sont pour :

- a) les conserves de légumes et de poisson < **4 mg/kg** (temps de contact de 5 ans),
- b) les ustensiles non revêtus :
 - aliments « neutres » (entre pH 5,0 et 8,5) < **2 mg/kg**,
 - aliments « basiques » (pH > 8,5) < **4 mg/kg**,
 - aliments « acides » (pH < 4,5) < **12 mg/kg**,
- c) les emballages souples et semi-rigides :
 - feuilles (gâteaux au chocolat) < **4 mg/kg**,
 - barquettes (plats préparés surgelés) < **3 mg/kg sans réchauffage**
 - barquettes (plats préparés surgelés) < **3 mg/kg après réchauffage**.

Cependant, les ustensiles **non conformes** aux normes EN 601 et EN 602 présentent des taux de migration plus importants.

Niveaux d'exposition

L'analyse des données bibliographiques et des données communiquées par les industriels de l'aluminium permet d'établir une gamme d'apport « réaliste » :

- a) concernant les emballages souples et semi rigides, si le matériau est conforme aux normes européennes et si l'utilisateur respecte les recommandations d'usage indiquées sur les emballages, les niveaux de migration sont inférieurs à 4 mg d'aluminium par kg d'aliment ;
- b) concernant les boîtes et conserves, la migration est fonction de la qualité du revêtement et de la durée du contact. Pour les aliments solides, les niveaux de migration sont inférieur à 4 mg d'aluminium par kg d'aliment ;
- c) concernant les ustensiles, la migration est fonction de l'acidité des aliments au contact. Dans le pire des cas, elle est au maximum de 12 mg/kg d'aliment.

6.1.5. Conclusions

Les enquêtes de consommation de par le monde montrent que l'apport en aluminium lié aux denrées alimentaires (à l'exclusion de l'eau de boisson) se situe majoritairement entre 5 et 12 mg/j soit entre 8 à 20% de la DJT. En France, en l'état actuel des données disponibles, l'apport moyen lié aux denrées alimentaires est de 2 à 2,8 mg/j pour la population adulte et environ 1,80 mg/j pour les enfants de 3 à 14 ans ce qui représente respectivement de l'ordre de 4,1 % et 6,4% de la DJT.

Compte tenu de l'absence d'aliment vecteur majeur, il n'y a pas de groupes de consommateurs à risque particuliers.

Les apports d'aluminium via les additifs et colorants alimentaires semblent mineurs. L'absence de données quantitatives plus précises n'a pas permis de donner une fourchette d'apport d'aluminium correspondant à l'utilisation de ces sels d'aluminium. Toutefois les enquêtes anglaises indiquent une diminution des teneurs en aluminium dans les céréales, diminution qui s'expliquerait par la substitution des additifs contenant de l'aluminium par d'autres produits.

Partant du postulat que les ustensiles et emballages commercialisés en France sont conformes aux normes de qualités existantes, et selon le modèle simplifié d'estimation de l'exposition pour les matériaux au contact des aliments, une estimation de la migration de l'aluminium aboutit à des expositions de l'ordre de 4 à 12 mg/kg d'aliment.

Dans l'état actuel de nos connaissances et en fonction des enquêtes de consommation les plus récentes, des apports minimum et maximum en aluminium par l'alimentation et les boissons emballées ont été calculés (tableau 7).

Tableau 7 : Estimation de l'apport alimentaire d'aluminium incluant les emballages (denrées et boissons autres que les eaux non-embouteillées) pour un adulte

Source	Minimum	Maximum
Apports alimentaires moyens en France (mg/j)	2,03	2.70
Apports par les emballages et les ustensiles (mg/j)*	4.00	12.00
Apports par les boissons conditionnées dans des contenants en aluminium (mg/j)**	0,01	1,04
Total (mg/j)	6,04	15,74
Contribution à la DJT (%)	10,06	26,23

*postulat : 1 kg d'aliment emballé dans de l'aluminium ou cuisiné dans des ustensiles en aluminium consommé par jour ;

** postulat : 1 L de boissons emballées dans de l'aluminium consommé par jour

Il ressort de ce tableau que la somme de tous les apports alimentaires aboutit à une exposition à l'aluminium comprise entre 10 et 26 % de la Dose Journalière Tolérable.

Toutefois, la récente étude (Noël et Guérin, 2002) réalisée sur des repas prélevés dans des restaurations collectives donne une estimation de l'exposition globale à l'aluminium (aluminium présent dans les aliments et provenant des conditionnements et des ustensiles) de 2,03 mg/j (5,86 mg/j au 97,5^{ème} percentile). Si l'on considère que les aliments qui ont été préparés par ces collectivités ont très certainement été au contact de matériaux en aluminium (ustensiles, barquettes ...), on peut considérer que la présente estimation de l'exposition à partir des emballages est fortement surévaluée. Cette remarque s'applique également pour l'apport alimentaire estimé à partir de l'étude type "panier de la ménagère" qui inclut déjà partiellement l'apport d'aluminium du aux emballages des aliments solides et au conditionnement des boissons.

Considérant que cette estimation est maximaliste, notamment d'une part en raison des niveaux de migration, semble-t-il, exagérés, et d'autre part du fait que les données de contamination prennent partiellement déjà en compte les apports dus à la migration à partir de certains emballages, la situation de l'exposition alimentaire à l'aluminium de personnes en bonne santé (sans insuffisance rénale) non exposées professionnellement est jugée par les experts peu ou pas préoccupante.

Tous les aliments d'origine végétale ou animale contiennent de l'aluminium. Les enquêtes de consommation réalisées à travers le monde montrent que l'apport en aluminium lié aux denrées alimentaires (à l'exclusion de l'eau de boisson) se situe majoritairement entre 5 et 12 mg/j soit entre 8 à 20% de la dose journalière tolérable (DJT). Cette DJT, fixée par l'OMS est de 60 mg/j pour un adulte de 60 kg . En France, en l'état actuel des données disponibles, l'apport moyen lié aux denrées alimentaires est de 2 à 2,8 mg/j pour la population adulte et environ 1,80 mg/j pour les enfants de 3 à 14 ans ce qui représente respectivement de l'ordre de 4,1 % et 6,4% de la DJT.

Compte tenu de l'absence d'aliment vecteur majeur, il n'y a pas de groupes de consommateurs à risque particuliers.

Compte tenu des difficultés d'analyse et du fait que la spéciation de l'aluminium dans l'aliment est probablement très largement modifiée au cours du transit dans le tractus digestif, toutes les études réalisées à ce jour ne présentent que des teneurs en aluminium total.

L'estimation des apports en aluminium par les additifs peut être considérée en France comme négligeable. Les apports liés à la migration de l'aluminium à partir des emballages, des ustensiles et des conditionnements des boissons ont été estimés et dans un scénario d'exposition très maximaliste, ils représenteraient une augmentation de 4 à 13 mg/j soit une contribution supplémentaire à la DJT de 6 % à 22 %.

La situation de l'exposition alimentaire à l'aluminium de personnes non exposées professionnellement n'est pas jugée préoccupante.

6.2. Eaux de distribution publique

6.2.1. Production et distribution

La quasi-totalité de la population française est desservie par un réseau de distribution publique. Ces réseaux sont alimentés par environ 38 000 captages dont près de 36 000 en eau souterraine (ESO) et 1500 en eau superficielle (ESU); toutefois en quantité d'eau produite, les eaux souterraines desservent environ 64 % de la population et les eaux superficielles 36 %.

Le nombre de captages exploités varie largement suivant les départements (de 3 à environ 1400). De manière générale, dans le Grand-Ouest, la région du Limousin, quelques départements de la région Midi-Pyrénées et plusieurs zones urbaines, l'alimentation en eau se fait principalement à partir d'eaux superficielles.

L'eau est distribuée par près de 30 000 « unités de distribution publique (UDI) ». Une unité de distribution correspond à un réseau géré et exploité par une même structure et délivrant une eau de même qualité. Le nombre d'unités de distribution est variable d'un département à l'autre, de 1 ou 2 UDI à 1 millier par département. Plus de 60 % des unités de distribution desservent moins de 500 habitants alors qu'environ 2100 de plus de 5000 habitants alimentent au total près de 70 % de la population.

6.2.2. L'aluminium dans les eaux

Dans l'eau des ressources, l'aluminium peut se trouver sous trois formes : insoluble, colloïdale et soluble correspondant notamment à des silico-aluminates, des hydroxydes, des formes libres ou complexes minérales ou organiques. (figure 1). L'aluminium se trouve en particulier dans les argiles ou dans des substances complexes comportant des acides humiques résultant de la dégradation de la matière végétale. Lors des traitements, notamment ceux de chloration, ces substances peuvent donner naissance à des composés organohalogénés tels les trihalométhanes.

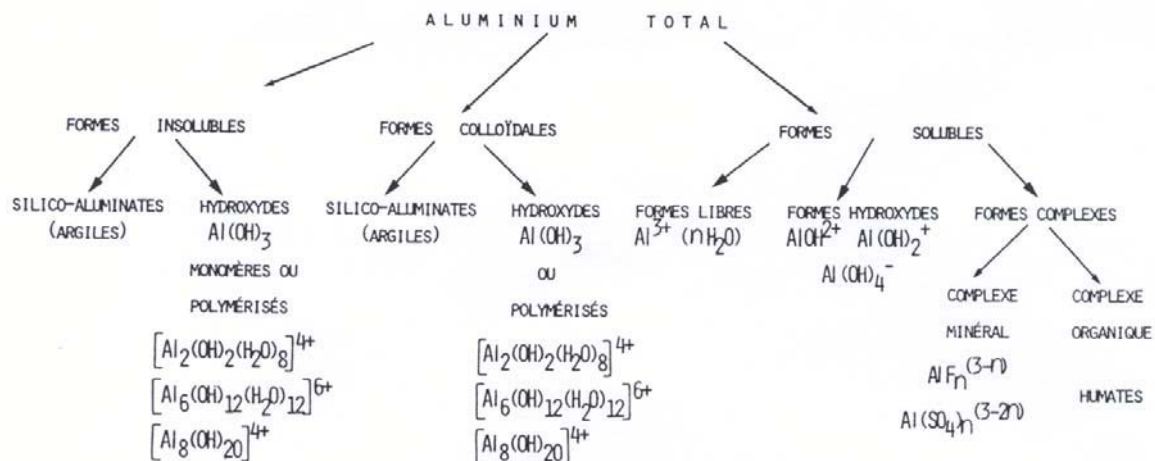


Figure 1 : Différentes formes de l'aluminium dans les eaux

6.2.3. Aluminium et traitement des eaux

Selon l'origine et les caractéristiques de l'eau, le traitement comporte plusieurs étapes notamment pour les eaux superficielles. La clarification des eaux est l'étape qui a pour but essentiel l'élimination du trouble de l'eau dû à des matières en suspension et à des matières colloïdales. Les colloïdes sont en général très stables dans l'eau et il est impossible de

clarifier une eau par une simple décantation ou flottation ou même par une filtration directe sur sable ou multicouches.

Toutefois, cette stabilité peut être réduite voir complètement annulée par un traitement chimique qui neutralise leurs charges électriques négatives. L'agrégation des particules devient alors possible et elles peuvent ensuite être séparées.

L'étape qui consiste à neutraliser ces particules est appelée « coagulation ». L'étape d'agrégation est nommée « floculation ».

Les réactifs chimiques utilisés pour la coagulation des eaux sont des coagulants : ce sont essentiellement des sels de fer ou d'aluminium qui par hydrolyse conduisent à des formes cationiques plus ou moins chargées électriquement. Ce sont principalement :

- Les sels de fer : le sulfate ferreux, le chlorure ferrique, le sulfate ferrique, le chlorosulfate ferrique,
- Les sels d'aluminium : le sulfate d'aluminium, les sels d'aluminium prépolymérisés,

Dans certains cas, pour améliorer l'efficacité du traitement, il est fait appel à des adjuvants de floculation qui permettent de favoriser le regroupement des éléments du floc et de faciliter sa décantation. Certains produits comportant à la fois le floculant et l'adjuvant de floculation sont proposés.

Les objectifs de la clarification ont évolué avec le temps :

- Initialement, cette étape avait pour but l'élimination des matières insolubles (MES) et des colloïdes. L'eau devait être claire, acceptable pour le consommateur. Suivant les pays la turbidité des eaux distribuées ne devait pas être supérieure à 4 ou 5 NTU (Nephelometric Turbidity Unit) et 2 NTU pour la France.
- Avec la mise en évidence en 1974 des réactions secondaires du chlore sur les matières organiques, des limites de qualité ont été fixées pour ces produits secondaires de la désinfection de l'eau. Ceci a conduit à renforcer l'élimination des matières organiques solubles de l'eau lors de l'étape de clarification.
- Avec la mise en évidence notamment de reviviscences microbiennes et de la résistance de certains pathogènes aux traitements pratiqués, les limites de turbidité après l'étape de clarification incluant la filtration ont été peu à peu abaissées pour arriver aujourd'hui à des limites de turbidité de 1 NTU voire 0,1 NTU, ce qui nécessite une très bonne maîtrise de la clarification.

L'aluminium est également utilisé pour le traitement de l'eau de certains réseaux d'immeubles dans un procédé de lutte anti-corrosion avec un effet secondaire anti-tartre. Il s'applique aux installations de production et de distribution en acier galvanisé à circuit bouclé et à circulation continue. Il est très employé pour la production d'eau chaude sanitaire en milieu hospitalier.

6.2.4. Teneurs en aluminium des eaux

6.2.4.1. Données prises en compte dans l'étude

L'ensemble des résultats des analyses de contrôle sanitaire des eaux d'alimentation effectuées par les directions départementales des affaires sanitaires et sociales sont regroupés dans la base de données SISE-EAUX (Système d'Information en Santé Environnement sur les EAUX). Sont distingués notamment ceux qui concernent les captages (CAP), ceux qui correspondent à la sortie des installations de traitement et de production d'eau (TTP) et ceux relatifs aux réseaux de distribution (UDI).

Une étude des données disponibles a été réalisée à partir d'une extraction d'informations de cette base pour la période de 3 ans allant de 1999 à 2001.

Le programme réglementaire de contrôle sanitaire prévoit, de une analyse tous les deux ans à 20 analyses par an pour les installations produisant plus de 100 m³/j, selon que l'eau est d'origine souterraine ou superficielle et en fonction de l'importance du captage ou de la production. Les prélèvements doivent être faits aux captages et en sortie de production. Dans la mesure où la teneur en aluminium évolue peu en distribution (sauf cas très particulier d'un traitement d'eau dans les immeubles), il peut être considéré que les concentrations en aluminium en sortie de production sont représentatives de la qualité de l'eau distribuée utilisée par la population.

L'extraction de données a porté sur les captages et les installations de production d'eau pour lesquelles des résultats d'analyse en aluminium total étaient disponibles. En conséquence, une part importante des installations dont le débit est inférieur à 100 m³/j et pour lesquelles le décret ne fixe pas de fréquence minimale, n'a pas été retenue.

L'étude a porté sur environ 25 à 50 % des installations selon les cas mais sur environ 80% de l'eau issue des ressources et 84% des eaux distribuées (78 % pour celles d'origine souterraine et 95 % pour celles d'origine superficielle) (tableau 8).

Tableau 8 : Représentativité des données prises en compte dans l'étude

1999 - 2001		Captages			Productions		
		Nbre d'installations	Nbre d'installations renseignées	Débites cumulés m ³ /j	Nbre d'installations	Nbre d'installations renseignées	Débites cumulés m ³ /j
Eaux souterraines	Etude	10 351	9507	8 161 271	6 217	5 497	7 466 852
	%	28,4 %	26,1 %	74,3 %	23,6 %	20,9 %	77,9 %
	Total France	36 464	36 462	10 979 960	26 370	26 354	9 580 377
Eaux de surface	Etude	953	895	5 853 884	801	742	5 145 889
	%	61,5 %	57,8 %	89,0 %	66,9 %	66,0 %	95,2 %
	Total France	1549	1549	6 575 158	1 197	1 196	5 406 400
Total	Etude	11 304	10 402	14 015 155	7018	6 239	12 612 741
	%	29,7 %	27,4 %	79,8 %	25,5 %	22,7 %	84,2 %
	Total France	38 013	38 011	17 555 138	27 567	27 550	14 986 777

Source de données : SISE-EAUX /DGS/DRASS/DDASS – Afssa

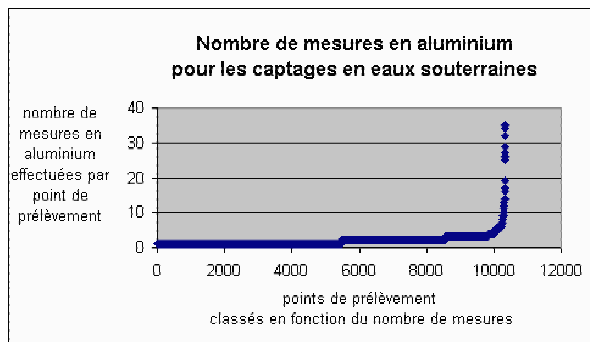
6.2.4.2. Importance des contrôles sanitaires effectués

Au cours des années 1999 à 2001, 47 352 mesures d'aluminium ont été réalisées au titre du contrôle sanitaire dans les installations retenues dans l'étude. Les graphes n°1a, 1b, 1c et 1d (figure 2) et les tableaux 9 et 10 présentent l'importance des contrôles effectués.

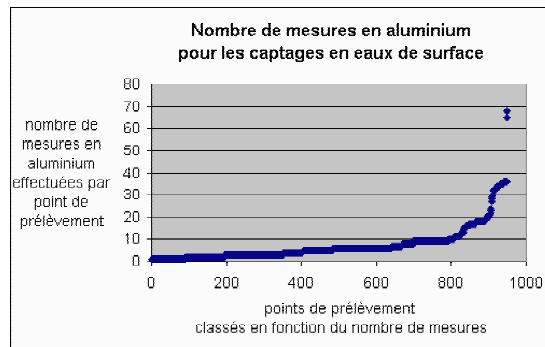
Selon les points de prélèvement, les nombres de mesures sont très variables : pour de nombreux points (90,18%), 3 prélèvements au plus ont été réalisés au cours des trois années ; pour 0,82% des points, au moins 30 prélèvements ont été effectués et pour quelques points plus de 100 prélèvements sont répertoriés.

En moyenne, les prélèvements sont plus fréquents pour les eaux ayant une origine superficielle (9,2 en 3 ans) que pour les eaux ayant une origine souterraine (1,9 en 3 ans). De même, les prélèvements sont plus fréquents sur les eaux produites que sur les eaux captées (3,1 au lieu de 2,3).

Graphe 1a :



Graphe 1b :



Graphe 1d :

Graphe 1c :

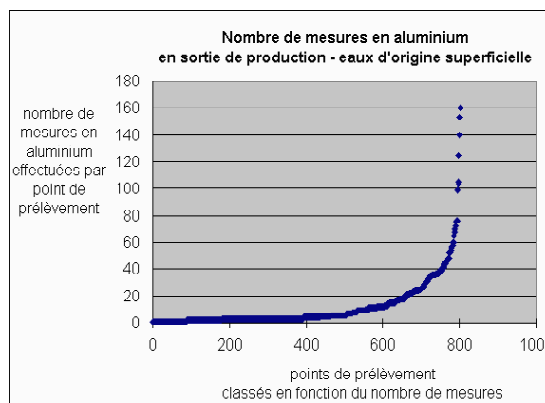
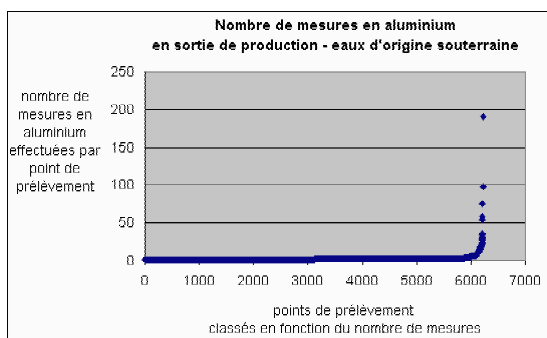


Figure 2 : nombre de mesures en aluminium par captage et en sortie de production

Tableau 9 : Importance du contrôle sanitaire

1999 - 2001		Captages	Productions	Total
Eaux souterraines	Nbre prélèvements	18 605	12 728	31 333
	Nbre moyen de prélèvements par installation	1,8	2,1	1,9
	Nbre d'installations	10 330	6 193	16 523
Eaux de surface	Nbre prélèvements	6 941	9 078	16 019
	Nbre moyen de prélèvements par installation	7,3	12,0	9,4
	Nbre d'installations	949	757	1 706
Total	Nbre prélèvements	25 546	21 806	47 352
	Nbre moyen de prélèvements par installation	2,3	3,1	2,6
	Nbre d'installations	11 279	6 950	18 229

Source de données : SISE-EAUX /DGS/DRASS/DDASS – Afssa

Tableau 10 : Répartition des points de prélèvement en fonction du nombre de prélèvements effectués au cours des années 1999 - 2001

1999 - 2001		Nombre de points de prélèvements						
Nombre de prélèvements effectués au cours des 3 années		1	2	3	4 à 9	10 à 29	30 et plus	Total
Eaux d'origine souterraine	Captage	5481 53.06%	3069 29.71%	1277 12.36%	456 4.41%	42 0.41%	5 0.05%	10330 100%
	Production	3109 50.20%	2067 33.38%	685 11.06%	236 3.81%	82 1.32%	14 0.23%	6193 100 %
Eaux d'origine superficielle	Captage	90 9.48%	105 11.06%	155 16.33%	443 46.68%	116 12.22%	40 4.21%	949 100 %
	Production	79 10.44%	99 13.08%	223 29.46%	125 16.51%	140 18.49%	91 12.02%	757 100 %
Total		8759 48.05%	5340 29.29%	2340 12.84%	1260 6.91%	380 2.08%	150 0.82%	18229 100 %

Source de données : SISE-EAUX /DGS/DRASS/DDASS – Afssa

6.2.4.3. Répartition des teneurs en aluminium mesurées dans les eaux

Pour caractériser les différents niveaux de teneurs en aluminium, des classes ont été distinguées par rapport aux valeurs suivantes :

- 0,2 mg/L qui correspond à la référence de qualité figurant dans l'annexe 13-1-II du Code de la santé publique,
- 0,1 mg/L citée par l'OMS,
- 0,05 mg/L pour distinguer des teneurs plus faibles,
- 0,5 mg/L et 1 mg/L qui tiennent compte des valeurs SISE-EAUX.

Le tableau 11 présente la répartition des teneurs en aluminium des analyses de contrôle sanitaire selon le point de prélèvement :

En eau souterraine, 97 % des prélèvements effectués sur les captages et 98 % de ceux réalisés en production ont une teneur en aluminium inférieure à 0,2 mg/L.

Pour les eaux de surface :

- 62% des prélèvements effectués sur des captages présentent une teneur en aluminium inférieure à 0,2 mg/L,
- 96 % des prélèvements réalisés en sortie de production ont une teneur en aluminium inférieure à 0,2 mg/L .

Tableau 11 : Répartition des teneurs en aluminium mesurées dans les eaux

1999 - 2001	Nombre de prélèvements			
	Eaux souterraines		Eaux de surface	
Teneur en aluminium en mg/L	Au captage	En sortie de production	Au captage	En sortie de production
≤ 0,05	16 615 89,3 %	10 877 85,5 %	1 615 23,3 %	4 330 47,7 %
> 0,05 et ≤ 0,1	972 5,2 %	952 7,5 %	1 278 18,4 %	2 870 31,6 %
> 0,1 et ≤ 0,2	470 2,6 %	628 4,9 %	1 395 20,1 %	1 534 16,9 %
> 0,2 et ≤ 0,5	414 2,2 %	241 1,9 %	2 041 29,4 %	279 3,1 %
> 0,5 et ≤ 1	96 0,5 %	12 0,1 %	421 6,1 %	54 0,6 %
> 1	38 0,2 %	18 0,1 %	191 2,7 %	11 0,1 %
Total	18 605	12 728	6 941	9 078

Source de données : SISE-EAUX /DGS/DRASS/DDASS – Afssa

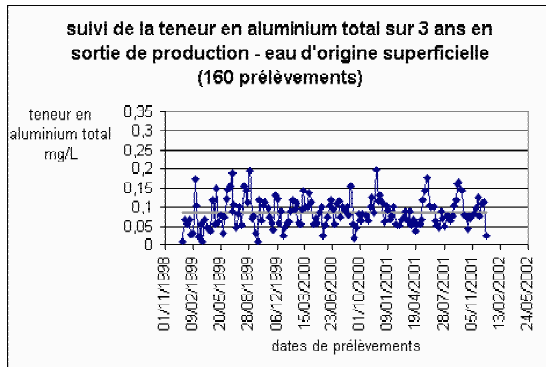
6.2.4.4. variation des teneurs en aluminium

Les teneurs en aluminium des eaux peuvent varier selon les caractéristiques de la ressource, le mode d'exploitation des captages notamment pour les eaux superficielles, les modalités de traitement des eaux.

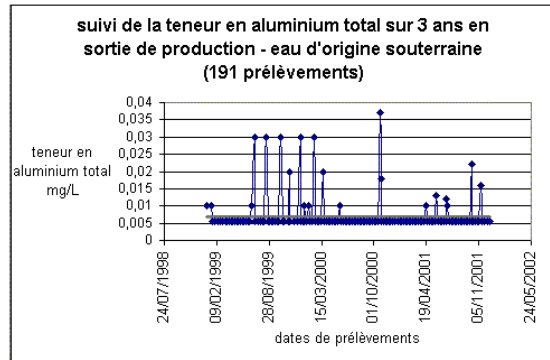
L'examen des variations des teneurs en aluminium a porté sur les points de prélèvement situés en sortie de production et pour lesquels au moins 30 prélèvements ont été réalisés au cours des années 1999 – 2001 soit 105 points dont 14 en eau d'origine souterraine et 91 en eau d'origine superficielle.

Les graphes n° 2a, 2b, 2c, 2d (Figure 3), présentent des exemples de variation des teneurs en aluminium dans différents types d'eau. Les mesures en aluminium n'ont pas été faites en continu mais pour faciliter la lecture du graphe, leurs points représentatifs ont été reliés par une courbe.

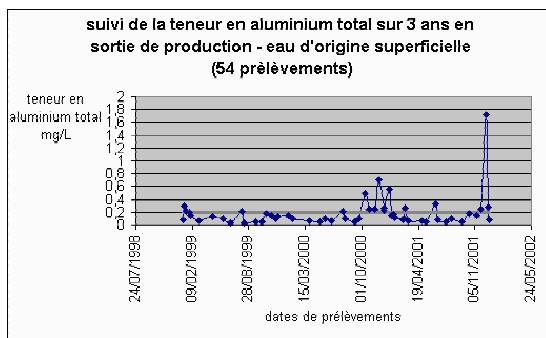
Graphe 2a :



Graphe 2c :



Graphe 2b :



Graphe 2d :

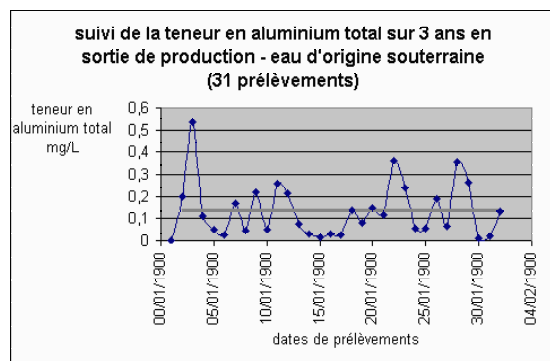


Figure 3 : Suivi sur 3 ans de la teneur en aluminium total en sortie de production pour les eaux d'origine superficielle et les eaux souterraines

Le graphe n°2a (figure 3) représente le cas d'une installation de traitement d'eau gérée afin de ne pas dépasser la référence de qualité de 0,2 mg/L.

Le graphe n° 2b représente le cas de l'installation de traitement d'eau d'origine superficielle dont la teneur moyenne en aluminium total est la plus haute, cette forte valeur ne représente pas la réalité mais elle est imputable à une valeur d'environ 1,7 mg/L sur trois ans.

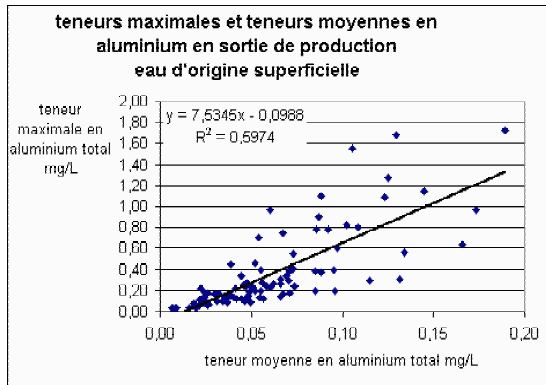
Le graphe n°2c concerne une eau d'origine souterraine ayant un faible niveau de base de teneur en aluminium.

Le graphe n° 2d représente le cas de l'installation de traitement d'eau d'origine souterraine dont la valeur moyenne en aluminium est la plus élevée, cette valeur reste cependant faible (moins de 0,15 mg/L) avec un point maximum de 0,55 mg/L.

Il apparaît que les variations des teneurs en aluminium peuvent être relativement importante et présenter des profils différents selon les points les types d'eau. Les rapports moyens entre les valeurs maximales et moyennes des teneurs en aluminium des séries de mesures sont de l'ordre de 5 à 7.

Les graphes 3a et 3 b (figure 4) indiquent la répartition des teneurs maximales et moyennes pour différentes séries de prélèvements réalisés sur des points de contrôles sanitaires situés en sortie de production d'eau.

Graphe n°3a :



Graphe 3b:

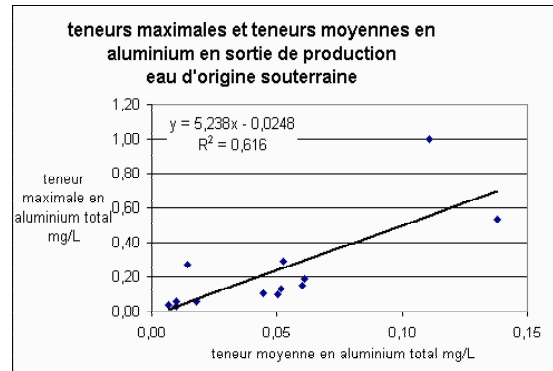


Figure 4 : Repartition des teneurs maximales et moyennes pour différentes séries de prélèvements

6.2.4.5. Teneurs en aluminium des eaux captées et produites

Les prélèvements pour analyse étant faits sur des points de contrôle sanitaire pour lesquels les débits sont très différents, la description de l'état de la situation nécessite de rapporter les teneurs en aluminium aux quantités d'eau captées et produites. Cette approche a été faite pour 18229 points de prélèvement pour lesquels le débit moyen était connu ce qui correspond à environ 80% du total des quantités d'eau captées et 84 % des quantités d'eau distribuées. Même si pour 78 % des points de prélèvement, le nombre de mesures est faible (1 ou 2) en particulier pour les eaux d'origine souterraine, les calculs ont été faits en distinguant les valeurs moyennes et les valeurs maximales en aluminium. Les tableaux 12 et 13 et la figure 5 présentent la répartition des quantités d'eaux produites en fonction de leurs teneurs moyennes ou maximales en aluminium.

Tableau 12: Quantités d'eau produites en fonction de leurs teneurs moyennes en aluminium

Teneurs moyennes en aluminium en mg/L 1999 - 2001	Eaux souterraines			Eaux de surface		
	Débits cumulés en m ³ /j	Nbre installations	Débit moyen par installation	Débits cumulés en m ³ /j	Nbre installations	Débit moyen par installation
Captages						
≤ 0,05	7 299 508 89,48 %	9435	774	1 038 410 17,74 %	353	2 942
> 0,05 et ≤ 0,1	550 420 6,75 %	464	1 186	1 238 280 21,15 %	172	7 199
> 0,1 et ≤ 0,2	200 115 2,45 %	221	905	916 374 15,66 %	167	5 487
> 0,2 et ≤ 0,5	54 292 0,67 %	148	367	2 413 768 41,24 %	185	13 047
> 0,5 et ≤ 1	44 647 0,55 %	41	1 089	172 861 2,95 %	46	3 758
> 1	8 807 0,11 %	21	419	73 707 1,26 %	26	2 835
Total	8 157 789 100 %	10 330	790	5 853 400 100 %	949	6 168
Eaux distribuées						
≤ 0,05	6 849 825 92,05 %	5 736	1 194	3 565 759 69,61 %	396	9 004
> 0,05 et ≤ 0,1	453 735 6,10 %	265	1 712	1 089 932 21,28 %	201	5 423
> 0,1 et ≤ 0,2	87 905 1,18 %	139	632	427 690 8,35 %	114	3 752
> 0,2 et ≤ 0,5	38 000 0,51 %	41	927	37 548 0,73 %	36	1 043
> 0,5 et ≤ 1	1 857 0,02 %	7	265	1 037 0,02 %	7	148
> 1	10 549 0,14 %	5	2 110	772 0,02 %	3	257
Total	7 441 871 100 %	6 193	1 202	5 122 738 100 %	757	6 767

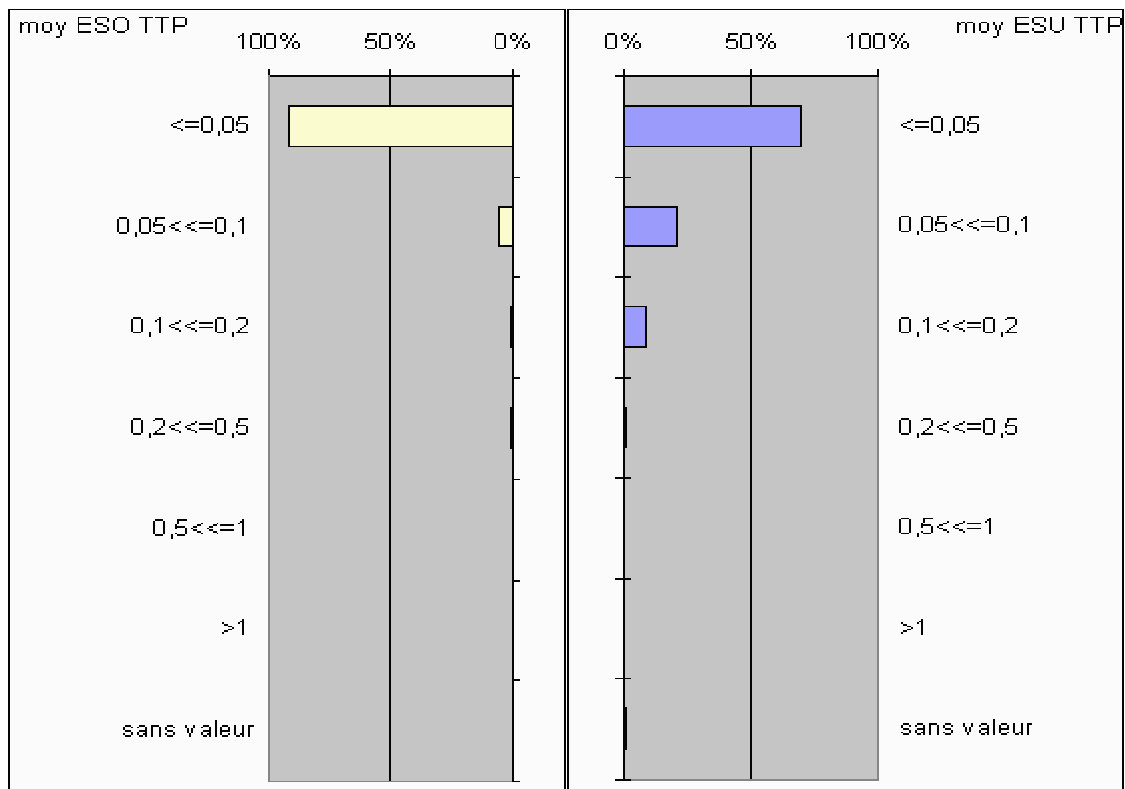
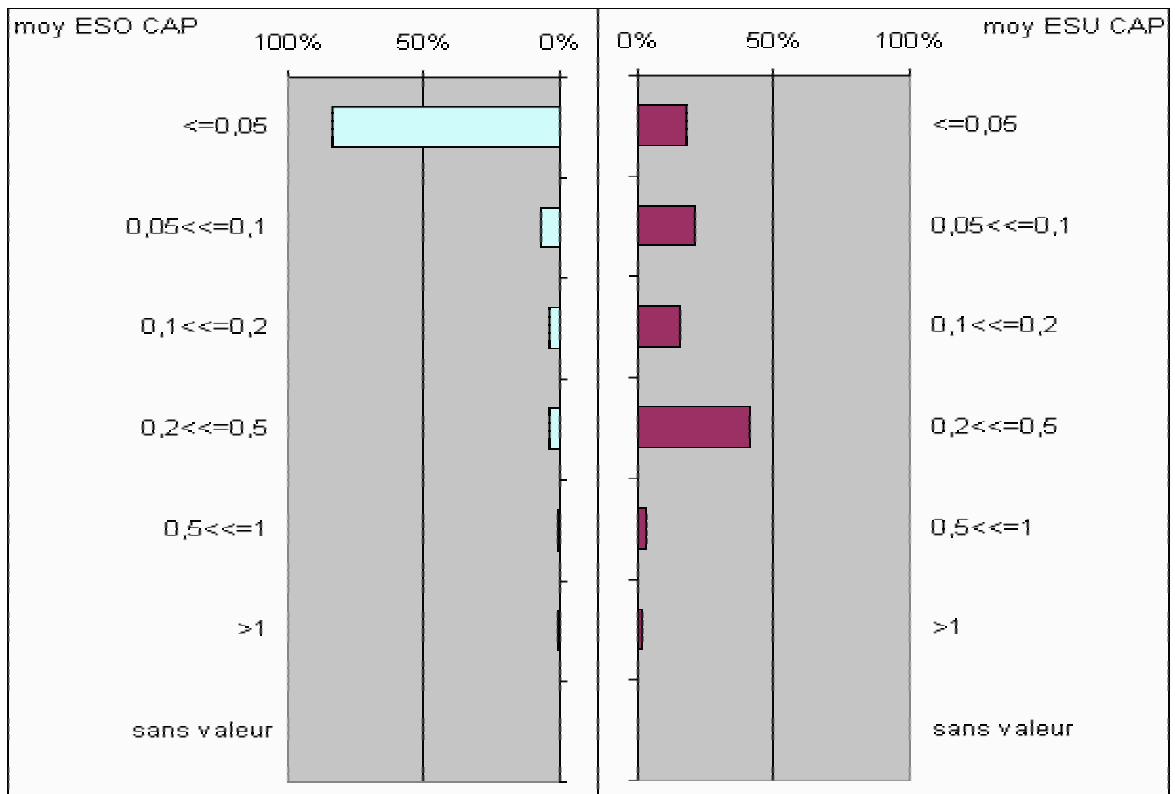
Source de données : SISE-EAUX /DGS/DRASS/DDASS – Afssa

Tableau 13 : Quantités d'eau produites en fonction de leurs teneurs maximales en aluminium

Ten eurs maximales en aluminium en mg/L 1999 - 2001	Eaux souterraines			Eaux de surface		
	Débits cumulés en m ³ /j	Nbre installations	Débit moyen par installation en m ³ /j	Débits cumulés en m ³ /j	Nbre installations	Débit moyen par installation en m ³ /j
	Captages					
≤ 0,05	6 849 835 83.97%	9 186	746	446 959 7.64%	239	1 870
> 0,05 et ≤ 0,1	552 474 6.77%	559	988	404 224 6.91%	158	2 558
> 0,1 et ≤ 0,2	287 826 3.53%	279	1 032	914 186 15.62%	148	6 177
> 0,2 et ≤ 0,5	336 415 4.12%	205	1 641	1 086 208 18.56%	166	6 543
> 0,5 et ≤ 1	73 963 0.91%	60	1 233	1 514 129 25.87%	97	15 610
> 1	57 276 0.70%	41	1 397	1 487 694 25.42%	141	10 551
Total	8 157 789 100 %	10 330	790	5 853 400 100 %	949	6 168
	Eaux distribuées					
≤ 0,05	6 275 575 84.33%	5 587	1 123	1 241 365 24.23%	276	4 498
> 0,05 et ≤ 0,1	667 408 8.97%	327	2 041	1 335 350 26.07%	140	9 538
> 0,1 et ≤ 0,2	312 904 4.20%	161	1 944	1 794 126 35.02%	142	12 635
> 0,2 et ≤ 0,5	150 341 2.02%	82	1 833	545 795 10.65%	120	4 548
> 0,5 et ≤ 1	19 348 0.26%	21	921	126 261 2.46%	52	2 428
> 1	16 295 0.22%	15	1 086	79 841 1.56%	27	2 957
Total	7 441 871 100 %	6 193	1 202	5 122 738 100 %	757	6 767

Source de données : SISE-EAUX /DGS/DRASS/DDASS – Afssa

Figure 5 : Répartition des quantités d'eau produites en fonction des teneurs moyennes en aluminium total



Au niveau de la ressource :

- pour les eaux souterraines, la teneur moyenne en aluminium dans l'eau est inférieure ou égale à 0,2 mg/L pour 98,7 % des quantités d'eau captées et la teneur maximale en aluminium pour 94,27%,
- pour les eaux de surface, plus de la moitié (55,6 %) des quantités d'eau captées ont une teneur moyenne supérieure à 0,2 mg/L ce qui représente 30,17% en valeurs maximales.

Au niveau des eaux distribuées :

Pour les eaux d'origine souterraines on retrouve la bonne qualité des eaux de la ressource : 99,3 % des quantités d'eau produites ont une teneur moyenne et 97,5% ont une teneur maximale inférieures à 0,2 mg/L,

Pour les eaux d'origine superficielle, 99,24 % des quantités d'eau produites ont des teneurs moyenne en aluminium inférieure à 0,2 mg/L et 85,32% une teneur maximale inférieure à cette valeur de référence.

Les cartes suivantes (figures 6a et 6b) représentent la répartition géographique des points de prélèvements dont la teneur moyenne en aluminium est supérieur à 0,2 mg/L. Il n'apparaît pas de différence importante entre les eaux d'origine superficielle et celle d'origine souterraine, le nombre de départements concernés est similaire dans les deux cas. Par contre les zones qui semblent les plus touchées par ce dépassement sont situées dans le centre de la France et en Bretagne. Et dans le cas des eaux d'origine souterraine, le nord est et le nord ouest de la France sont également touchés. Cependant le nombre d'installations concernées est limité.

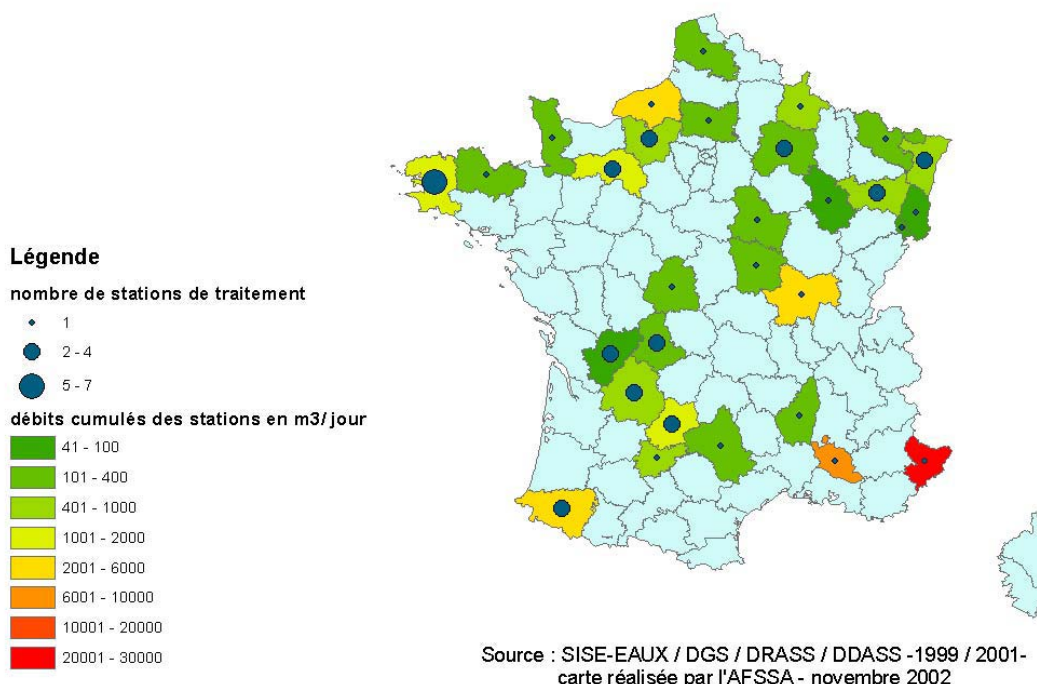


Figure 6a : teneur en aluminium supérieure à 0,2 mg/L – eau d'origine souterraine :

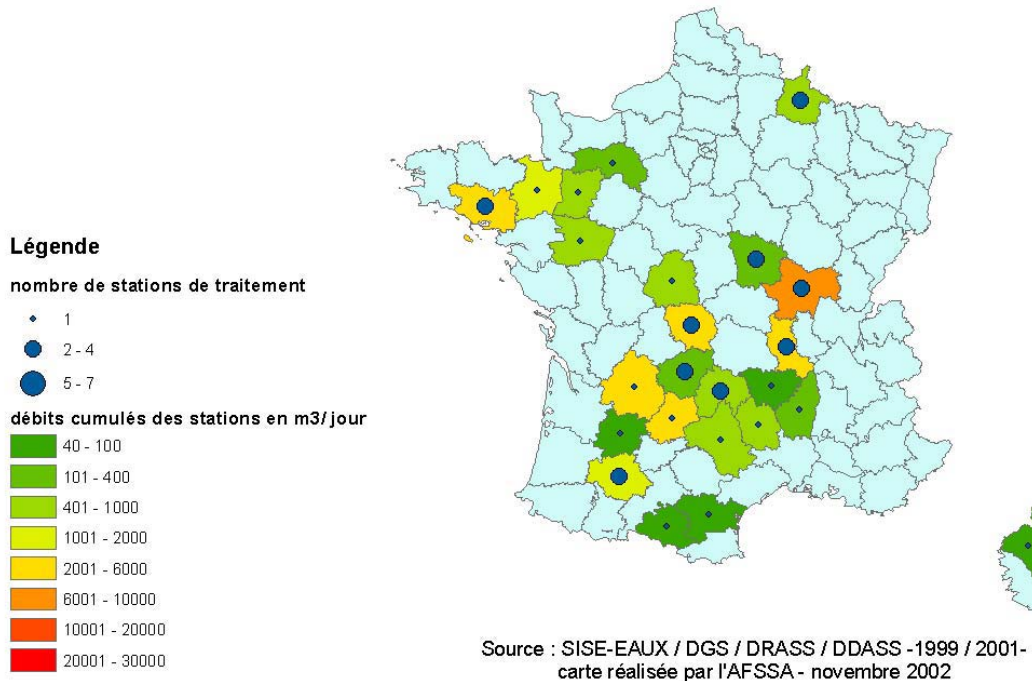


Figure 6b : teneur en aluminium supérieure à 0,2 mg/L – eau d'origine superficielle :

Ainsi, les informations descriptives disponibles sur les installations et les résultats du contrôle sanitaire associés montrent que :

- la qualité des eaux des ressources est différente selon qu'il s'agit d'eau souterraine ou d'eau superficielle, une partie importante de ces dernières comportant des teneurs en aluminium total supérieure à 0,2 mg/L, les teneurs maximales relevées restant toutefois le plus souvent inférieures à 1 mg/L. Les eaux de surface sont plus riches en aluminium total que les eaux souterraines, notamment du fait des matières en suspension qu'elles transportent, plus particulièrement des argiles.
- pour les eaux produites,
 - les traitements effectués sur les eaux d'origine souterraine n'ont en général pas d'effet sur la teneur en aluminium total et la qualité des eaux produites est très comparable à celle des eaux de la ressource,
 - par contre les traitements effectués sur les eaux superficielles ont un impact très important sur la teneur en aluminium total de l'eau brute et la qualité est corrigée, ce qui conduit à ce que la qualité des eaux produites à partir des eaux superficielles est comparable pour l'aluminium total à celle des eaux d'origine souterraine distribuées,
 - globalement, environ 99,3 % des quantités d'eau produites quelles que soient leurs origines sont conformes à la limite de 0,2 mg/L ;
 - le tableau 14 indique de façon synthétique l'état de la situation par rapport aux différentes limites de qualité retenues. La valeur de 0,1 mg/L est satisfaite pour 98,1 % des débits en eau d'origine souterraine et pour 91 % des débits en eaux d'origine superficielle. Si on se réfère aux valeurs maximales, la situation est moins homogène entre les deux types d'eau et si 93,3 % des débits en eau d'origine souterraine satisfont la valeur de 0,1 mg/L seuls 50 % des débits y

répondent pour les eaux d'origine superficielle. Ceci peut correspondre au fait que les traitements des eaux superficielles sont gérées pour répondre à la valeur de référence de 0,2 mg/L

- pour les eaux d'origine superficielle, les dépassements de la valeur de référence de 0,2 mg/L concernent plutôt des petites installations lorsqu'on prend en compte les valeurs moyennes et des installations moyennes si on regarde les valeurs maximales,
- ainsi qu'il a été indiqué, les petites installations desservant moins de 500 habitants (100 m³/j) n'ont pas été prises en compte dans cette étude car la réglementation n'impose pas une mesure d'aluminium. Ces installations sont alimentées par des eaux souterraines dont l'étude a montré que la teneur en aluminium est en générale très inférieure à 0,2 mg/L voire 0,1 mg/L.

Tableau 14 : qualité des eaux produites en aluminium total

1999 - 2001	Quantités d'eaux produites							
	Teneurs moyennes				Teneurs maximales			
	Eaux d'origine souterraine		Eaux d'origine superficielle		Eaux d'origine souterraine		Eaux d'origine superficielle	
≤ 0,05	92,05 %		69,61 %		84,33 %		24,23 %	
> 0,05 et ≤ 0,1	6,10 %	99,3 %	21,28%	99,2 %	8,97 %	97,5 %	26,07 %	85,3 %
> 0,1 et ≤ 0,2	1,18 %		8,35 %		4,20 %		35,02 %	
> 0,2 et ≤ 0,5	0,51 %		0,73 %		2,02 %		10,65 %	
> 0,5 et ≤ 1	0,02 %	0,7 %	0,02 %	0,8 %	0,26 %	2,5 %	2,46 %	14,7 %
> 1	0,14 %		0,02 %		0,22 %		1,56 %	
Total en m ³ /j	7 441 871		5 122 738		7 441 871		5 122 738	

Source de données : SISE-EAUX /DGS/DRASS/DDASS – Afssa

6.2.5. Enquête sur les installations de traitement d'eau utilisant des produits à base d'aluminium

6.2.5.1. Présentation de l'enquête

Une enquête a été mise en place par la circulaire DGS n°2001/190 du 12 avril 2001. L'objectif principal était d'établir un bilan de situation des teneurs en aluminium dans les eaux destinées à la consommation humaine. Pour cela, il a été demandé aux DDASS de remplir un questionnaire sur les installations utilisant à la fin de l'année 2000 des traitements à base d'aluminium. Le recueil de données a porté sur les points suivant :

- le débit de l'installation, la population desservie, les types et quantités de produits utilisés (floculants et adjuvants de floculation), les éventuelles variations de traitement dans le temps, les conditions de suivi en auto-surveillance exercée par l'exploitant, le devenir des boues,
- les résultats des analyses d'aluminium issues du contrôle sanitaire (période 1999-2000) et les mesures prises en cas de dépassement de la valeur réglementaire,

- les dispositions prises au cours des 5 dernières années ou programmées en vue d'améliorer la situation.

Les résultats d'analyses collectés sont les suivants :

- la teneur maximale en aluminium relevée entre 1999 et 2000 précisée pour chaque installation utilisant un traitement à base d'aluminium.
- les résultats des analyses d'aluminium issues du contrôle sanitaire entre 1999 et 2000 sont cités par tranche de valeurs ($[Al] \leq 0,05$ mg/L, $0,05 < [Al] \leq 0,2$ mg/L, $0,2 < [Al] \leq 0,5$ mg/L, $[Al] > 0,5$ mg/L).

6.2.5.2. Bilan des réponses

Tous les départements ont répondu à l'enquête sauf le département des Pyrénées Orientales qui n'a pas été en mesure de fournir les renseignements demandés.

706 installations utilisent des traitements à base d'aluminium. Elles sont réparties dans 88 départements.

Par contre, 11 départements n'ont recensé aucune installation employant ce type de traitement : les Hautes-Alpes, l'Aube, la Drôme, l'Indre-et-Loire, la Haute-Marne, le Nord, l'Oise, le Bas-rhin, Paris, la Somme, le Territoire de Belfort.

Parmi les départements possédant au moins une installation de traitement à base d'aluminium, on constate que :

- le nombre d'installations est inférieur ou égal à 10 dans 62 départements,
- Quatre départements possèdent plus de 20 installations utilisant un traitement à base d'aluminium : la Corrèze (26), et trois départements situés en Bretagne : les Côtes-du-Nord (27), le Morbihan (28) et le Finistère (32), région alimentée en eau potable principalement par des eaux de surface.

6.2.5.3. Description des installations

- Débits des installations

657 exploitants ont fourni l'information. Les stations utilisant un traitement à base d'aluminium sont de taille moyenne : 506 installations ont un débit inférieur à $6000 \text{ m}^3 / \text{j}$. 23 stations ont un débit inférieur à $100 \text{ m}^3 / \text{j}$. Trois exploitants ont précisé que ces dernières étaient des installations à usage saisonnier.

La relation entre le débit moyen journalier et la population desservie par chaque installation (renseignement donné pour 607 installations) donne un taux de proportionnalité de $0,43 \text{ m}^3/\text{j}/\text{hab}$ entre le débit et la population concernée (annexe 12.2.5. graphique n°2). Notons que le taux de proportionnalité habituellement utilisé est $0,22 \text{ m}^3 / \text{j}/\text{hab}$.

- Coagulants utilisés

Les types de coagulants sont précisés pour 684 installations. Les plus utilisés sont le sulfate d'aluminium et le polyhydroxychlorure d'aluminium.

- Taux de traitement

540 exploitants ont précisé les taux de traitement du coagulant utilisé (les unités précisées sont variables : mL / m^3 , grammes de produit pur ou commercial par m^3 , unités Aq, unités S.A. ; de plus les taux exprimés le sont soit sous forme d'une valeur moyenne, soit sous forme d'un intervalle de valeurs). Le taux de traitement varie beaucoup d'une installation à une autre, et dans une même installation, en fonction de la turbidité de l'eau brute, de la période de l'année, de la teneur en matière organique...

L'exemple du sulfate d'aluminium est schématisé dans les graphiques n°3 et n°4 de l'annexe 12.2.5.. Pour 213 stations utilisant ce coagulant, 102 valeurs sont exprimées en gramme de produit pur par m^3 d'eau traitée et 86 sous formes d'intervalles. Les valeurs citées par les exploitants s'échelonnent de 1 à 250 g de produit pur par m^3 d'eau traitée.

La relation entre le débit de l'installation et le taux de sulfate d'aluminium utilisé ne permet pas de préciser la taille des installations qui utilisent des taux élevés de sulfate d'aluminium. Soit d'autres facteurs tels que les caractéristiques de l'eau interviennent, soit les données sont erronées (débits exprimés en m^3/h ou taux de traitement exprimés en grammes de produit commercial).

La relation entre la population concernée et le taux de sulfate d'aluminium utilisé donne le même résultat.

- Conditions d'utilisation du traitement

650 exploitants ont répondu : le traitement avec un coagulant à base d'aluminium est permanent pour 536 installations et occasionnel pour 114 installations. (annexe 12.2.5. graphique n° 5). Pour ces dernières, les conditions d'utilisation du traitement dépendent de la période de l'année (14 réponses) ou de la turbidité de l'eau brute (4 réponses).

La comparaison du débit moyen des installations utilisant un coagulant de façon permanente et les autres ne permet pas de conclure sur la taille des installations réalisant cette pratique (résultats non statistiquement significatifs).

- Adjuvants utilisés

En ce qui concerne les adjuvants, 363 exploitants sur 706 ont répondu. Parmi ces réponses, 221 exploitants ont déclaré ne pas utiliser d'adjuvant. Les produits les plus cités sont le polymère anionique et les polyacrylamides et copolymères de l'acide acrylique (annexe 12.2.5. document n°2). Beaucoup de marques différentes de produits sont citées.

La comparaison du débit moyen des installations utilisant un adjuvant ($D_{\text{moyen}} = 15220 \text{ m}^3/\text{j}$) et de celles n'en utilisant pas ($D_{\text{moyen}} = 6731 \text{ m}^3/\text{j}$) montre que ce sont les grosses installations qui utilisent des adjuvants de traitement ($p \leq 0,05$).

- Auto-surveillance des installations et principales mesures prises

629 exploitants ont répondu : 558 procèdent à une auto-surveillance de leur installation, 71 déclarent n'en avoir pas mis en place (annexe 12.2.5. graphique n°6).

La comparaison entre les débits des installations réalisant une auto-surveillance ($D_{\text{moyen}} = 8252 \text{ m}^3/\text{j}$) et celles n'en réalisant pas ($D_{\text{moyen}} = 1719 \text{ m}^3/\text{j}$) montre que ce sont les installations de petite taille qui n'ont pas mis en place d'auto-surveillance de leurs installations ($p \leq 0,05$).

La comparaison des teneurs en aluminium des installations procédant à une auto-surveillance et de celle n'en ayant pas mis en place ne permet pas d'affirmer que ces dernières ont des teneurs en aluminium plus élevées (résultats non statistiquement significatifs).

483 exploitants ont précisé les principales mesures prises lors du programme d'auto-surveillance. Elles sont principalement le suivi de la turbidité, la mesure de l'aluminium en sortie de station et la maîtrise du pH de floculation. Les exploitants ont souvent cité plusieurs types de mesures pour le programme d'autosurveillance de leur installation.

- Devenir des boues de traitement

Concernant le devenir des boues de traitement, 367 stations sur 606 pour lesquelles ce renseignement est donné, rejettent leurs boues directement dans le milieu naturel (annexe 12.2.5. document n°4). Par ailleurs, 52 exploitants ont précisé qu'un traitement des boues était réalisé avant rejet.

La comparaison du débit moyen des installations rejetant leurs boues dans le milieu naturel et des autres ne permet pas de conclure sur la taille des installations réalisant cette pratique (résultats statistiquement non significatifs).

6.2.5.4. Répartition des teneurs en aluminium des eaux issues d'installations utilisant un coagulant à base d'aluminium

- Examen de l'ensemble des analyses

Le tableau 15 ci-dessous montre la répartition par tranche des 7328 analyses d'aluminium

issues du contrôle sanitaire entre 1999 et 2000 pour 694 installations.

Tableau 15 : Répartition des teneurs en aluminium des analyses issues du contrôle sanitaire entre 1999 et 2000

Al (mg/L)	≤ 0,05	0,05 < ≤ 0,1	0,1 < ≤ 0,2	0,2 < ≤ 0,5	> 0,5	total
Nombre d'analyses	4208 58%	1610 22%	906 12%	461 6%	143 2%	7328
	5818 80%		1510 20%			100%
	6724 92%			604 8%		

Le nombre d'analyses d'aluminium issues du contrôle sanitaire recensées dans chaque département entre 1999 et 2000 est proportionnel au nombre d'installations utilisant un traitement à base d'aluminium. Cela varie de 1 analyse pour la Haute-Savoie qui a une seule installation à 667 pour le Finistère qui possède 32 stations utilisant l'aluminium comme coagulant. Cependant, le Gard a réalisé 287 analyses entre 1999 et 2000, avec seulement 5 stations utilisant un coagulant à base d'aluminium.

Pour 5818 analyses réalisées, la teneur en aluminium est inférieure à 0,1 mg/L, et pour 6724 la teneur en aluminium est inférieure à 0,2 mg/L. Par conséquent, 604 analyses réalisées entre 1999 et 2000 révèlent une teneur en aluminium supérieure à la limite de qualité de 0,2 mg/L fixée dans l'annexe 13-1-II du Code de la santé publique.

- Répartition des analyses supérieures à la valeur réglementaire

La carte suivante (figure 8) présente pour chaque département le rapport du nombre d'analyses supérieures à 0,2 mg/L sur le nombre d'analyses total effectué dans chaque département.

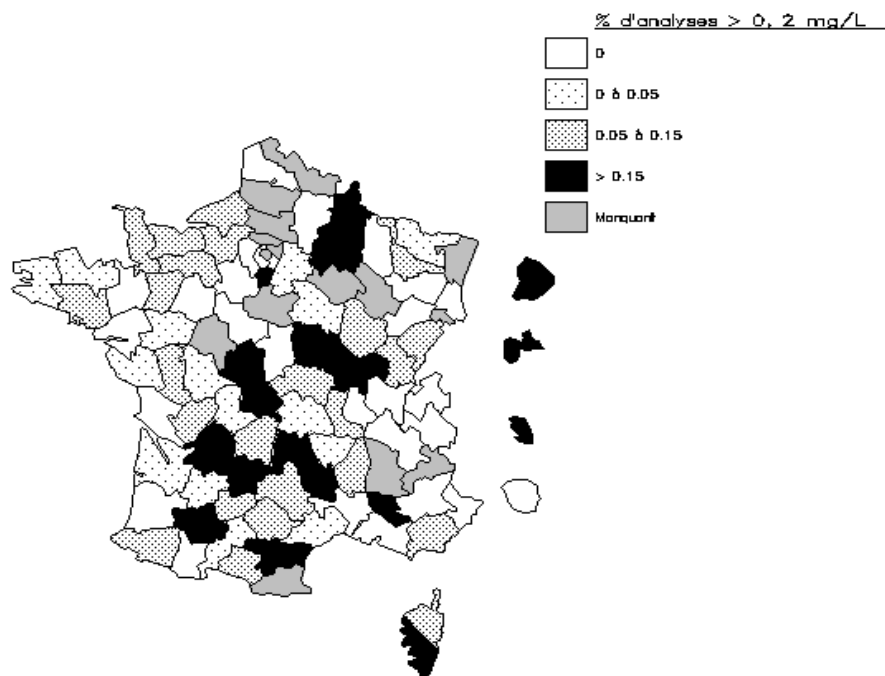


Figure 8 : Fréquence de dépassement de la valeur réglementaire par département

Vingt-huit départements n'ont répertorié aucune analyse supérieure à la valeur réglementaire. Dans les départements comme, la Nièvre, le Gers, le Cantal, la Guadeloupe, la Guyane ou les Ardennes, plus du tiers des analyses révèle des teneurs supérieures à la valeur réglementaire.

Cette carte (figure 8) est à rapprocher du nombre de stations par département. On peut ainsi remarquer que la Corse du Sud possède une seule installation utilisant un traitement à base d'aluminium, pour laquelle une analyse sur 4 dépasse la valeur réglementaire.

Beaucoup d'analyses peuvent être réalisées sur une même station défaillante dans un même département, d'où la nécessité d'étudier la répartition des valeurs maximales relevées par les différentes stations.

- Analyses des teneurs maximales en aluminium des installations

Le tableau 16 ci-dessous montre la répartition par tranches des teneurs maximales en aluminium des 645 installations pour lesquelles le renseignement est donné.

Tableau 16 : Répartition des teneurs maximales en aluminium relevées pour les différentes stations lors du contrôle sanitaire réalisé en 1999 et 2000.

Al max (mg/L)	≤ 0,05	0,05 < ≤ 0,1	0,1 < ≤ 0,2	0,2 < ≤ 0,5	0,5 < ≤ 1	1 < ≤ 2	2 < ≤ 3	> 3	total	
Nombre de stations	149	135	136	139	58	18	3	7	645	
	23,1%	20,9%	21,1%	21,6%	9,0%	2,8%	0,5%	1,1%		
	420			225						100%
	65%			35%						
Débit cumulé (m ³ /jr)	677841	1547886	1557707	959228	191652	69351	2965	5607	5012237	
	13,5%	30,9%	31,1%	19,1%	3,8%	1,4%	0,1%	0,1%		
	3783434			1228803						100%
	75%			25%						

Pour 420 stations, la valeur maximale des analyses d'aluminium est inférieure à 0,2 mg/L. Parmi les stations dont la teneur maximale en aluminium dépasse la valeur réglementaire, 28 ont cité une teneur maximale en aluminium dépassant 1mg/L. Notons que 7 stations ont relevé une teneur en aluminium supérieure à 3 mg/L entre 1999 et 2000 : une en Ariège, une dans le Lot, une en Lozère, une en Martinique, deux en Guyane et une dans la Creuse qui a relevé une teneur maximale en aluminium de 5,8 mg/L. Ces dernières produisent 0,1% de l'eau distribuée.

En tenant compte des débits d'eau produite par les installations, 1 228 803 m³/j (25 %) de l'eau distribuée est concernée par un dépassement de la valeur réglementaire.

- Répartition des teneurs maximales en aluminium relevées par département

Les 225 installations ayant des teneurs en aluminium supérieures à la valeur réglementaire ne sont pas réparties uniformément. Les départements ayant plus de la moitié de leurs installations dépassant la valeur réglementaire sont :

- Tous les départements de la région Limousin, et les départements voisins dans le Massif Central (Allier, Loire, Haute-Loire, Lot, Lozère, Nièvre, Saône-et-Loire, Haute-Vienne)
- Les départements des Ardennes, du Doubs, des Pyrénées Atlantiques, de l'Essonne, de la Martinique et de la Guyane.

En revanche, la région Bretagne qui possède beaucoup d'installations ayant un traitement à base d'aluminium, dépasse dans moins de la moitié des cas la valeur réglementaire.

- Population concernée

Le tableau 17 représente la part de la population touchée par les différentes teneurs maximales en aluminium relevées. La population totale alimentée par des stations utilisant

un traitement à base d'aluminium, dont la population desservie (et/ou le débit produit) est renseignée, est, pour cette enquête, de 15 920 950 personnes sur tout le territoire (630 installations).

Tableau 17 : Répartition de la population alimentée par des stations de traitement d'eau utilisant un traitement à base d'aluminium en fonction des teneurs maximales en aluminium relevées

Al max (mg/L)	≤ 0.05	0.05 < ≤ 0.1	0.1 < ≤ 0.2	0.2 < ≤ 0.5	0.5 < ≤ 1	1 < ≤ 2	2 < ≤ 3	> 3	total
Nombre de stations	149	130	133	133	57	18	3	7	630
	23,1%	20,2%	20,6%	20,6%	8,8%	2,8%	0,5%	1,1%	
	412			225					100%
	64%			36%					
Population concernée	2780828	5828746	3445657	3060558	478175	291752	6725	28509	15920950
	17,47%	36,61%	21,64%	19,22%	3,00%	1,83%	0,04%	0,18%	
	12055231			3865719					100%
	75,72%			24,18%					

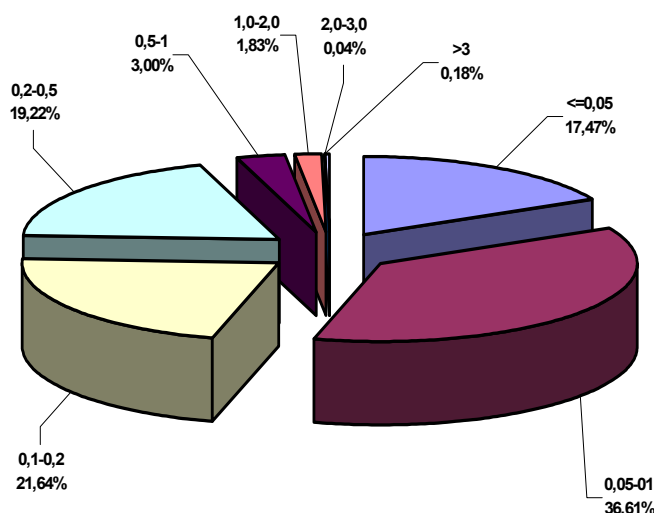


Figure 9 : Répartition de la population alimentée par des stations de traitement d'eau utilisant un traitement à base d'aluminium en fonction des teneurs maximales en aluminium relevées en mg/L

Ainsi, 3 865 719 personnes (soit près du quart de la population concernée) sont exposées à des teneurs en aluminium dans l'eau distribuée supérieures à la valeur réglementaire, 0,22 % (35234 personnes) à des teneurs en aluminium dans l'eau qui peuvent dépasser 2 mg/L.

- Conclusion sur les teneurs en aluminium relevées

L'analyse des résultats montre d'abord que les deux types de renseignements fournis sont utiles. En effet, une seule valeur maximale en aluminium pour chaque installation n'est pas suffisante pour établir un bilan de la situation, mais permet d'identifier des sites à problème.

Par contre, les données sur les analyses réparties par tranches de valeurs permettent d'établir un bilan sur un plus grand nombre d'analyses.

Les régions les plus touchées par des problèmes de dépassement de la limite réglementaire semblent être :

- les départements du Massif Central,
- la Martinique, la Guyane et la Guadeloupe,
- quelques départements isolés comme l'Essonne ou les Ardennes.

6.2.5. 5. Mesures prises en cas de dépassement de la valeur réglementaire

403 exploitants sur 706 ont répondu. Les principales mesures prises en cas de dépassement de la limite de qualité de 0,2 mg/L concernent l'ajustement du taux de coagulant, la maîtrise du pH de coagulation ou bien encore la diminution de la vitesse ascensionnelle (annexe 12.2.5. document n°5). Souvent l'exploitant a indiqué que plusieurs mesures pouvaient être prises.

La comparaison du débit moyen des installations affirmant prendre des mesures en cas de dépassement de la valeur réglementaire et des autres ne permet pas de conclure sur la taille des installations réalisant cette pratique (résultats non statistiquement significatifs).

Par contre la comparaison entre la valeur moyenne de la teneur maximale en aluminium des installations affirmant prendre des mesures en cas de dépassement de la valeur réglementaire ($al_{max} = 0,331$ mg/L) et des autres ($al_{max} = 0,187$ mg/L) permet d'affirmer que les mesures prises en cas de dépassement sont justifiées par des teneurs en aluminium élevées ($p \leq 0,05$).

L'autosurveillance des installations et le fait de prendre des mesures en cas de dépassement de la valeur réglementaire sont des paramètres liés ($p \leq 0,05$) : les exploitants ne réalisant pas d'autosurveillance de leur exploitation ne semblent pas non plus prendre de mesures en cas de dépassement de la valeur réglementaire en aluminium.

6.2.5.6. Principaux programmes d'amélioration prévus pour les années à venir

638 exploitants ont répondu dont 65 qui ont déclaré ne pas avoir de programme d'amélioration de leur installation. Les principaux programmes d'amélioration prévus pour les années à venir cités par les exploitants sont les suivants : modernisation de la filière de traitement, construction d'une nouvelle station, changement de coagulant.

6.2.5.7. Conclusion

En comparant les résultats obtenus avec l'enquête et avec l'exploitation de SISE-EAUX, il apparaît que si 99% des débits distribués en France présentent une teneur moyenne en aluminium réglementaire, seulement 75 % de la population desservie par les stations de traitement utilisant un produit à base d'aluminium est dans le même cas.

De plus, l'enquête a montré que les régions avec un grand nombre d'installations utilisant un traitement à base d'aluminium correspondent aux régions alimentées en eau de surface.

Les traitements permettent de diminuer la teneur en aluminium de l'eau, mais leur fonctionnement et notamment le dosage des produits à base d'aluminium utilisés doivent être contrôlés et sécurisés.

Limites de l'enquête

- les exploitants et les DDASS ont rempli les questionnaires en donnant de multiples réponses d'où une difficulté d'exploitation (réponses multiples, diverses unités pour les taux de traitement par exemple).
- Impossibilité de calculer des valeurs moyennes, percentiles...

Limites de l'exploitation de SISE-EAUX

- Les installations de traitement utilisant des produits à base d'aluminium ne sont pas précisées,

- Les analyses ne permettent pas de connaître la forme sous laquelle se trouve l'aluminium, l'information permettrait, entre autre de savoir si l'aluminium qu'on trouve en sortie de station est sous la même forme que celui qui se trouve dans la ressource.

Eaux des réseaux intérieurs

Dans le cadre d'essais sur des matériaux, des mesures d'aluminium ont été effectuées dans l'eau des réseaux intérieurs quand celle-ci contenait de la silice. Les valeurs mesurées sont en général faibles. Il est possible d'extrapoler ces valeurs sur des eaux ne contenant pas de silice, en multipliant par un facteur variant de 5 à 10. Dans ce dernier cas, les valeurs ne sont pas négligeables.

6.3 Eaux embouteillées

Il y a 69 usines d'eaux minérales naturelles qui embouteillent pour environ 2/3 d'entre elles de l'eau naturellement gazeuse. Pour les eaux de source, il y a 54 usines et pour les eaux rendues potables par traitement, seulement 3.

Pour l'année 1999, la production a été de :

- pour les eaux minérales naturelles : 6,05 milliards de litres dont 4,55 milliards de litres (eaux plates) et 1,5 milliard de litres (eaux gazeuses),
- pour les eaux de source et les eaux rendues potables par traitement : 2,52 milliards de litres.

Pour le marché intérieur (chiffres de vente), cela représente une moyenne de 89 litres/an/habitant pour les eaux minérales naturelles, soit 0,244 litres/jour/habitant. Pour les eaux de source et les eaux rendues potables par traitement, cette moyenne est de 38 litres/an/habitant, soit 0,104 litres/jour/habitant.

Les teneurs en aluminium dans les eaux embouteillées proviennent des résultats de l'enquête lancée en 1995 par la DGS sur les eaux conditionnées et des résultats du contrôle sanitaire. Ces résultats ont été réactualisés notamment pour tenir compte de la situation sur le terrain (ex : nouvelles usines, usines fermées).

Les analyses ont été faites par des laboratoires différents ce qui conduit à des différences au niveau des limites de sensibilité.

6.3.1. Eaux minérales naturelles

13 sources sur les 69 dont l'eau est de l'eau plate (qui peut servir à la préparation des biberons) ont des teneurs supérieures à 0,01 mg/L en aluminium.

Si l'on compare à la valeur réglementaire applicable aux eaux de source et aux eaux rendues potables par traitement (soit 0,2 mg/L), une seule eau minérale naturelle a une teneur supérieure à cette valeur, il s'agit de l'eau gazeuse de la source « Royale » à Saint-Yorre. Plusieurs analyses ont été faites sur cette eau qui ont montré une variabilité importante et du fait de cette variabilité, la valeur la plus élevée a été retenue (soit, 0,72 mg/L). Cette teneur en aluminium peut s'expliquer par le fait que cette eau subit un traitement d'élimination du fer par oxygénation, décantation et filtration et que l'oxygénation se fait par de l'air enrichi en ozone avec de l'eau qui transite dans des réservoirs en béton, le temps de laisser la floculation s'effectuer. Cette eau est commercialisée à raison d'environ 113 millions de litre par an.

Il convient de noter que toutes les eaux contenant plus de 0,015 mg/L d'aluminium sont des eaux minérales naturelles gazeuses qui font l'objet de traitements d'élimination du fer par oxygénation, décantation et filtration.

6.3.2. eaux de source et eaux rendues potables par traitement

Les eaux de source ont des teneurs en aluminium inférieures à 0,2 mg/L et sont conformes à la réglementation. 47 eaux de source 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. Pour les trois eaux rendues potables par traitement, une seule a une teneur en aluminium supérieure à 0,1mg/L (teneur en aluminium : 0,125 mg/L). Cette eau d'origine superficielle a un pH acide et fait l'objet d'un traitement en raison de problèmes bactériens.

6.4. Produits de santé

Parmi les produits de santé susceptibles de majorer l'exposition à l'aluminium, les antiacides et pansements gastro-intestinaux tiennent une place importante, en raison de la présence fréquente de l'aluminium en tant que principe actif et de leur utilisation pouvant relever de la prescription ou de l'automédication. Le phénomène d'exposition peut être encore accru par l'utilisation concomitante de produits cosmétiques et notamment d'antiperspirants.

Il faut également souligner que les argiles et les kaolins, dérivés naturels de l'aluminium, sont utilisés comme excipients dans beaucoup de formes galéniques sèches et qu'un certain nombre de spécialités contiennent des laques aluminiques.

Si les premières manifestations adverses d'une exposition importante à l'aluminium chez l'homme ont été notées au cours de séances de dialyse, le contrôle analytique régulier de la qualité de l'eau pour dilution des concentrés pour hémodialyse et notamment sa conformité aux exigences de la norme européenne, permet de prévenir actuellement une exposition majeure des patients à l'aluminium en situation d'épuration extra-rénale.

Les vaccins ne seront pas traités dans ce rapport et feront l'objet d'un travail séparé.

6.4.1. Les médicaments anti-acides et les pansements gastro-intestinaux

D'utilisation très ancienne, ils regroupent un certain nombre de composés dont les antiacides d'action locale, les pansements gastro-intestinaux comprenant notamment les argiles et apparentés ainsi que les associations diverses.

Les antiacides d'action locale neutralisent et/ou tamponnent l'acidité gastrique, leur efficacité étant fonction d'une valeur appelée « acid neutralising capacity » (ANC) (*P.N Maton et M.E Burton 1999*), valeur particulièrement intéressante pour les composés à base d'aluminium, utilisés en cas d'ulcère gastro-duodéal, les dix premiers jours en adjuvant du traitement anti-ulcéreux. Ils ont là une activité symptomatique antalgique immédiate dans l'attente de l'effet cicatrisant du traitement de fond.

Il faut cependant souligner qu'au cours des 30 dernières années, de grands progrès thérapeutiques ont été faits dans le traitement de l'ulcère gastrique, impliquant de nouveaux médicaments comme les anti-H₂ (1977) ou les inhibiteurs de la pompe à protons (1983). Ces alternatives thérapeutiques sont à l'origine d'une diminution de la prescription des antiacides en général et plus particulièrement des aluminiques.

La consultation des experts du *groupe Exposition* aux produits de santé « Anti-acides » a confirmé la diminution très importante de la prescription des anti-acides à base d'aluminium dans le traitement des troubles digestifs hauts - reflux gastro-oesophagien (RGO) -, et sa quasi-disparition dans le traitement de l'ulcère peptique. C'est ainsi qu'en cas de pathologies plus sévères, les prescripteurs s'orientent depuis plusieurs années vers des thérapeutiques type inhibiteurs de la pompe à protons ou anti-H₂. Les indications d'une prescription à long terme de spécialités à base d'aluminium concernent le traitement des troubles digestifs bas (colopathies) dans lesquels sont utilisés les argiles (type Smecta®), spécialités très pauvres en aluminium (500 fois moins d'aluminium qu'un anti-acide type Phosphalugel® autrefois prescrit dans le traitement de l'ulcère peptique).

Ainsi, dans l'indication des troubles digestifs hauts et de la dyspepsie, les anti-acides ne constituent actuellement qu'un traitement d'appoint épisodique. Ils sont encore prescrits à plus long terme dans le traitement du reflux gastro-oesophagien léger. Au long cours en principe, seuls les argiles, contenant peu d'aluminium, sont indiqués et utilisés dans le traitement des troubles digestifs bas (diarrhées aiguës et chroniques et colopathies).

6.4.1.1 Teneurs en aluminium

L'aluminium est utilisé dans les médicaments antiacides et les pansements gastro-intestinaux comme principe actif mais également comme excipient. 20 principes actifs à base d'aluminium sont enregistrés à travers de nombreuses spécialités (58 noms commerciaux à ce jour) et il s'agit le plus souvent d'hydroxyde d'aluminium ou de phosphate d'aluminium

Le tableau n°18 indique pour 50 spécialités antiacides et pansements gastro-intestinaux commercialisés en avril 2002, la quantité d'aluminium ingérée par unité de prise et en fonction de la posologie maximale, la quantité d'aluminium ingérée par jour.

Tableau 18 : Aluminium ingéré par unité de prise et aluminium ingéré par jour en fonction de la posologie maximale

Nom commercial	DCI	Quantité du sel d'Al / u.de prise (mg)	Quantité d'Al / u.de prise (mg)	posologie max/j	Quantité d'Al/j (mg/j)
Acidrine (Cp)	Aminoacétate d'Al	250	50,00	6	300
Actapulgite (sachet)	Attapulgite de Mormoiron	3 000	1,80	3	5,40
Aluminium hydroxyde/silice RPG (sachet)	Oxyde d'Al	345	182,64		0
Aluminium Oligosol (amp. buv.)	Gluconate d'Al	4	0,18	2	0
Bédélix	Monmectite	3 000	27,00	3	81
Calmodiger (gélule)	Kaolin lourd	500	80 à 105	6	480 à 630
Contracide (susp.buv.)	Hydroxyde d'Al	600	200,00	4	800
Dextoma (Cp)	gel d'hydroxyde d'Al et de carbonate de Mg	800	338,82	3	1016
Digestif Marga (Cp)	Oxyde d'Al hydraté	100	26,50	6	159
Gaopathyl (Cp)	Oxyde d'Al hydraté	200	56,00	8	448
Gastralugel (sachet)	Oxyde d'Al	345	182,64	8	1461
Gastrex (Cp)	Histidinate d'Al	400	59,61	6	358
Gastropax (poudre)	Kaolin lourd	600	125,40	6	752
Gastropulgite (sachet)	gel d'hydroxyde d'Al et de carbonate de Mg +	500	108,00	6	657
	Attapulgite de Mormoiron	2 500	1,50		
Gaviscon (Cp)	Hydroxyde d'Al colloïdal	104	36,00	6	216
Gélox (sachet)	Oxyde d'Al hydraté +	425	225,00	6	1350
	Diosmectite	2 500			
Gélusil	Hydroxyde d'Al	260	70,00	10	700

Nom commercial	DCI	Quantité du sel d'Al / u.de prise (mg)	Quantité d'Al / u.de prise (mg)	posologie max/j	Quantité d'Al/j (mg/j)
Isudrine (sachet)	Gel de Phosphate d'Al	12 380	546,00	6	3276
Jecopeptol (pdre pour susp.buv)	Hydroxyde d'Al colloïdal	582	201,50	3	605
Kaobrol (Cp)	Kaolin lourd	210	43,90	8	351
Kaologeais (granulé)	Kaolin lourd	2 000	418,00	3	1254
Kaomuth (sachet)	Kaolin lourd	7 700	1 460,00	3	4380
Karoyal	Kaolin lourd	2 000	418,00	5	2090
Keal (Cp)	Sucralfate	1 000	185 à 215	4	740 à 860
Lithiagel (susp.buv.)	Oxyde d'Al hydraté	5,8 g / 100 g	300,00	8	2400
Litoxol (Cp)	Salicylate d'Al	180	25,72	12	309
Maalox maux d'estomac (Cp)	Oxyde d'Al	200	105,88	12	1271
Maalox ballonnements (Cp)	Oxyde d'Al	100	52,94	12	635
Maglid	Hydroxyde d'Al colloïdal	200	53,00	6	318
Moxydar (Cp)	Oxyde d'Al hydraté +	500	174,24 à 226,42	4	697 à 906
	Gel de Phosphate d'Al	300			
Mucipulgite (granulés)	Attapulgite de Mormoiron	850	61,65	9	555
Mulkine	Montmorillonite beidellitique	850	87,21	9	785
Mutesa (susp.buv)	Oxyde d'Al	3,8 g / 100 g	406,50	6	2439
Neutroses (Cp)	Kaolin lourd	30	6,00	12	72
Norgagil (sachet)	Attapulgite de Mormoiron	1 000	72,53	3	218
Oligostim Aluminium (cp)	Lactate d'Al	0,139	0,013	2	0

Nom commercial	DCI	Quantité du sel d'Al / u.de prise (mg)	Quantité d'Al / u.de prise (mg)	posologie max/j	Quantité d'Al/j (mg/j)
Pectipar (sachet)	Kaolin lourd	2 500	500,00	8	4000
Phosphalugel (sachet)	Phosphate d'Al	2 476	546,00	6	3276
Polysilane Delalande (Cp)	Oxyde d'Al hydraté	500	141,60	6	850
Quinocarbine (Cp)	Hydroxyquinoléate d'Al	37,30	2,19	8	18
Riopan (Cp)	Magaldrate hydraté	944,50	98,00	6	588
Rocgel (susp.buv)	Oxyde d'Al	1 212	641,00	6	3846
Smecta (sachet)	Diosmectite	3 000	0,90	6	5,40
Sucralfate RPG 1g (Cp)	Sucralfate	1 000	190 à 220	4	760 à 880
Sulfuryl Monal (Cp)	Sulfosilicoaluminate de sodium	200	32,25	6	194
Topaal (Cp)	Oxyde d'Al hydraté	30	8,00	6	48
Triglysal (Cp)	Aminoacétate d'Al	250	50,00	5	250
Ulcars (Cp)	Sucralfate	1 000	190,00	4	760
Ulfon	Alcloxa +	100	123,00	4	492
	Aldioxa	900			
Xolaam (Cp)	Oxyde d'Al	200	105,88	6	635

6.4.1.3 Données globales de consommation

L'évaluation de la consommation exacte des antiacides aluminiques se heurte à de nombreuses difficultés en raison, à la fois de l'absence de système de recueil pertinent d'informations et d'informations disponibles, et d'autre part, de la nécessité de prise en compte des données de l'hôpital, de l'officine, et de l'automédication. De plus, il faut également souligner que le conditionnement n'est pas toujours entièrement consommé, le RCP mentionnant la prise au moment des douleurs.

Les valeurs numériques connues de l'Afssaps portant sur la vente en officine de 56 antiacides aluminiques sur une période de 10 ans (1990-2000) permettent d'élaborer le graphique, figure 10 ; son observation montre une décroissance régulière jusqu'en 1998 puis une remontée se stabilisant les deux dernières années vraisemblablement due à la réduction du contenu des unités vendues.

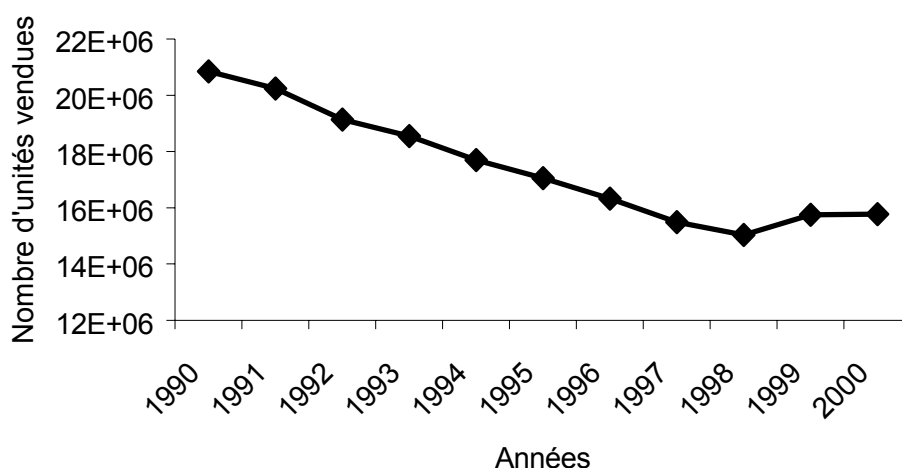


Figure 10: Evolution des ventes d'anti-acides aluminiques en officine sur une période de 10 ans (1990-2000)

Le tableau 19 donne pour l'année 2000 le classement, par ordre décroissant, des spécialités anti-acides à base d'aluminium vendues en officine et représentant 80% des unités vendues.

Tableau 19 : Spécialités anti-acides à base d'aluminium vendues en officine et représentant 80% des unités vendues

Spécialités Anti-Acides	Unités vendues en officine
Maalox	4496122
Topaal	2641404
Phosphalugel	1373727
Rocgel	837908
Acidrine	520286
Mutesa	339597
Isudrine	312009
Digestif Marga	307682
Hydroxyde Al et Mg RPG	303759
Jecopeptol	298422
Ulfon	293550
Moxydar	234376
Riopan	198246
Total	12157088

6.4.1.4. Estimation de l'apport en aluminium par les anti-acides

Au cours d'un traitement classique par un anti-acide, l'apport quotidien d'aluminium, variable selon la posologie et la spécialité concernée, est compris entre 500 et 5000 mg chez l'adulte. A titre d'exemple, sur la base des valeurs fournies par le tableau 18, un patient traité selon une posologie maximale de 6 sachets par jour de Phosphalugel®, absorbe quotidiennement 3276 mg d'aluminium et un sujet qui en automédication a décidé de combattre ses maux d'estomac par 2 comprimés de Maalox à chacun des principaux repas, absorbe quotidiennement 635 mg d'aluminium.

Si l'effectif annuel de la population consommant des anti-acides est difficile à estimer, il est cependant possible de l'appréhender de façon indirecte par les ventes de médicaments.

Le marché des antiacides et pansements gastro-intestinaux aluminiques est composé de produits remboursables à 65% (ex :Phosphalugel®) et de produits non remboursables (ex : Maalox®). En complément des informations fournies par la figure 10, selon les données fournies à l'Afssaps par le Groupement d'études et de recherche en statistiques (GERS), le marché global a été en volume, pour l'année 2000, de 32 872 000 unités, en régression globale de 6,6% par rapport à l'année 1999 et s'est réparti pour 71,3% en spécialités remboursables (soit 23 423 000 unités, correspondant à une progression de 3,9% par rapport à l'année 1999) et 28,7% en spécialités non remboursables (soit 9 449 000 unités, correspondant à une régression de 25,2% par rapport à l'année 1999). Ces volumes peuvent aussi se répartir en spécialités sous prescription et spécialités sous automédication : pour les spécialités, objet d'une automédication, elles se répartissaient en 11% de spécialités remboursables et 85% de produits non remboursables, alors que pour celles objet d'une prescription, les pourcentages étaient inversés : 89% remboursables versus 15% non remboursables.

Pour l'année 2001, en se basant sur les ventes cumulées officine + hôpital, en tenant compte de la quantité d'aluminium dans chaque unité de vente, toute forme de sel d'aluminium confondue, on arrive à un chiffre de consommation de 209 tonnes d'aluminium. En tenant compte des posologies maximales journalières (ou des posologies journalières recommandées, quand les posologies maximales ne figurent pas), on est conduit à 70 millions jours de traitement pour l'année 2001.

6.4.1.5. Etudes cliniques réalisées sur les anti-acides à base d'aluminium

Les études cliniques fournies par les laboratoires et rapportées ici sont de deux types et s'intéressent soit aux concentrations plasmatiques et urinaires soit aux concentrations tissulaires, résultant de l'aluminium ingéré.

Etudes renseignant sur les concentrations plasmatiques et urinaires

Les études suivantes ont été réalisées chez des volontaires sains et rendent compte des aluminémies et aluminuries retrouvées après administration orale d'anti-acides contenant de l'aluminium.

L'étude de Nauert (*Nauert, 1994*) compare les effets de l'administration de 9,6 g/j d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium (Maalox®) à celle de 3,2 g/j de magaldrate (Riopan®) pendant 21 jours de traitement ; l'étude de Piriou (*Piriou, 1990*) s'intéresse à la prise unique de 6,6 g de phosphate d'aluminium (Phosphalugel®) associé ou non à du sorbitol ; dans une autre étude (*Piriou 1990*), Piriou compare les effets d'une prise unique de 7,43 g/j de phosphate d'aluminium (Phosphalugel®) à 1,56 g/j d'hydroxyde d'aluminium (Maalox®).

Ces trois études montrent que l'administration d'un anti-acide conduit à une augmentation, non significative et transitoire, des aluminémies et aluminuries sans toutefois dépasser la limite supérieure de la valeur considérée comme normale, soit pour l'aluminémie 6,75 µg/l +/- 1,90 et pour l'aluminurie 8,64 µg/l +/- 1,35.

Une quatrième étude, (*Dollinger, 1986*), réalisée également chez des volontaires sains, met par contre en évidence une augmentation significative des valeurs trouvées pour l'aluminémie et l'aluminurie, après administration pendant sept jours d'anti-acides riches en aluminium, Gastropulgite® (gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium associé à de l'attapulgite de mormoiron) et Maalox® (hydroxyde d'aluminium et de magnésium).

Cette augmentation n'est pas retrouvée à la suite de l'administration de Riopan® (magaldrate), anti-acide pauvre en aluminium.

Il convient également de remarquer qu'une élévation des concentrations fécales en aluminium est retrouvée avec les trois produits.

L'étude référencée Gélox® compare les taux sériques et urinaires mesurés après 90 jours de traitement par trois sachets/j de Gélox® (oxyde d'aluminium hydraté et diosmectite) chez des patients nécessitant la prise prolongée d'anti-acides et ne montre aucune différence significative au seuil de 5%.

Les résultats de l'étude de Gräske (*Gräske, 2000*) ont mis en évidence, chez les sujets ayant ingéré sur 6 semaines, 3 fois par jour, 10 ml d'anti-acides (hydroxyde d'aluminium, 59 mg Al/ml) une augmentation d'un facteur 10 à 20 des concentrations urinaires par rapport à celles retrouvées chez les sujets contrôlés. Enfin, l'étude de Guillard (*Guillard, 1996*), montre l'absence d'absorption digestive et d'excrétion urinaire d'aluminium (taux sériques et urinaires d'aluminium non significativement augmentés) à partir d'Ulfon® (aldioxa et alcloxa, forme lyoc ou suspension) chez des patients justiciables d'un traitement anti-acide de 30 jours et jouissant d'une fonction rénale normale.

Au total, quelle que soit la concentration d'aluminium, la majorité des études montrent que l'absorption digestive est en général très faible voire nulle.

Etudes renseignant sur la distribution tissulaire cérébrale et osseuse

Dans l'étude de Winterberg (*Winterberg, 1987*), une population de patients présentant une fonction rénale normale et devant subir une opération cérébrale, a reçu 10 jours avant la date de l'intervention un anti-acide : Maalox® (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) ou Riopan® (magaldrate).

Les concentrations cérébrales en aluminium, après ce traitement court, apparaissent plus élevées après administration de Maalox, spécialité riche en aluminium, qu'après Riopan®, pauvre en aluminium. De plus, il n'existe pas de différence significative entre les concentrations cérébrales du groupe traité par Riopan® et celles du groupe témoin.

Ces résultats sont confirmés par ceux de Zumkley (*Zumkley, 1987*) obtenus dans des conditions expérimentales similaires.

En ce qui concerne la distribution osseuse, Zumkley, dans cette même étude, rapporte que des patients présentant une fonction rénale normale et devant subir une biopsie osseuse, présentent des concentrations plus élevées en aluminium dans le tissu osseux lorsqu'ils ont été traités pendant quatre semaines par un anti-acide riche en aluminium en comparaison du groupe traité par un anti-acide pauvre en aluminium ou du groupe témoin.

Il apparaît qu'il existe des différences de concentration en aluminium dans le tissu cérébral et le tissu osseux, chez des patients présentant une fonction rénale normale, selon la teneur en aluminium (faible ou forte) de la thérapeutique anti-acides administrée. Cependant, les variations observées au niveau cérébral et osseux restent dans les limites de la normale retrouvées chez un individu sain non exposé aux anti-acides.

6.4.2. Les produits cosmétiques

L'aluminium rentre dans la composition d'un certain nombre de produits cosmétiques tels que rapportés dans le tableau n°20 qui donne les teneurs maximales de ceux-ci en sel d'aluminium.

La connaissance de l'impact des produits cosmétiques sur l'exposition de l'organisme humain à l'aluminium est beaucoup moins bien documenté que celui des anti-acides.

Le remplacement des sels d'aluminium par un autre principe actif (tanins, agents antibactériens,...) est cependant à l'étude et concerne essentiellement les déodorants/antiperspirants en raison de leur très large utilisation : la substitution du chlorhydrate d'aluminium qui bloque la transpiration par précipitation en hydroxyde d'aluminium qui forme un bouchon dans la glande eccrine n'est guère envisagé en raison de l'efficacité du procédé physico-chimique mis à profit et de l'innocuité constatée.

Le groupe de travail de l'Afssaps a saisi la Fédération des industries de la parfumerie (FIP) en vue de disposer d'un argumentaire détaillé justifiant l'impossibilité de substitution des sels d'aluminium dans les produits cosmétiques ; à ce jour, cette requête est restée sans réponse.

6.4.2.1. Teneur en aluminium et données d'exposition

Les produits cosmétiques sont susceptibles de contenir de l'aluminium soit en tant qu'ingrédient sous forme de sels et dérivés solubles (catégorie directe), soit sous forme de dérivés insolubles dans les conditions normales d'utilisation (catégorie indirecte) susceptibles de libérer de l'aluminium à partir de réactions chimiques ou par relargage.

Les teneurs maximales contenues dans chaque catégorie de produits sont décrites dans le tableau 20. L'observation de celles-ci montre que les déodorants/antiperspirants renferment 20% de sels solubles d'aluminium et que les rouges à lèvres renferment 10% de sels insolubles (Source FIP, août 2000).

Tableau 20 : teneurs maximales contenues dans chaque catégorie de produits

Catégorie	directe en %	indirecte en %
Soin du visage	2	5
Soin du corps	1	3
Produits de démaquillage	2	-
Fond de teint	2	8
Crayons	-	15
Mascaras et Eye liner		5
Rouge à lèvres	-	10
Déodorants/antiperspirants	20	-
Vernis à ongles (<i>poudre d'aluminium</i>)		5

En terme de données d'exposition, la FIP a transmis à l'AFSSAPS les chiffres de vente (en milliers de francs) pour les années 1999 et 2000 par catégorie de produit. Ces chiffres figurent dans le tableau 21 et l'on peut regretter l'absence d'une expression en unités vendues.

On constate une stabilité des chiffres pour les déodorants/antiperspirants et rouges à lèvres pour les deux années concernées : 1 992 051 versus 2 083 649 et 900 710 vs 905 789.

Les produits pour soins du visage et soins du corps représentent les plus gros chiffres de vente (mais peut être sont-ils aussi les plus chers), d'ailleurs en progression sur les deux années comparées ; leur teneur en sel d'aluminium soluble (2% et 1%) est très inférieure à celle des déodorants/antiperspirants.

Il est possible de réaliser une estimation de l'apport quotidien en aluminium et de l'exposition directe du sang, suite à l'utilisation d'antiperspirants. Ainsi, sur la base d'une application de 0,5 g/jour de produits antiperspirants (Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation – SCCNFP 10/2000), avec un contenu maximal autorisé en aluminium de 20% (Directive européenne – arrêté du 06/02/01), l'apport quotidien en aluminium est estimé à 100 mg. La quantité d'aluminium qui passerait dans la circulation sanguine représenterait alors 0,012 mg, si l'on se réfère à la seule étude réalisée chez l'homme (2 individus) et qui a mis en évidence un passage transcutané de l'aluminium contenu dans les antiperspirants de 0,012% (Flarend, 2001).

Tableau 21 : chiffres de vente (en milliers de francs) pour les années 1999 et 2000 par catégorie de produit

Produits cosmétiques	CA 1999 (en milliers de F)	CA 2000 (en milliers de F)
Produits de soin du visage	3 922 283	4 160 234
Produits de soin du corps	4 997 833	5 391 748
Produits de démaquillage (yeux/lèvres)	160 938	163 578
Fonds de teint	807 645	788 620
Crayons	322 565	358 208
Mascaras et Eye liner	833 166	885 042
Rouges à lèvres	900 710	905 789
Déodorants/antiperspirants	1 992 051	2 083 649
Vernis à ongles	450 672	460 775
Total	14 387 863	15 197 643

Source FIP, août 2000

6.4.2.2. Etudes cliniques

Les seuls résultats disponibles en terme de passage transcutané de l'aluminium chez l'homme sont ceux d'une étude préliminaire réalisée chez deux volontaires, qui a consisté en une application unique sous pansement occlusif de chlorhydrate d'aluminium au niveau de chaque aisselle.

Les résultats de cette étude indiquent que seuls 0,012% de la quantité d'aluminium appliquée a traversé l'épiderme (Flarend, 2001). Une deuxième étude, faisant suite à cette étude préliminaire, est actuellement en cours aux USA et se déroule sur un nombre beaucoup plus important de volontaires (environ une trentaine) et dans des conditions se rapprochant le plus possible des conditions normales d'emploi. A ce jour, aucun résultat n'est disponible.

Le passage transcutané de l'aluminium a également été étudié *in vitro* chez l'animal ; les résultats de ces travaux réalisés sur de la peau de souris sont en faveur d'un passage à 100%.

Cependant, ces résultats ne sont pas extrapolables à l'homme car la méthodologie mise en œuvre est sujette à de nombreuses contestations :

- la peau de souris n'est absolument pas adaptée pour des études de biodisponibilité transposables à l'homme sachant que l'épiderme de souris ne comprend que 2 à 3 assises cellulaires contre 20 à 30 chez l'homme ;
- la peau utilisée a été épilée, ce qui remet en cause l'intégrité de la barrière cutanée. De plus, il n'y a eu aucun témoin vérifiant l'intégrité de la barrière cutanée avant le début de l'étude.

Selon les "Guidelines" européennes la peau des rongeurs, tout comme les épidermes reconstruits, ne sont absolument pas adaptés pour des études de biodisponibilité transposables à l'homme. Le rasage des peaux et à fortiori l'épilation à la cire sont à proscrire.

6.4.3. L'eau de dialyse

En France, selon des données de *P.Landais et B.Stengel (1999)*, il y aurait 40 000 porteurs d'une insuffisance rénale terminale dont 2/3 justiciables d'une épuration extra-rénale qui pour 2/3 d'entre eux est réalisée en centre de dialyse et 1/3 hors centre. L'âge moyen des patients est de 59 ans, mais on constate que les insuffisants rénaux ont tendance à être de plus en plus âgés.

Les solutions pour hémodialyse à diluer appartiennent à deux grandes catégories :

- les solutions concentrées acides qui diluées conduisent à des concentrations définies en sodium, potassium, calcium, magnésium, chlore, acétate ;
- les solutions concentrées alcalines qui diluées conduisent à des concentrations définies en sodium, chlore, bicarbonate.

Incriminée conjointement aux membranes dans l'étiologie des encéphalopathies « aluminiques » observées chez les dialysés dans les années 1970 alors qu'elles pouvaient être également dues au gel d'aluminium administré pour entraver la fuite du phosphore en le chélatant, l'eau utilisée pour la dilution des concentrés pour hémodialyse** doit répondre aux critères de qualité, notamment en ce qui concerne la teneur en aluminium (10 µg/l), exigés par la norme européenne citée en 5.3.2. Il serait, à ce titre, opportun de vérifier également la teneur en aluminium du produit fini (dialysât) de façon à contrôler l'apport en aluminium des différents composants du concentré.

Une évaluation de l'exposition du sang à l'aluminium, au cours des séances de dialyse, a été réalisée à partir d'analyses effectuées sur un site de traitement. L'exposition à l'aluminium a été évaluée à 0,617 mg par séance et 1,872 mg par semaine (3 séances) avec une imputation de 35% pour la solution acide, 42% pour le bicarbonate solubilisé et 23% pour l'eau pour hémodialyse, montrant ainsi, que la part de l'eau n'est pas prépondérante. La même évaluation réalisée sur les valeurs limites en aluminium maximales autorisées (0,01 mg/l dans l'eau et 0,1 mg/l dans les solutés acides) et en considérant un apport de 0,1 mg/l par les bicarbonates) conduit à une exposition à l'aluminium par séance de 2,35 mg, soit 7,05 mg par semaine directement dans le sang, avec une imputation de 18 % pour le soluté acide, 22 % pour le bicarbonate et 60 % pour l'eau.

6.4.4. La nutrition parentérale

Quelque soit le contenant (poches ou flacons de verre), la contamination par l'aluminium des solutés de nutrition parentérale a trois origines : les substances actives, l'eau et les matériaux du conditionnement.

En ce qui concerne le contenant, le verre est la première source, même lorsqu'il répond aux exigences d'inertie du type 1 ; le risque de relargage d'aluminium existe également lorsque le conditionnement est à base de polyoléfines, de polypropylène ou de polytéréphtalate. Toutefois, la Pharmacopée européenne impose une valeur limite d'aluminium extractible de 1 ppm.

Les principes actifs sont eux-mêmes généralement contaminés en raison de la composition des matériels intervenant dans leur préparation ; enfin, l'eau en tant que véhicule constitue également une source potentielle de contamination.

Les solutions ou émulsions indiquées en nutrition parentérale sont administrées soit par voie veineuse centrale lorsque leur osmolarité est supérieure à 800 mOsm/litre soit par voie veineuse périphérique. D'après les revues de littérature réalisées par Klein (1995) et Alwood (1999), les additifs utilisés encore actuellement dans les solutés d'alimentation parentérale contiennent entre 0,008 et 7,7 mg d'Al/L.

A ce jour, ils ne font pas l'objet de réglementation nationale ou européenne concernant la quantité d'aluminium maximale autorisée. A l'heure actuelle, une réflexion au niveau européen dans le cadre de l'établissement de valeurs limites d'aluminium dans les solutés de nutrition parentérale est en cours.

Les antiacides à base d'aluminium, prescrits en raison de leurs propriétés pharmacologiques, antiacides et/ou cicatrisantes, constituent une source non négligeable d'apport quotidien en aluminium évaluée, selon les médicaments utilisés et la posologie retenue, à des valeurs comprises entre 500 et 5000 mg. Toutefois, les expertises successives des dossiers d'AMM ont montré, que dans des conditions normales d'utilisation, l'exposition reste très modérée, en raison de la faible absorption de l'aluminium contenu dans les anti-acides.

Demeurant auparavant le traitement de base de nombreuses affections peptiques, les anti-acides à base d'aluminium ne constituent actuellement qu'un traitement d'appoint épisodique des troubles digestifs hauts et de la dyspepsie. A plus long terme, ils sont encore prescrits dans le traitement du reflux gastro-oesophagien léger. Au long cours, les argiles, très pauvres en aluminium, sont indiqués dans le traitement des troubles digestifs bas (colopathies).

Les produits cosmétiques ne constituent qu'une exposition individuelle ou complémentaire négligeable par rapport aux chiffres précédents.

La dialyse et la nutrition parentérale (pour le contenant), devant répondre aux exigences de la pharmacopée européenne, ne sont pas susceptibles d'entraîner de désordres aluminiques. Pour les solutés de nutrition parentérale, une réflexion au niveau européen sur l'établissement de valeurs limites en aluminium est en cours.

Au total, si la toxicité de l'aluminium a été confirmée chez les insuffisants rénaux et/ou en cas d'administration prolongée et massive, aucun argument ne permet de l'évoquer, en l'état actuel des connaissances, chez des patients ayant une fonction rénale normale, et a fortiori, dans des conditions normales d'utilisation.

6.5 Aluminium dans l'air

Dans le cadre de ce travail, il n'a pas été mené d'études permettant d'évaluer les teneurs dans l'air pour la population française. Les données d'exposition présentées sont issues de la littérature internationale.

La concentration atmosphérique de l'aluminium est très variable, car elle est dépendante des sources géologiques et industrielles. Elle est habituellement inférieure à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et presque toujours inférieure à $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Une revue des données disponibles dans les pays européens, Amérique du Nord et Asie, publiée en 1994 (Lee et al, 1994) relève des concentrations habituelles comprises entre $0,008 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon les études, les concentrations les plus fortes étant rencontrées en Asie. Il n'existe pas de données disponibles pour la France.

En milieu professionnel, l'aluminium existe dans différents secteurs de la production du métal (fonderie, production de poudre, recyclage) ou du travail des métaux (soudage). Les concentrations mesurées dans l'air des ateliers d'entreprises produisant, affinant ou utilisant de l'aluminium peuvent être assez élevées. Dans les études épidémiologiques analysées, elles sont généralement de l'ordre du mg/m^3 aux postes de soudage sur aluminium ($0,2-37,2 \text{ mg}/\text{m}^3$), dans les unités de production de poudre d'aluminium ($5-21 \text{ mg}/\text{m}^3$) et dans les ateliers d'affinage électrolytique du métal ($0,2-4,9 \text{ mg}/\text{m}^3$). Elles sont généralement plus faibles ($< 1 \text{ mg}/\text{m}^3$) dans les fonderies (hors le secteur d'affinage électrolytique). Le tableau 22 présente les données disponibles. En France, on peut rappeler que les valeurs limites de moyenne d'exposition à l'aluminium sont de $5 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour les fumées de soudage et les poussières du métal et de ses sels, de $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour les poussières d'oxyde et de $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour celles de sels solubles.

6.6 Récapitulatif de l'ensemble des expositions

Les résultats présentés dans le tableau suivant montrent qu'en population générale, l'exposition à l'aluminium est essentiellement alimentaire, avec un apport de l'ordre de 2,5 à 13 mg/jour. La quantité d'aluminium apportée par l'eau de distribution représente moins d'un dixième des apports et l'air respiré moins d'un centième. Toutefois, l'apport quotidien alimentaire en aluminium reste très inférieur aux quantités consommées lors d'un traitement par anti-acides, la dose journalière en aluminium dépassant alors d'un facteur 100, voir 1000.

Tableau 22 : Concentrations environnementales en aluminium et estimation des apports journaliers chez l'homme (tableau constitué à partir des données IPCS 1997)

	Concentrations en aluminium dans les milieux*	Estimation de l'apport journalier en aluminium pour un adulte	Réglementation
Air : <ul style="list-style-type: none"> • Urbain • Rural • Milieu professionnel (industrie de l'aluminium) 	1000 ng/m ³ (160-7000) 200 ng/m ³ (150-325)	Pour un débit ventilatoire de 20 m ³ / 24h 0,02 mg 0,004 mg Pour un débit ventilatoire de 10m ³ /8h et 8 heures de travail/24h avec 5mg/ m ³ : 50 mg (soit 33 mg/j pour une exposition quotidienne 7j/7 et 12 mois /12)	Valeur limite de moyenne d'exposition (VME) 5 mg/m ³ (poussières inhalables) 10 mg/m ³ (poussières totales)
Sols <ul style="list-style-type: none"> • Agricoles • Villes 	70000 mg/kg (10000-300000) 0,0037 à 0,0116 mg/kg	? ?	
Eaux <ul style="list-style-type: none"> • Pluies • Eau douce • Eau de mer • Distribution 	50 µg/L (10-1200) 50 µg/L (1-2250) 2 µg/L (1-5) 100 µg/L (< 10-1000)	Consommation : 2l/j 25 % pop > 0,2 mg pour teneurs max < 5% au delà 0,5 mg/l pour teneurs max	200 µg/L (valeur guide)
Alimentation	Variable selon aliment	2 à 2,8 mg/j Adultes 1,8 mg/j Enfants Additifs : négligeables Migration (Emballages, ustensiles) : 4 à 13 mg/j	
Anti acides	Variable selon les spécialités	500 à 5000 mg/j	
Anti perspirants	20% au maximum	? la nouvelle valeur estimée avant absorption : 100 mg/j	
Apports totaux <ul style="list-style-type: none"> • Non professionnel • Professionnel de l'aluminium 		3 à 15 mg/j (sans anti acide) < 50 mg/j (sans anti acide)	Dose Hebdomadaire Tolérable (DHTP) : 420 mg/semaine pour un adulte de 60 kg

* valeur moyenne de référence retenue pour des estimations globales

() étendue des valeurs observées dans diverses études

1g = 10³ mg = 10⁶ µg = 10⁹ ng

7. CINÉTIQUE ET MÉTABOLISME DE L'ALUMINIUM

La cinétique et le métabolisme de l'aluminium sont conditionnés par la spéciation de l'aluminium, le pH du milieu et l'affinité de l'élément pour certaines protéines de transport (transferrine, composés protéiques de bas poids moléculaire). L'influence de ces différents facteurs se traduit notamment par des demi-vies très différentes d'une espèce animale à l'autre (*IPCS, 1997 ; Yokel, 2001 ; Druëke, 2002*).

7.1 Les principales voies d'absorption

Chez l'homme, les principales voies d'exposition reconnues, sont les voies orale, cutanée et respiratoire. Pour la voie orale, en dehors de toute exposition professionnelle, l'ingestion d'aliments constitue 95% des apports quotidiens ; l'aluminium présent dans les aliments de base ou l'eau de boisson résulte d'un phénomène naturel, d'un ajout d'additifs alimentaires ou d'une migration du contenant vers le contenu. Dans le cas de l'instauration d'une thérapie par médicaments anti-acide ou par pansements digestifs à base d'aluminium, ce pourcentage est majoré. L'inhalation demeure une voie d'exposition mineure, sauf en milieu professionnel où les poussières des ateliers peuvent contenir des teneurs élevées en aluminium (*Buclez, 2000*).

7.1.1. Absorption pulmonaire

Du fait de la faible part d'aluminium présente dans l'air, l'inhalation constitue probablement une voie mineure d'absorption de l'aluminium vers le torrent circulatoire, chez les sujets non exposés professionnellement. Elle ne représente qu'une part minime de l'absorption quotidienne totale d'aluminium, variant entre $< 0,01$ et $1 \mu\text{g/kg/jour}$.

Il n'existe pas de données, chez l'homme, sur la biodisponibilité de l'aluminium présent dans l'air ambiant ou dans l'air intérieur. On peut l'estimer entre 1 et 2 % (*Yokel et McNamara, 2000*), à partir de deux études réalisées sur l'exposition professionnelle (*Gitelman, 1995 - Pierre, 1995*).

Toutefois, les auteurs des études portant sur l'exposition professionnelle des populations, dont l'exposition prévisible était beaucoup plus importante que celle de la population générale, n'ont pas cherché à déterminer si l'aluminium transporté par l'air était absorbé par les poumons (inhalation), par le système digestif (ingestion du mucus expulsé des voies respiratoires) ou par l'appareil olfactif.

En situation normale, les poumons reçoivent en continu de l'aluminium, majoritairement sous forme de particules, de silicates et autres composés faiblement solubles. C'est le tissu pulmonaire qui, parmi tous les organes, présente les concentrations en aluminium les plus élevées, celles-ci augmentant avec l'âge (*Alfrey, 1980 - Teraoka, 1981*).

La quantité d'aluminium qui se dépose dans les poumons est fonction de la durée et du niveau d'exposition, du volume d'air inhalé, et de la taille des particules. Les particules insolubles inhalées sont, dans la majorité des cas, prises en charge par le système immunitaire. Il est à noter qu'une partie des particules contenant de l'aluminium, qui se déposent au niveau du tractus respiratoire, sont repoussées par action muco-ciliaire. Ces particules peuvent être dégluties et rejoignent alors le tractus digestif : une partie de l'aluminium inhalé est donc absorbé par voie digestive (*IPCS 1997*).

Une des études les plus importantes réalisées sur le métabolisme de l'aluminium a été conduite en Grande Bretagne par l'équipe de N. Priest, en utilisant l'isotope ^{26}Al comme traceur chez l'homme (*Priest, 1998*). L'administration par voie respiratoire de particules d'oxyde d'aluminium marquées a laissé apparaître que l' ^{26}Al marqué, déposé au niveau des

voies respiratoires supérieures, est rapidement déplacé le long de ces voies pour être ensuite mélangé à la salive et dégluti, puis excrété dans les selles dans un délai de 24 h.

Il est possible d'estimer le taux de dilution de l'oxyde d'aluminium présent dans les poumons à partir des taux d'²⁶Al excrété. Les premiers résultats de cette étude tendent à montrer que :

- 45% environ de la fraction inhalée qui s'est déposée (évaluée à 35% environ de la quantité totale inhalée) est éliminée rapidement par des mécanismes de clairance dans la première journée qui suit l'inhalation,
- la plus grande partie de l'oxyde d'aluminium restant est éliminée par des mécanismes similaires mais plus lents, avec une demi-vie de rétention totale de 72 jours,
- une très petite fraction (environ 4,5%) du dépôt dans le poumon est dissoute et pénètre le flux sanguin,
- la plus grande partie de celle-ci sera excrétée, conduisant à une fraction retenue dans le corps d'environ 0,2% de l'aluminium initialement déposé.

En dehors d'une situation d'exposition professionnelle, l'inhalation représente donc une voie mineure d'absorption de l'aluminium.

7.1.2. Absorption digestive

Chez l'homme sain, la quantité d'aluminium absorbée par le tractus gastro-intestinal est très nettement inférieure à la quantité d'aluminium ingérée, en raison de l'efficacité des barrières naturelles.

Les études sur l'absorption de l'aluminium, réalisées avec son isotope radioactif ²⁶Al, ont pu mettre en évidence l'existence d'une absorption intestinale, d'environ 1%, chez l'animal, alors qu'elle est le plus souvent inférieure à 1% chez l'homme (IPCS, 1997).

Il faut souligner qu'il est difficile d'interpréter les données quantitatives sur la pharmacocinétique de l'aluminium, en raison du manque d'isotope radioactif adéquat et de la difficulté à contrôler la contamination lors de l'analyse chimique. Ganrot (Ganrot, 1986) a avancé que l'on pouvait admettre que l'excrétion urinaire de l'aluminium représentait la quantité minimale de l'aluminium absorbé.

Il semble que le pourcentage d'aluminium absorbé dépend de l'importance de la dose administrée. En effet, Greger (Greger, 1993) a constaté que le pourcentage d'aluminium absorbé par les humains était 10 à 100 fois plus important avec l'administration d'aluminium à faibles doses (5mg/j) qu'avec des doses pharmaceutiques (1 à 3 g/j). Weberg et Berstad (Weberg, 1986) ont également constaté que la fraction d'aluminium absorbée diminuait avec l'augmentation de la dose chez les sujets humains en bonne santé.

Cette absorption dépend cependant de la forme chimique, les sels hydrosolubles étant les mieux absorbés (tel que cela a été constaté par Kaehny et al. (Kaehny, 1977)), du pH du milieu, de la présence de certains ions complexants ou pouvant entrer en compétition avec l'aluminium, de l'effet matrice et des conditions physiopathologiques de l'individu.

Il convient également de signaler que l'absorption de l'aluminium par voie gastro-intestinale est accrue lors de certaines maladies. En effet, l'absorption d'aluminium semble plus facile chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique ou d'urémie par rapport aux individus normaux (Wills, 1989 – Knoll, 1984 – Lindberg, 1993). L'absorption d'aluminium peut être également accrue lors de modifications de la perméabilité de la paroi intestinale, situations concernant les personnes atteintes d'entéropathies et les nourrissons (Bishop, 1989 – Lindholm, 1985).

L'âge peut également constituer un facteur important dans la détermination de l'absorption de l'aluminium. Certaines études tendent à montrer l'existence d'une augmentation de l'absorption de l'aluminium avec l'âge (Taylor, 1992).

7.1.2.1 Eau potable

La biodisponibilité orale de l'aluminium présent dans l'eau potable a été mesurée à l'aide d'une gamme de sels d'aluminium (hydroxyde, chlorure, sulfate et citrate d'aluminium), marqués aux isotopes ^{27}Al et ^{26}Al , dilués dans l'eau administrée à des rats, des lapins et des humains (*Rapport Environnement Santé Canada, 2000*). Yokel et McNamara ont estimé une biodisponibilité comprise entre 0,1 et 0,5 %, en s'appuyant sur les études les plus récentes. Au cours de ces études, les concentrations en aluminium testées (0,13-3,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) étaient comparables à l'apport aluminique quotidien estimé provenant de l'eau potable. La forme d'aluminium utilisée - $\text{Al}(\text{OH})_3$, AlCl_3 ou aluminium de l'eau du robinet du réseau municipal - présentait, selon toute vraisemblance, une spéciation semblable à celle de l'aluminium contenu dans l'eau potable. La détermination de l'absorption partielle a été fondée sur les courbes de l'excrétion urinaire et des teneurs sériques ou plasmatiques en fonction du temps pour l'administration par voie orale ou par voie intraveineuse (*Hohl et al., 1994; Schönholzer et al., 1997; Jouhanneau et al., 1997; Drüeke et al., 1997; Priest et al., 1998; Stauber et al., 1999*).

7.1.2.2. Aliments

Les estimations de la biodisponibilité tirées du nombre limité d'études, ayant examiné l'aluminium présent dans les aliments et les boissons, sont du même ordre de grandeur que celles mesurées pour l'eau potable (*Yokel et McNamara, 2000*) :

- Priest (*Priest, 1993*) a estimé une biodisponibilité de 0,1 % pour l'aluminium contenu dans les aliments, en s'appuyant sur des résultats publiés antérieurement et portant sur l'absorption quotidienne à partir des aliments (15 mg), du taux d'excrétion urinaire (25 $\mu\text{g}/\text{j}$) et de la proportion d'aluminium retenue dans l'organisme d'un sujet humain volontaire (5 %), suite à l'injection intraveineuse de citrate d' ^{26}Al .
- Plus récemment, l'équipe de Stauber (*Stauber, 1999*) a estimé la biodisponibilité orale de l'aluminium dans les aliments en mesurant, sur 24 heures, l'excrétion urinaire d'aluminium de 29 hommes et femmes volontaires, ayant consommé de l'eau, des aliments et du thé instantané contenant de faibles quantités connues d'aluminium. Pour les eaux de boisson traitées par sulfate, cette biodisponibilité, calculée à partir des résultats d'excrétion urinaire, était de 0,37% pour l'aluminium total et de 0,56% pour la fraction chimiquement labile de l'aluminium. Pour les aliments et le thé, la biodisponibilité de l'aluminium allait de 0,28 à 0,64%. Au vue de ces résultats, les auteurs ont conclu que les biodisponibilités de l'aluminium des aliments et des eaux traitées par sulfate d'aluminium sont similaires.

Toutefois, il est communément admis que la composition des aliments, consommés avec de l'eau potable contenant de l'aluminium, présente un effet important sur l'absorption de l'aluminium. En effet, des études animales ont pu mettre en évidence une augmentation significative de l'absorption, chez des rats ayant reçu de l'aluminium dans l'eau avec différentes boissons, telles que jus de citron, d'orange, café ou vin (*Walton, 1995*).

Dans l'alimentation humaine, il semble que l'acide citrique puisse constituer le facteur le plus important pour la détermination de l'absorption de l'aluminium. Il est ressorti de plusieurs études que la présence de citrate dans les aliments ou les boissons augmentait de manière significative l'absorption de l'aluminium (*Greger, 1993 – Nolan, 1994*) (cf chapitre 6.1.4).

Le phosphate constitue également un facteur alimentaire important en formant des complexes, même à un pH faible, rendant l'aluminium moins disponible pour l'absorption (*Driscoll, 1988*). On a avancé que la présence de phosphates dans l'alimentation était probablement le principal mécanisme naturel qui empêchait l'aluminium de passer dans la circulation sanguine (*Martin, 1986*).

7.1.2.3. Produits de santé

Les données sur la biodisponibilité orale de l'aluminium contenu dans les médicaments proviennent presque exclusivement d'études portant sur les composés contenant de l'aluminium tels que le sucralfate, le lactate d'aluminium, la zéolithe A et l'hydroxyde d'aluminium - $\text{Al}(\text{OH})_3$ - utilisés comme ingrédients actifs dans la fabrication d'antiacides, de chélateurs de phosphore, de dentifrices et d'autres produits (Yokel et McNamara, 2000).

- Les estimations concernant le sucralfate (sulfate d'aluminium et de sucrose), un antiacide, varient de 0,005% selon les mesures effectuées de la concentration d'aluminium urinaire chez des volontaires humains (Haram et al., 1987), à 0,60% selon les courbes de la concentration d'aluminium plasmatique en fonction du temps obtenues pour l'administration orale ou intraveineuse chez des lapins (Yokel et McNamara, 1988).
- Dans le cas du lactate d'aluminium, les estimations de la biodisponibilité varient de 0,02% chez les rats (Wilhelm et al., 1992) à 1,9% chez des lapins, soumis à une période de jeûne avant l'administration de concentrations élevées (540 mg/kg) du composé (Yokel et McNamara, 1985).
- Pour la zéolithe A, un silicate d'aluminium servant à induire la prolifération des ostéoblastes, les valeurs de biodisponibilité sont comprises entre 0,023 et 0,032%, et estimées à partir des courbes de la concentration d'aluminium plasmatique en fonction du temps pour l'exposition orale et intraveineuse chez le chien (Cefali, 1996). D'importantes variations de la concentration d'aluminium plasmatique chez les témoins ont été observées, alors que le traitement à la zéolithe A n'entraînait que de faibles hausses.
- Concernant l'hydroxyde d'aluminium, couramment utilisé en guise d'antiacide et de chélateur de phosphore, il existe toute une gamme d'estimations de la biodisponibilité de ce composé, qui est généralement moindre que celle des autres sels d'aluminium. Les estimations oscillent entre 0,001% (calculée à partir de mesures de la concentration urinaire chez des humains ayant reçu 28 mg/kg d' $\text{Al}(\text{OH})_3$) (Weberg et Berstad, 1986) et 0,45% chez des lapins d'abord affamés puis exposés à une concentration de 270 mg/kg du composé (Yokel et McNamara, 1988).

Il a été montré que l'administration d'hydrocarbonate d'alumine (Lithiagel®), à doses importantes, entraîne une multiplication par deux des valeurs habituelles fréquentes de l'aluminémie chez les sujets traités (8-16 $\mu\text{g/l}$), et une variation des concentrations urinaires d'aluminium de 400 à 1000 $\mu\text{g/g}$ de créatinine (Mauras, 1982).

En revanche, avec le sulfat d'aluminium (Sucralfate®), les études de Allain (Allain, 1990), menées chez des volontaires sains, montrent une stabilité des concentrations sanguines alors que les concentrations urinaires sont très augmentées, passant d'une valeur de 2 à 3 $\mu\text{g/g}$ de créatinine à 100 $\mu\text{g/g}$.

La biodisponibilité orale de l'aluminium présent dans l'eau potable a été estimée entre 0,1 et 0,5%. Des valeurs analogues d'absorption orale sont retrouvées concernant l'aluminium dans les aliments, pouvant être toutefois modulées par l'existence d'un effet matrice. Il faut souligner que les données disponibles sur la biodisponibilité orale de l'aluminium contenu dans les médicaments conduisent à des estimations d'absorption orale beaucoup plus faibles (facteur 100 pour les valeurs les plus faibles).

7.1.3. Absorption cutanée

L'absorption par voie cutanée est très mal documentée. Les travaux réalisés chez la souris par Anane ont montré que la peau est une voie non négligeable d'absorption (Anane, 1995). L'application topique de faibles concentrations de chlorure d'aluminium (0,025-0,1 $\mu\text{g/cm}^2$), sur la peau rasée de souris saines Swiss pendant 130 jours, a engendré une augmentation

significative de l'aluminium dans les urines, le sérum et le cerveau, notamment au niveau de l'hippocampe. Ces études montrent que l'aluminium est capable de traverser la barrière cutanée et de se retrouver en quantité importante au niveau cérébral, l'accumulation dépendant de la quantité appliquée et de l'âge de l'animal.

L'exposition de souris gravides, par voie transcutanée au chlorure d'aluminium (0,4 µg/jour) pendant 20 jours, a montré l'existence d'un passage transplacentaire conduisant à une accumulation d'aluminium dans les différents échantillons maternels et fœtaux (sérum, liquide amniotique et organes) étudiés (*Anane, 1997*).

Cependant, ces études effectuées chez le rongeur sont difficilement transposables à l'homme, l'épiderme de souris ne comprenant que deux à trois assises cellulaires contre 20 à 30 chez l'homme. Il faut d'ailleurs noter que les recommandations européennes déconseillent en effet l'utilisation de peaux de rongeurs ou d'épidermes reconstruits pour les études de biodisponibilité transcutanée.

Chez l'homme, les seuls résultats disponibles à ce jour sont ceux d'une étude préliminaire réalisée chez deux volontaires, un homme et une femme (*Flarend, 2001*). Cette étude a consisté en une application unique sous pansement occlusif d'un antitranspirant (hydroxychlorure d'aluminium) au niveau des aisselles. Selon les mesures des concentrations urinaires d'²⁶Al et après ajustement permettant de tenir compte de la quantité d'aluminium retenue sur la peau et de la durée de la période de contrôle, la biodisponibilité estimée est de 0,012%. Une étude complémentaire en cours, qui porte sur un nombre beaucoup plus important de volontaires (environ une trentaine), dans des conditions se rapprochant le plus possible des conditions normales d'utilisation, devrait fournir des informations plus précises (résultats non encore disponibles à ce jour).

Une méthode normalisée, validée au niveau européen, devrait également être publiée prochainement.

7.2 Facteurs physico-chimiques influençant la biodisponibilité

De nombreuses études fondamentales réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (*Harris, 1996 ; Allain, 1996 ; Van Landeghem, 1998*) montrent que l'environnement physico-chimique de l'aluminium (pH, spéciation, interactions avec d'autres ions) conditionne la biodisponibilité de l'aluminium.

Ces facteurs ont été examinés notamment par Yokel et McNamara (*Yokel et McNamara, 2000*) et par Greger et Sutherland (*Greger et Sutherland, 1997*).

7.2.1 Le pH

Les formes ou espèces d'aluminium présentes dans les solutions et leur solubilité varient considérablement selon le pH.

L'observation d'une réduction de l'absorption d'aluminium chez l'homme, après traitement par Ranitidine pour accroître le pH gastrique (*Rodger, 1991*), ainsi qu'un rapport signalant l'absorption accrue d'aluminium à un pH de 4, comparativement à celle observée à un pH de 7, dans un modèle *in situ* d'intestin de rat (*van der Voet et de Wolff, 1986*), montrent que les changements de la forme ou de la solubilité liés au pH peuvent jouer sur la biodisponibilité orale de l'aluminium.

Par contre, d'autres observations (*Beynon et Cassidy, 1990*) ne relèvent aucune différence de l'absorption d'aluminium entre des patients urémiques souffrant d'achlorhydrie et des sujets normaux.

Les interactions avec le pH (*Campbell et Stokes, 1985; Hutchinson et Sprague, 1987; Schindler, 1988; Driscoll et Postek, 1996*) et avec le carbone organique dissous - COD -

(Hutchinson et Sprague, 1987; Kullberg, 1993) jouent un rôle primordial dans le devenir et le comportement de l'aluminium.

Dans l'eau, le COD forme avec l'aluminium des complexes alumino-organiques et réduit la concentration des formes monomères d'aluminium (Farag, 1993; Parent, 1996).

Dans la gamme des pH neutres (6,0-8,0), il est relativement insoluble. En présence de ligands et en milieu acide (pH < 6) ou alcalins (pH > 8), sa solubilité s'accroît :

- en milieu acide, l'aluminium dissous se présente principalement sous sa forme monomérique, Al^{3+} ;
- dans la fourchette de pH 5,7-6,7, c'est l'espèce hydroxyde qui domine, y-compris les formes $Al(OH)^{2+}$ et $Al(OH)_2^+$;
- à des valeurs de pH > 6,7, $Al(OH)_4^-$ devient l'espèce dominante.

L'absorption de l'aluminium ne semble pas se produire dans l'estomac - pH 1,5 à 2 - (Froment, 1989), où la plus grande partie de l'aluminium est convertie en une espèce monomérique soluble à un pH faible. Cependant, dans l'intestin, à un pH presque neutre (6,2 dans le duodénum et 7,3 dans le jéjunum), la plus grande partie de l'aluminium est sous forme insoluble et n'est pas disponible pour être absorbée.

La petite portion qui reste disponible pour le transport est la fraction qui a été complexée avec les molécules organiques dans l'estomac, ce qui lui permet de rester soluble au pH plus élevé de l'intestin grêle (Reiber, 1995). Ce mécanisme pourrait ainsi expliquer en partie l'efficacité de la barrière intestinale vis à vis de l'absorption de l'aluminium (Buclez, Aluminium Pechiney 2000).

7.2.2 La spéciation

A l'état naturel, l'aluminium n'est jamais retrouvé sous forme de métal et est toujours combiné à d'autres éléments. L'aluminium présentant une forte affinité pour l'oxygène, il est majoritairement retrouvé sous forme oxydée (alumine Al_2O_3), insoluble dans l'eau.

Le tableau 22 ci-dessous résume certaines propriétés physico-chimiques des différents composés de l'aluminium (Public Health Goal for aluminium in drinking water, 2001).

Tableau 22 : Propriétés physico-chimiques des composés de l'aluminium

Composé	Poids moléculaire	Formule	Etat physique	Solubilité
Aluminium	26,98	Al	Forme cristalline solide	Insoluble, oxydé dans l'eau à 180°C ; soluble en milieux alcalin et acide
Chlorure d'aluminium	133,24	$AlCl_3$	Cristaux blancs	Réaction explosive avec l'eau
Hydroxyde d'aluminium	77,99	$Al(OH)_3$	Poudre blanche	Pratiquement insoluble dans l'eau, formation de gels en contact prolongé, soluble en solutions aqueuses alcalines
Lactate d'aluminium	294,18	$C_9H_{15}AlO_9$	Poudre incolore	Spontanément soluble dans l'eau
Nitrate d'aluminium	213,00	$Al(NO_3)_3$	Cristaux blancs	Très soluble dans l'eau
Oxyde d'aluminium	101,94	Al_2O_3	Poudre cristalline blanche	Pratiquement insoluble dans l'eau, lentement soluble en solution aqueuse alcaline
Phosphate d'aluminium	121,95	$AlPO_4$	Poudre blanche	Insoluble dans l'eau
Fluorure d'aluminium	83,98	AlF_3	Cristaux blancs ou incolores	0,56g/100ml d'eau à 25°C, faiblement soluble en milieu acide, alcalin
Sulfate d'aluminium	342,14	$Al_2(SO_4)_3$	Cristaux blancs, granules, poudre	Soluble partie à partie dans l'eau

La répartition en diverses formes physiques et chimiques de l'aluminium, ainsi que sa solubilité, dépendent d'un très grand nombre de paramètres environnementaux, dont le pH,

la température, la teneur en carbone organique dissous et de nombreux autres ligands. Il existe deux types généraux de ligands qui peuvent former de solides complexes avec l'aluminium en solution :

- les ligands inorganiques comprenant notamment des anions tels que les sulfates (SO_4^{2-}), les fluorures (F^-), les phosphates (PO_4^{3-}), les bicarbonates (HCO_3^-) et les hydroxydes (OH^-)
- les ligands organiques comprenant les acides oxalique, humique et fulvique (*Driscoll., 1980; Sparling et Lowe, 1996*).

Les concentrations relatives des ligands organiques et inorganiques détermineront essentiellement le type de complexe qui sera formé en solution. L'étude de Yokel (*Yokel, 1989*) sur les propriétés de solubilité des différentes espèces chimiques conduit à la classification suivante (du plus au moins soluble) :

citrate > nitrate > lactate > chlorure > hydroxyde > glycinate > borate.

Citrates

Le citrate que l'on trouve communément dans les jus de fruits et autres aliments peut accroître la biodisponibilité digestive de l'aluminium par la formation d'un complexe de citrate d'aluminium :

- une augmentation de l'absorption d'hydroxyde d'aluminium en présence d'acide citrique a été observée chez l'homme par de nombreux auteurs (*Slanina, 1986; Weberg et Berstad, 1986; Nolan, 1990; Walke, 1990; Coburn, 1991; Rudy, 1991; Lindberg, 1993; Gomez, 1994; Nestel, 1994; Priest, 1996*) ainsi que chez les animaux (*van der Voet, 1989; Partridge, 1989; 1992; Schönholzer, 1997*).

- d'autres auteurs ont également observé que le citrate d'aluminium s'absorbe plus facilement que d'autres formes d'aluminium lorsqu'il est administré à des rats ou à des lapins (*Yokel et McNamara, 1988; Froment., 1989a; Schönholzer, 1997*).

- par contre, les travaux de Jouhanneau (*Jouhanneau, 1993; 1997*) n'ont relevé aucune différence dans la quantité d'aluminium absorbée par les rats, en présence de citrate, de même que ceux de Stauber (*Stauber, 1999*), qui n'ont observé, chez des volontaires humains, aucune différence significative dans la biodisponibilité de l'aluminium présent dans l'eau potable traitée à l'alun contenant ou non du citrate.

On a évoqué que le citrate pouvait accroître l'absorption de l'aluminium en favorisant l'apparition d'ouvertures entre les cellules normalement serrées de la muqueuse gastro-intestinale (*Froment, 1989b; Taylor, 1998*).

Il a également été suggéré, que dans des conditions de pH compris entre 1 et 5, l'aluminium et le citrate forment un complexe aluminium-citrate neutre susceptible de diffuser librement à travers la muqueuse intestinale (*Martin, 1986*).

D'autres auteurs ont proposé une augmentation de la solubilité de l'aluminium à des pH peu élevés en présence du citrate, ainsi que la chélation et le transport de l'aluminium dans les cellules de la muqueuse gastro-intestinale par le citrate, comme mécanismes d'action potentiels (*Greger et Sutherland, 1997*).

Chez l'homme, il a été observé que l'administration d'hydroxyde d'aluminium et de citrate a entraîné une hausse significativement plus rapide de l'aluminémie chez des patients, âgés de 65 à 76 ans, atteints de la maladie d'Alzheimer, que chez des patients témoins, âgés de 77 à 89 ans. Toutefois, au sein des groupes témoins, une corrélation significative entre l'âge et l'augmentation de l'aluminémie a été observée (*Taylor, 1992*). Day (*Day, 1994*) a signalé que des patients atteints du syndrome de Down, une maladie qui pourrait être génétiquement liée à la maladie d'Alzheimer, absorbaient des quantités sensiblement plus élevées d'aluminium (5 à 6 fois plus) que les témoins, lorsque les deux groupes recevaient de l' ^{26}Al en présence de citrate (p. ex., du jus d'orange).

Les travaux de Powell (*Powell, 1999*) qui ont porté sur la spéciation de l'aluminium dans le tractus gastro-intestinal n'ont pas mis en évidence d'absorption significative de l'aluminium au niveau gastrique. Cependant, l'environnement stomacal acide peut affecter la quantité d'aluminium soluble passant dans l'intestin grêle (cf pH). Ainsi, dans l'intestin, 90 à 95% de l'aluminium ingéré avec l'eau se retrouvent localisés au niveau du mucus intestinal, qui

constitue ainsi, le facteur régulateur majeur de l'absorption intestinale de l'aluminium chez les mammifères. Il est ainsi possible de favoriser l'absorption de ce métal par co-ingestion d'une quantité significative de ligands, tel que le citrate, qui pourra entrer en compétition avec le mucus et faciliter ainsi le passage de l'aluminium à travers la barrière intestinale. De plus, le citrate ou autres chélateurs du calcium, tels que l'EDTA, peuvent rendre la couche muqueuse plus perméable et ainsi faciliter le transport de l'aluminium.

Au contraire, il est également possible de réduire l'absorption du métal par ingestion d'un ligand compétiteur, tel que les polyphénols du thé et probablement les silices alimentaires, conduisant à la formation d'un complexe luminal avec l'aluminium, non absorbé.

Les autres acides organiques que l'on trouve dans les aliments (ascorbique, gluconique, lactique, malique, oxalique et tartarique) peuvent eux aussi accroître la solubilité de l'aluminium et la rétention de ce dernier dans les tissus chez les rats (*Partridge, 1989; Domingo, 1991, 1994*).

Silicium et silicates

Toutes les observations concourent à montrer que les silicates peuvent par contre réduire la biodisponibilité orale de l'aluminium en formant des hydroxyaluminosilicates (*Harris, 1996*).

L'administration à des rats d'acide silicique avant et pendant celle de citrate d'aluminium, réduit l'accumulation d'aluminium dans les tissus (*Quarterly, 1993*), mais, la biodisponibilité de l'aluminium n'est pas significativement modifiée chez les rats qui reçoivent de l'aluminium et du silicium après leur repas (*Drüeke, 1997*).

Les concentrations plasmatiques d'²⁶Al ont été réduites de 85% chez cinq hommes qui avaient consommé du jus d'orange contenant de l'²⁶Al et du silicium, comparativement aux sujets dont le jus d'orange additionné d'²⁶Al ne contenait pas de silicium (*Edwardson, 1993*).

D'autre part, l'observation de valeurs élevées de silicium dans le liquide céphalorachidien (LCR) des dialysés a conduit certains auteurs (*Van Landeghem, 1997-1998*) à considérer que le silicium protège indirectement de la toxicité de l'aluminium, en affectant la biodisponibilité de l'aluminium (*Edwardson, 1993*), ou bien en inversant les changements conformationnels induits par l'aluminium au sein des étranglements neurofibrillaires caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (*Fasman, 1994*).

Fluor et fluorures

Comme dans le cas des phosphates, les sels d'aluminium peuvent réduire l'absorption des fluorures par la voie gastro-intestinale (*Spencer, 1981; Greger et Sutherland, 1997*).

Toutefois, Allain (*Allain, 1996*) a observé de façon contraire que les teneurs en aluminium plasmatique étaient plus élevées chez les rats qui recevaient du fluorure d'aluminium que chez ceux qui recevaient du chlorure d'aluminium.

Phosphore et phosphates

L'hydroxyde d'aluminium a déjà été utilisé en tant que chélateur de phosphates dans le traitement de patients urémiques souffrant d'hyperphosphatémie. Ce traitement est fondé sur la capacité de l'aluminium à former des complexes insolubles avec les phosphates dans la voie gastro-intestinale et à prévenir ainsi l'absorption de phosphore.

Greger et Sutherland (*Greger et Sutherland, 1997*) ont suggéré qu'en présence de quantités suffisantes de phosphates, la formation de complexes insolubles de phosphate d'aluminium pourrait avoir un effet similaire sur l'absorption d'aluminium.

De ce fait, on a laissé entendre que certaines substances alimentaires contenant du phosphore (p.ex., la caséine) pourraient réduire l'absorption d'aluminium (*Glynn, 1995*).

Autres

Certaines études, réalisées sur des animaux et des humains, laissent supposer que d'autres facteurs non directement reliés à la forme d'aluminium ingérée, peuvent favoriser l'absorption de cet élément : une carence en fer (*Cannata, 1991; 1993; Brown et Schwartz, 1992; Florence, 1994*), une carence en calcium alimentaire (*Taneda, 1984; Provan et Yokel, 1990*), la vitamine D (*Adler et Berlyne, 1985; Ittel, 1988; Long, 1991; 1994*) et l'urémie (*Ittel, 1987; 1988; 1991; Olaizola, 1989*).

En conclusion, les pourcentages d'absorption sont similaires par les voies respiratoire et digestive, de l'ordre de 0,1 à 1 %. Cette absorption est conditionnée par la valeur du pH, par l'identité du sel d'aluminium en cause et par la spéciation, notamment les citrates et les silicates influencent l'absorption de manière contraire. Compte tenu des apports, la voie principale d'exposition est la voie digestive. La voie cutanée semble une voie de pénétration non négligeable, mais mal documentée en l'absence de méthode normalisée.

En cas d'exposition professionnelle, l'inhalation peut représenter une voie majeure d'exposition.

7.3 Distribution

7.3.1. Etudes animales

Chez l'animal en expérimentation, l'aluminium se distribue largement dans tout l'organisme (peau, poumons, trachée, prostate, os...) avec des variations selon l'espèce, la voie d'administration et la forme chimique.

Dans les tissus des mammifères, on trouve les niveaux d'aluminium les plus élevés dans le squelette, les poumons, les reins, la rate et les glandes thyroïde et parathyroïde.

Toutes les études ont montré que la majorité de l'aluminium est retrouvée au niveau osseux (*Dinman, 2001*) et qu'il franchit les barrières foeto-placentaire et hémato-encéphalique, le complexe glutamate/aluminium étant la forme chimique franchissant le plus facilement cette dernière (*Deloncle, 1990 -1995*).

Les travaux de Sahin (*Sahin, 1994*) ont mis en évidence une augmentation de la concentration en aluminium des reins, du foie et du cerveau après administration d'hydroxyde d'aluminium dans l'eau potable à des souris pendant 105 jours : + 30% dans les reins ($18,13 \pm 4,75$ contre $14,28 \pm 5,41$ $\mu\text{mol/g}$), + 60% dans le foie ($28,63 \pm 6,37$ contre $17,69 \pm 4,51$ $\mu\text{mol/g}$) et + 340% dans le cerveau ($1,41 \pm 0,40$ contre $0,32 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/g}$).

7.3.2. Observations humaines

Chez l'homme, l'expérience des patients dialysés a montré que l'aluminium pouvait s'accumuler dans le squelette et le cerveau (*Crapper, 1980 – Zumkley, 1987*).

Le transport sanguin de l'aluminium a été tout particulièrement étudié par Day, (*Day, 1994*) en utilisant l'isotope radioactif ^{26}Al : 24 heures après l'injection, 99% de l'aluminium se retrouve dans la fraction plasmatique; plus tardivement, la concentration intra-érythrocytaire augmente pour atteindre 14%. Dans le plasma, l'aluminium est lié de façon préférentielle à la transferrine (80%), mais également à l'albumine à hauteur de 10%, la fraction restante étant véhiculée par des protéines de bas poids moléculaire (LMW) (*Day, 1991 – Fatemi, 1991*). Le couple Al-transferrine se dépose préférentiellement dans la rate et le foie, riches en récepteurs-transferrine, mais également au niveau des parathyroïdes (*Smans, 2000*) alors que le couple Al-LMW se dépose dans l'os où les récepteurs- transferrine sont absents.

La transferrine peut ainsi constituer un moyen de transport de l'aluminium dans différents organes, car la distribution régionale dans le cerveau du $^{67}\text{gallium}$, un marqueur pour l'aluminium, est similaire à celle des récepteurs de la transferrine (*Pullen, 1990*).

L'accumulation d'aluminium dans les tissus varie avec le sel d'aluminium administré, avec l'espèce constituée, la voie d'administration (*Yokel, 1988*) ainsi qu'avec l'âge, la fonction rénale, l'état de santé et les facteurs alimentaires (*Greger, 1993*).

Dans le cerveau, les niveaux d'aluminium augmentent avec l'âge, et on trouve les niveaux les plus élevés dans la matière grise (*Zumkley, 1987 – Dollinger, 1986*).

La charge naturelle en aluminium varie de 30 à 50 mg, et se répartit essentiellement dans le squelette (environ 50%), les poumons (environ 25%) et le foie (20 à 25%). Le pourcentage restant se répartit dans les autres organes, à savoir, le système nerveux central, la rate... (Figure 11).

Les valeurs habituelles fréquentes de l'aluminémie chez l'homme, se situent entre 1 et 16 $\mu\text{g/l}$ (*Weberg, 1986 – Altmann, 1987*). Le squelette représente un réservoir de relargage à partir duquel l'aluminium est progressivement libéré dans la circulation (*IPCS, 1997*).

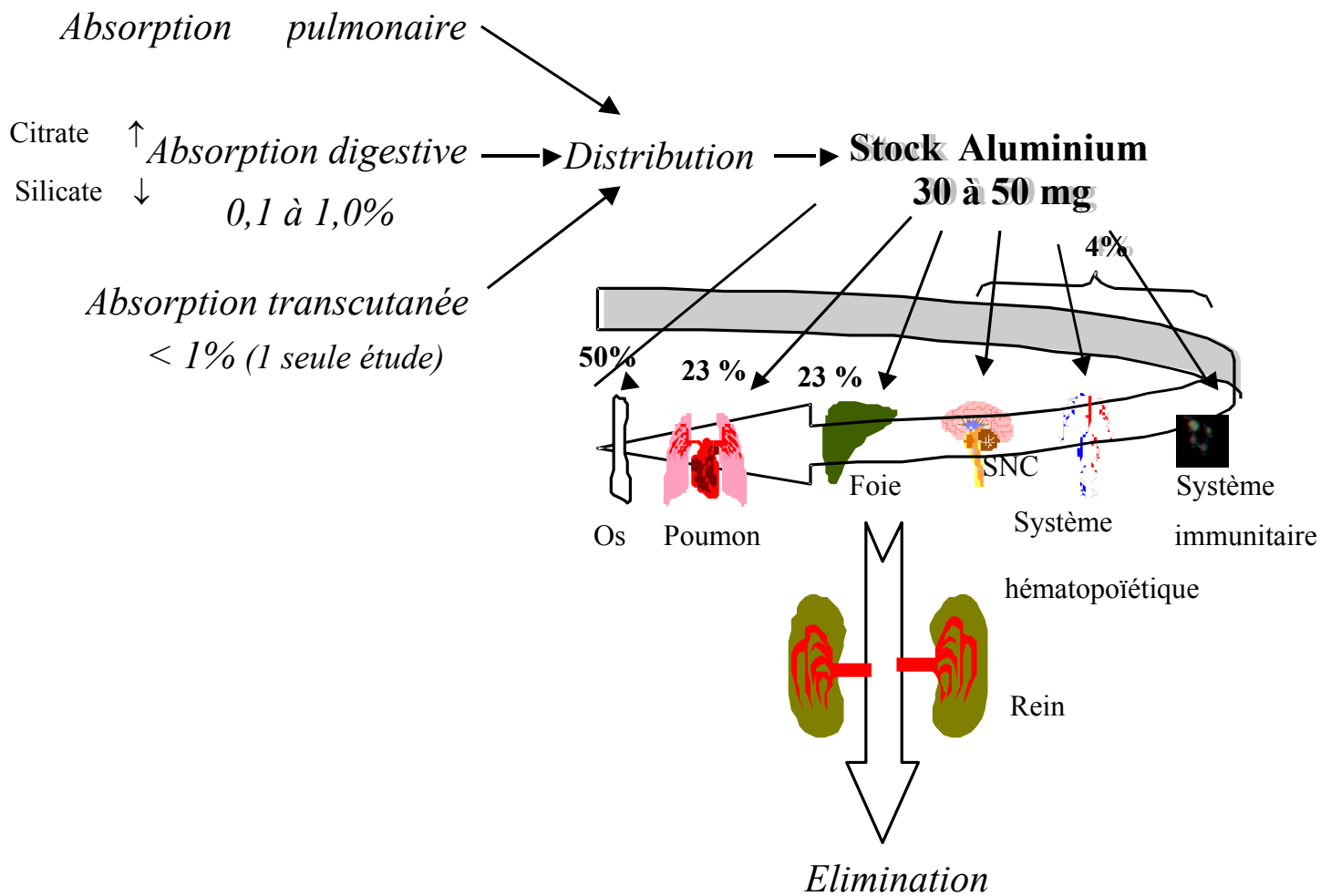


Figure 11 : Distribution et excrétion moyennes de l'aluminium en population humaine générale

La charge en aluminium du corps humain, provenant de l'absorption quotidienne par voies digestive, pulmonaire, voire cutanée, se répartit essentiellement dans le système osseux où il se dépose, les poumons et le foie ; on retrouve également, mais en faible quantité de l'aluminium dans le SNC, les systèmes hématopoïétique et immunitaire. La protéine de transport de l'aluminium est la transferrine et la voie d'excrétion principale est la voie urinaire, avec des concentrations généralement inférieures à 20 µg/l, chez l'individu sain. Le passage des barrières hémato-encéphalique et placentaire a été démontré.

7.4 Elimination

Chez l'homme, la majorité de l'aluminium ingéré n'est pas absorbée et est retrouvée dans les fèces (> 95%). La fraction absorbée est éliminée majoritairement dans les urines et la bile, les reins remplissant leur rôle d'émonctoire principal (Figure1) (Alfrey, 1986). L'élimination urinaire chez les individus à fonction rénale normale est comprise entre 3 et 20 µg/l (Valkonen et Aitio 1997, Lauwerys 2001). Des chélateurs, tels que l'EDTA et la déféroxamine, peuvent augmenter l'élimination urinaire de l'aluminium par effet complexant.

Cependant, il a été montré après injection intraveineuse d'²⁶Al, que chez l'homme sain (Priest, 1993), la voie d'excrétion semble varier avec le mode d'exposition et qu'il pourrait exister une différence dans la voie d'excrétion entre l'homme et les autres espèces (Gupta, 1996).

De plus, Gardner et Gunn (*Gardner, 1995*) ont constaté l'existence de différences interindividuelles dans les taux d'excrétion de l'aluminium, lors d'une étude pour laquelle quatre sujets avaient ingéré diverses boissons enrichies en aluminium. Pour un sujet, les taux d'excrétion ont été régulièrement supérieurs à ceux des trois autres.

Chez six hommes volontaires en bonne santé, une variabilité du métabolisme de l'aluminium entre les sujets, suite à une injection intraveineuse d'²⁶Al sous forme de citrate, a également été signalée (*Talbot, 1995*).

A l'arrêt de l'exposition, la cinétique de décroissance de la concentration urinaire est triphasique: la demi-vie d'élimination initiale est de 8 heures (compartiment sanguin), celle de la phase suivante de quelques semaines (compartiment tissulaire) et la dernière généralement supérieure à 1 an (compartiment osseux) (*Bismuth, 2000*).

Quelques éléments de contradiction, dus notamment à des variabilités inter-espèces, subsistent encore dans le métabolisme de l'aluminium et notamment dans les conséquences d'un dysfonctionnement rénal, bien que la majorité des explorations ait été réalisée au moyen de ²⁶Al.

7.5 Biométrie

En fonction des données de toxicocinétique étudiées ci-dessus, il est donc intéressant d'évoquer la significativité des marqueurs biologiques habituellement utilisés, pour témoigner d'une exposition récente ou chronique.

7.5.1 Aluminium sérique

La concentration sérique en aluminium, considérée comme normale, se situe en dessous de 10 µg/l (*Flaten et al. 1996*). Dans une population saine de 916 Italiens, la moyenne était de 6 µg/l (*Lauwerys 2001*).

Dans le cas d'une exposition prolongée, une corrélation a été observée entre l'aluminium sérique et l'aluminium osseux (*van der Meulen et al. 1984*), ainsi qu'entre l'aluminium sérique et urinaire chez des travailleurs exposés (*Riihimäki et al. 2000*).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'aluminium sérique est essentiellement un indicateur de la charge corporelle.

7.5.2 Aluminium urinaire

L'aluminium urinaire, en l'absence d'altérations de la fonction rénale, traduit à la fois la charge corporelle en aluminium et l'exposition récente.

L'excrétion urinaire d'aluminium, dans une population saine, est habituellement inférieure à 20 µg/l et en moyenne inférieure à 10 µg/l. L'étude de Lauwerys (*Lauwerys 2001*) réalisée sur une population saine de 766 ressortissants italiens, montre des variations comprises entre 2,3 µg/l et 19,5 µg/l. Dans une population finnoise non professionnellement exposée, la valeur supérieure de référence était de 16 µg/l (*Valkonen et Aitio 1997*).

Chez les individus ayant une fonction rénale normale, la concentration urinaire d'aluminium est un indicateur plus sensible de l'exposition à l'aluminium que l'aluminium sérique. C'est pourquoi, lors d'expositions professionnelles, la concentration urinaire d'aluminium peut augmenter alors que la concentration plasmatique peut rester proche de celles des sujets contrôles (*Lauwerys 2001*).

7.5.3 Aluminium osseux

Le squelette est un des lieux principaux de dépôt de l'aluminium dans le corps. Ce dépôt revêt une importance primordiale en raison des effets toxiques de l'aluminium sur le tissu osseux et par le fait qu'il constitue un réservoir à partir duquel, l'aluminium est libéré progressivement dans la circulation.

Les concentrations habituelles d'aluminium dans l'os varient de 0 à 20 µg/g de poids sec chez les individus relativement jeunes et peuvent excéder 20 µg/g chez certaines personnes âgées (O'Mahony 1995).

Dans les tissus mous, les concentrations d'aluminium sont d'environ 1 à 4 µg/g de poids sec (Alfrey et al. 1980; Hongve et al. 1996).

7.5.4 Aluminium intracérébral

La concentration intracérébrale d'aluminium se situe aux alentours de 2 µg/g (Lovell 1992) chez un individu sain. Dans la population des dialysés, on retrouve des valeurs de 20 à 25 µg/g, chez les patients présentant une encéphalopathie, et de 5 à 7 µg/g sans encéphalopathie.

7.5.5 Aluminium dans le liquide céphalo-rachidien

Quant aux valeurs retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien, rarement déterminées bien que d'accès plus facile que la concentration intracérébrale, elles sont chez les sujets sains non insuffisants rénaux habituellement comprises entre 0 et 3 µg/l (Pailler, 1995).

7.6 Concentrations en aluminium chez l'homme dans les différents milieux biologiques

	Population générale	Dialysés	Professionnels
Aluminium sérique	< 10 µg/l	> 50 µg/l (avant 1992*) < 50 µg/l (après 1992*)	< 20 µg/l
Aluminium urinaire	< 20 µg/l	X	50 - 100 µg/l (soudeurs) 12 - 135 µg/l (production)
Aluminium osseux	1 - 3 µg/g	30 - 100 µg/g	?
Aluminium intracérébral	1 - 3 µg/g	20 - 25 µg/g (avec encéphalopathie) 5 - 7 µg/g (sans encéphalopathie)	?

1992 : entrée en vigueur de la réglementation à 10 µg/l maximum dans l'eau de dialyse (pharmacopée européenne, 2^{ème} édition)

7.7 Conclusions sur cinétique et métabolisme de l'aluminium

Du fait de la multiplicité des voies d'absorption (orale, respiratoire et cutanée) et du caractère ubiquitaire de l'aluminium dans l'environnement, l'être humain est en contact permanent avec cet élément. La contribution des différentes voies à la quantité finale reçue par l'organisme dépend des quantités externes apportées par chacune de ces voies et de leurs coefficients d'absorption respectifs. Pour comprendre l'impact des différents types d'apports aux effets toxiques de l'aluminium, il convient au préalable de bien connaître la cinétique et le métabolisme de celui-ci, considérablement influencés par ses caractères physico-chimiques, sa capacité à la spéciation et ses paramètres métaboliques.

La plupart des auteurs considèrent la voie respiratoire comme négligeable en population générale, principalement en raison de la présence très faible d'aluminium dans l'air ambiant.

Par ingestion, l'absorption de l'aluminium est influencée par de nombreux facteurs - pH, spéciation, effet matrice, facteurs physiologiques et pathologiques - et est généralement inférieure à 1%. Au vu des données analysées, même si les coefficients d'absorption pourraient différer selon que l'aluminium provienne de l'eau, des aliments ou des produits de santé (pansements gastriques et médicaments anti-acides à base d'aluminium), ils restent dans une fourchette de 0,1 à 1%, avec un facteur 10 à 100 fois plus faible pour les médicaments anti-acides.

Le passage transcutané de l'aluminium, bien qu'il semble faible, est avéré : les études disponibles sont peu nombreuses et son évaluation se heurte à l'absence d'une méthode normalisée.

Dans le sang, l'aluminium se retrouve majoritairement dans la fraction plasmatique, lié de façon préférentielle à la transferrine (80%), mais également à l'albumine (10%) et à des protéines de bas poids moléculaire, formes de transport qui vont favoriser son stockage vers des organes préférentiels.

Il a été montré chez l'animal que l'aluminium se répartit largement dans tout l'organisme avec cependant, un tropisme préférentiel pour l'os et qu'il franchit les barrières foeto-placentaire et hémato-encéphalique. Chez l'homme, la charge naturelle en aluminium se distribue de façon majoritaire entre le système osseux, les poumons, le foie et de façon minoritaire au niveau du système nerveux central.

Les reins constituent l'émonctoire principal de la fraction de l'aluminium effectivement absorbée et à l'arrêt de l'exposition, la cinétique de décroissance de la concentration urinaire est triphasique. Les faibles concentrations d'aluminium retrouvées dans les fécès après administration intraveineuse d'aluminium radioactif témoignent de l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

Les connaissances sur la cinétique (demi-vie) et la distribution de l'aluminium dans l'organisme demeurent insuffisantes à ce jour pour clarifier la signification des dosages de l'aluminium dans les liquides et tissus biologiques en tant que marqueurs d'expositions récentes, chroniques ou de la charge corporelle.

8. TOXICITE DE L'ALUMINIUM

On distingue classiquement les effets toxiques aigus qui surviennent après une exposition généralement brève et intense et les effets chroniques se produisant après une exposition prolongée de plus faible intensité.

8.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'aluminium est faible, si bien que les observations rapportant une telle toxicité sont rares malgré la présence effective de cet élément dans les aliments, l'eau de boisson, certains produits pharmaceutiques et cosmétiques.

En raison de leur meilleure biodisponibilité, les formes solubles de l'aluminium (AlCl_3 , AlF_3 , sulfate d'aluminium $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ et citrate d'aluminium) présentent un potentiel toxique plus important que les formes insolubles, telles que l'hydroxyde d'aluminium.

8.1.1 Données animales

Chez l'animal, principalement la souris et le rat, quelques études de mortalité ont été réalisées après administration orale de doses uniques de solutions aqueuses de type $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ et AlCl_3 essentiellement. Ces études montrent une dispersion notable des doses administrées susceptibles d'entraîner la mort de 50% des animaux mis en expérience (Dose létale 50 ou DL_{50}) au sein d'une même espèce. En effet, en fonction des études, la DL_{50} , repère classique de toxicité aiguë, varie de 0,14 à 6,20g d'aluminium/kg de poids corporel (Tableau 23).

Tableau 23 : Etudes animales de toxicité aiguë de trois sels d'aluminium.

Composé	Voie d'administration	Espèce	DL50 (g/kg)	Référence
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	Intrapéritonéale	Souris	0,14	<i>Sorenson, 1974</i>
	Orale	Souris	6,20	<i>Sorenson, 1974</i>
AlCl_3	Orale	Souris	3,85	<i>Sorenson, 1974</i>
	Orale	Rat	0,76	<i>Spector, 1956</i>
	Orale	Rat	0,38	<i>Krasovskii, 1979</i>
	Orale	Lapin	0,40	<i>Krasovskii, 1979</i>
	Orale	Cobaye	0,40	<i>Krasovskii, 1979</i>
$\text{Al}_2(\text{NO}_3)_3$	Intrapéritonéale	Souris	0,32	<i>Hart, 1971</i>
	Intrapéritonéale	Rat	0,33	<i>Hart, 1971</i>
	Orale	Rat	0,26	<i>Sorenson, 1974</i>
	Orale	Rat	4,28	<i>Sorenson, 1974</i>

8.1.2 Observations humaines

Chez l'homme, peu de données existent sur les effets nocifs liés à une exposition aiguë à l'aluminium. De fait, les auteurs s'accordent à dire que l'aluminium présente une faible toxicité aiguë. Il n'y a pas eu chez l'homme de décès attribués à de fortes quantités d'aluminium ingéré. Les seuls cas signalés d'intoxication aiguë ayant occasionné la mort avec un produit comportant de l'aluminium ont été décrits lors d'ingestion accidentelle ou volontaire (suicide) de phosphore d'aluminium, utilisé comme pesticide (*Chopra 1986, Khosla 1988*). Cependant l'aluminium n'a pas été mis en cause dans cette toxicité, attribuée au gaz phosphine produit au niveau du tractus gastro-intestinal.

De façon plus générale, on ne retrouve pas de description d'effets nocifs chez l'homme imputables à l'ingestion de fortes quantités d'aluminium, hormis le signalement de cas d'ulcération des lèvres et de la bouche chez deux individus sains ayant bu accidentellement de l'eau contaminée par du sulfate d'aluminium (concentrations variant de 30 à 620 mg/l, *Clayton 1989*).

De même, aucune observation ne rapporte de décès ou d'effets nocifs consécutifs à une exposition aiguë ou de courte durée d'aluminium par voie respiratoire.

8.2 Toxicité chronique

8.2.1. Données animales

Chez l'animal, de nombreux auteurs ont étudié la toxicité sub-chronique et chronique de l'aluminium.

Dans une étude réalisée chez des rats mâles Sprague-Dawley (*Hicks, 1987*), ayant reçu pendant 28 jours une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et sodium basique, ou de l'hydroxyde d'aluminium (5 mg/kg/j pour les animaux témoins et 67 à 302 mg/kg/j pour les animaux testés), aucune manifestation générale de toxicité chronique (poids corporel, poids des organes, hématologie, chimie clinique ou histopathologie) n'a été observée.

Aucun signe d'augmentation de l'accumulation de l'aluminium dans les os n'a été noté. On peut considérer les doses administrées les plus élevées, 288 et 302 mg Al/kg/j, respectivement, pour le phosphate d'aluminium et sodium et pour l'hydroxyde d'aluminium, comme étant les doses sans effet observé (NOEL) de ces deux sels.

Les travaux de Gomez (*Gomez, 1986*) ont étudié l'exposition de rats femelles Sprague-Dawley ayant reçu, pendant un mois, de l'eau potable contenant du nitrate d'aluminium à des doses de 0,375 - 750 et 1 500 mg/kg/j, correspondant à 0, 27, 54 et 108 mg Al/kg/j.

Pendant l'étude, aucun effet significatif sur l'aspect, le comportement, la consommation d'eau et de nourriture ou la croissance des rats traités n'a été observé.

Une augmentation des niveaux d'aluminium dans le coeur (à la dose la plus élevée) et dans la rate (aux deux doses les plus élevées), ainsi que de légers changements histologiques dans le foie (à la dose la plus élevée) et dans la rate (aux deux doses les plus élevées) des animaux recevant les doses de 54 ou 108 mg Al/kg/j ont été signalés.

Aucun effet chez les rats, à la dose la plus faible (27 mg Al/kg/j), n'a été observé.

Une augmentation des niveaux d'aluminium dans les tibias, le foie et les reins a été observée, chez des rats mâles Sprague-Dawley ayant reçu une alimentation contenant 257 ou 1075 mg Al/kg sous forme d'hydroxyde d'aluminium pendant 67 jours (approximativement 13 et 54 mg Al/kg/j). Aucune modification dans la résistance aux fractures ou dans l'élasticité des os à la faible dose n'a été observée. Cependant, une réduction significative de la résistance des os a été notée à la dose élevée (*Greger, 1986*).

Dans l'étude de Domingo (*Domingo, 1987*), des rats femelles Sprague-Dawley ont reçu du nitrate d'aluminium dans l'eau potable à des doses de 0, 26, 52 et 260 mg Al/kg/j pendant 100 jours.

Le poids corporel, le poids des organes (cerveau, coeur, poumons, reins, foie, rate), l'histopathologie du coeur, du foie, de la rate, du cerveau et des reins, les paramètres hématologiques et biochimiques ont été analysés. Il a été montré que les animaux traités buvaient significativement moins d'eau que les témoins et que la prise de poids corporel était moins importante à la dose la plus élevée (liée à une plus faible consommation d'eau et d'aliments). Bien que les concentrations d'aluminium aient été plus élevées dans les tissus des rats exposés que dans ceux des animaux témoins, aucune relation significative entre la dose et l'accumulation d'aluminium n'a été mise en évidence.

L'administration, à des chiens, d'une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et sodium basique à raison de 4, 10, 27 et 75 mg/kg pour les mâles et 3, 10, 22 et 80 mg/kg pour les femelles, a mis en évidence de légers changements histopathologiques dans les reins, le foie et les testicules des mâles ayant reçu la forte dose (*Petterson, 1990*).

Les changements dans le foie et les testicules ont été attribués à une diminution du poids corporel causée par une baisse de la consommation alimentaire, alors que les changements dans les reins peuvent avoir été la conséquence des effets sur le poids corporel.

Aucun effet sur le poids corporel ou sur la consommation alimentaire chez les femelles n'a été observé. Les concentrations d'aluminium cérébral ont été légèrement plus élevées chez les femelles ayant reçu la forte dose.

La dose sans effet néfaste observé (NOAEL) était de 22 mg/kg/j chez les femelles et 27 mg/kg/j chez les mâles.

Dans les études à long terme, aucun effet sur la durée de vie, le poids corporel, le poids du cœur, le glucose sérique, le cholestérol, l'acide urique, ou la teneur en protéines et en glucose urinaires, n'a été observé, lorsque l'on a administré, à des rats ou des souris, de l'aluminium (sous forme de sulfate double d'aluminium et de potassium) à des concentrations de 0 ou 5 mg/l d'eau de boisson ou de 0 ou 5 mg/kg d'aliments, durant toute la vie (*Schroeder, 1975*).

D'autres études ont mis en évidence les effets d'une exposition sub-chronique ou chronique de l'aluminium sur certains organes cibles. La plupart de ces études étaient antérieures à la monographie de l'IPCS (*IPCS 1997*). Les études animales les plus importantes seront détaillées ultérieurement par type d'organes cibles.

8.2.2. Observations humaines

a) Contexte

Chez l'homme, les premiers signes de toxicité liée à une exposition chronique à l'aluminium ont été révélés en milieu professionnel d'une part, et chez les patients hémodialysés d'autre part.

Dès 1921, des premiers cas d'encéphalopathie dits « à l'aluminium » sont rapportés en milieu professionnel (*Spofforth 1921, Mc Laughin 1962*), suivis quelques années plus tard de descriptions d'encéphalopathie (*Alfrey 1972*), de fractures osseuses par ostéomalacie (*Kerr, 1969*) et d'anémie microcytaire (*Short, 1980*) chez des sujets insuffisants rénaux recevant au cours de dialyses de fortes quantités d'aluminium. Dans les années 70, des observations anatomo-pathologiques suggèrent que l'aluminium puisse être associé au mécanisme dégénératif conduisant à la maladie d'Alzheimer (*Crapper, 1976*). Plusieurs études épidémiologiques et de recherche clinique testeront par la suite l'hypothèse d'une relation entre aluminium et maladie d'Alzheimer, sans que celle-ci puisse être confirmée.

En 1997, l'Organisation Mondiale pour la Santé, dans le cadre d'un programme de coopération avec le Bureau international du Travail et le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (IPCS) publie une monographie sur l'aluminium. Cette monographie conclut sur les effets avérés de l'aluminium sur le développement in utero, le développement neurologique et les fonctions cérébrales chez l'animal. Elle conclut également sur l'existence d'un risque neurotoxique chez les sujets insuffisants rénaux et d'un risque de fibrose pulmonaire et d'asthme d'irritation chez les travailleurs exposés aux particules fines d'aluminium, tout en signalant que les données en milieu professionnel restent insuffisantes pour fixer des valeurs limites d'exposition protégeant contre les effets indésirables de l'aluminium. Par ailleurs, l'OMS conclut qu'il n'était pas montré que l'aluminium chez l'homme générât un risque sanitaire pour les sujets sains, non exposés professionnellement. Notamment que rien n'indiquait que l'aluminium pouvait jouer un rôle étiologique dans la maladie d'Alzheimer, et que les données supportant que l'exposition à l'aluminium pouvait être associée avec des altérations non spécifiques des fonctions cognitives n'étaient pas adéquates.

En juillet 2000, la publication des résultats à 8 ans de la cohorte Paquid, qui mettent en évidence un risque accru de démences, notamment de type Alzheimer, chez des sujets exposés à des concentrations en aluminium dans l'eau de distribution supérieures à 100 µg/l relance le débat en France sur le rôle éventuel de l'aluminium dans la démence dégénérative d'Alzheimer et de façon plus générale la question des risques sanitaires liés à l'aluminium.

L'état des connaissances présenté au chapitre suivant (chapitre 8.3) synthétise par organe cible, les données toxicologiques et cliniques actuelles, permettant d'identifier les dangers associés à l'aluminium et d'en comprendre les mécanismes.

b) Données de pharmacovigilance

En France, à partir des données enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, recueillies auprès des centres régionaux de pharmacovigilance, sur la période du 01/01/95 au 31/12/00, 124 cas d'effets indésirables ont été notifiés, correspondant à une incidence de 0,03 cas par million d'unités d'anti-acides à base d'aluminium vendues. Au cours de cette période, 4.1 milliards d'unités d'antiacides ont été vendues en France.

Parmi les 124 notifications, 71 (57,3%) ont été considérées comme graves dont seulement 3 sont vraisemblablement liées à l'anti-acide utilisé (1 décès consécutif à une administration intraveineuse d'une poudre pour suspension buvable, une réaction anaphylactique et une hospitalisation).

Dans 86,3% des cas (n = 107), l'imputabilité des spécialités antiacides est jugée douteuse, en raison de l'existence de facteurs de confusion (co-médication, antécédents médicaux,...). Dans les cas restants, l'imputabilité est jugée plausible dans 5,6% (n = 7) et vraisemblable dans 7 dossiers également. Ce critère n'est pas renseigné pour 3 observations.

Les effets indésirables sont survenus le plus souvent (93,5%) au cours d'une polymédication. Les effets décrits sont principalement des réactions cutanées (34,7%) ou systémiques (17,7%) en règle générale d'évolution favorable. En terme d'atteintes neurologiques, il a été recensé une dizaine d'observations dont une encéphalopathie, ainsi que trois dossiers de confusion mentale, mais il convient de remarquer toutefois que les antiacides sont co-prescrits avec d'autres médicaments considérés comme suspects.

Les effets indésirables rapportés au cours des traitements par les sels d'aluminium seuls et concernant le système nerveux central sont :

- Un cas de syndrome pyramidal et extrapyramidal avec aluminémie élevée (100 µg/l), chez un patient de 65 ans, suspecté de la maladie de Parkinson et traité par Phosphalugel® depuis plusieurs années
- Un cas de coma avec alcalose métabolique, survenu au cours d'un traitement avec du Maalox® (6 à 12 sachets/j) chez une femme de 31 ans, héroïnomane sevrée, mais éthylique chronique.

c) Données de Cosmétovigilance

Différents produits cosmétiques contiennent de l'aluminium, le plus souvent sous forme de dérivés insolubles. Ce sont les antiperspirants qui présentent la teneur la plus élevée en sels et dérivés d'aluminium solubles. A ce jour, l'Afssaps n'a pas eu connaissance d'effets indésirables liés à la présence d'aluminium dans les cosmétiques.

Cependant, il faut savoir que le système de cosmétovigilance n'est pas mis en place au niveau réglementaire, et qu'il n'existe pas de déclaration obligatoire des effets indésirables liés à l'utilisation des cosmétiques.

8.3 Organes cibles et effets sanitaires chez l'Homme

8.3.1 Système nerveux central

8.3.1.1. Données animales

De nombreuses données expérimentales chez l'animal montrent que l'aluminium est neurotoxique (IPCS, 1997). Cependant, les mécanismes d'action de la neurotoxicité de l'aluminium ne sont pas clairement élucidés.

L'interprétation des résultats est limitée par le fait qu'aucune étude n'a examiné les divers paramètres neurologiques (biochimiques, comportementaux ou histopathologiques) dans un protocole comportant des groupes recevant des doses multiples. De plus, dans la plupart des études réalisées, peu d'informations sont disponibles sur le contenu réel en aluminium du régime alimentaire de base. Ne disposant pas de données toxicocinétiques dans les études réalisées, l'exposition réelle des animaux ne peut être appréciée, ce qui rend difficile la comparaison des valeurs de NOAEL (dose sans effet néfaste observé) et LOAEL (dose la plus faible sans effet néfaste observé) obtenues. Il faut également souligner que la biodisponibilité variable des différentes formes d'aluminium (cf. cinétique et métabolisme de l'aluminium) constitue un facteur de complication à l'utilisation de NOAEL ou de LOAEL.

8.3.1.1.1. Manifestations constatées

Des modifications de la performance dans divers tests neurocomportementaux, des changements histopathologiques, ainsi que des perturbations des processus biochimiques, ont pu être observés dans diverses situations expérimentales.

Modifications neurocomportementales

D'après les données de l'IPCS, l'existence de modifications neurocomportementales a été observée chez les animaux lors d'exposition à l'aluminium par voie orale et par des voies plus inhabituelles.

- Voies d'exposition inhabituelle

Chez le chat ou le lapin (juvénile ou adulte), il a été observé que l'injection intracérébrale de composés solubles d'aluminium entraînait un défaut de performance dans l'apprentissage et la mémoire (IPCS, 1997).

L'injection intracisternale de faibles doses d'aluminium métallique (administration unique ou répétée) chez le lapin conduit à une altération de la fonction motrice. Les animaux développent une myélopathie progressive et présentent, dans la région topographique, une dégénération des neurones moteurs spécifiques (IPCS, 1997).

Les conditions d'exposition très inhabituelles des animaux ayant conduit à l'observation de ces modifications neurocomportementales ne permettent pas d'extrapoler ces données à l'homme, soumis principalement à une exposition chronique à l'aluminium par voie orale.

- Voie orale

Les études chez la souris ou le rat adulte, ayant mis en évidence l'existence de modifications neurocomportementales, ont été réalisées après administration orale de sels d'aluminium, (chlorure, lactate, sulfate et hydroxyde d'aluminium) dans l'eau potable, la nourriture ou par gavage, sur des périodes variant entre 1 mois et 1 an. Les doses utilisées s'étendent de l'ordre du µg à plusieurs centaines de mg d'aluminium par jour. Les modifications neurocomportementales observées ont été les suivantes :

- une diminution de l'activité locomotrice,
- une diminution de la coordination motrice,
- un défaut d'apprentissage et une perte de mémoire, des réactions actives et passives à l'évitement conditionné,
- une sensibilité accrue au papillotement,
- une augmentation et une diminution de la sensibilité au sursaut.

La quasi-totalité des études ayant conduit à l'observation de modifications neurocomportementales après exposition orale à l'aluminium sont antérieures à l'IPCS (1997). Seule l'étude de Zheng et Liang (Zheng et Liang, 1998) a confirmé l'existence d'un défaut d'apprentissage, des réactions actives et passives à l'évitement conditionné ainsi qu'une perte de mémoire, chez les animaux traités. Il faut noter une fois de plus la difficulté d'interprétation des résultats de ces diverses études, réalisées avec des sels d'aluminium différents et à des doses extrêmement dispersées.

La présence de modifications neurocomportementales dans la descendance, suite à l'exposition par voie orale (gavage ou nourriture) d'animaux (rat et souris), pendant la période de gestation et/ou de lactation, ou après le sevrage, à divers sels d'aluminium, a également été signalée (IPCS, 1997). Dans certains cas, ces effets ont persisté jusqu'à l'âge adulte. Certains des effets les plus couramment observés comprennent :

- la diminution de la force de préhension,
- de la sensibilité à la température, de la sensibilité auditive au sursaut et de la réaction négative à la géotaxie,
- la diminution des niveaux d'activité et de la coordination locomotrice ainsi que du réflexe de redressement.

Les études réalisées sur l'animal en période de gestation, lactation ou après le sevrage, ayant mis en évidence l'existence de modifications neurocomportementales dans la descendance, sont antérieures à l'IPCS. Il faut cependant souligner que les méthodes d'investigation chez les animaux en gestation ou lactation ont considérablement évolué et que l'interprétation des résultats est soumise à la rigueur des protocoles opératoires.

Changements histopathologiques

- Voies d'exposition inhabituelle

Suite à l'injection intracisternale d'aluminium chez le lapin, la présence de dégénération neurofibrillaires a été observée (IPCS, 1997).

- Voie orale

L'existence de changements histopathologiques dans le cerveau a été signalée dans plusieurs études chez le rat, sur des périodes variant entre 21 jours et 1 an, après administration d'eau potable ou de nourriture, à laquelle ont été ajoutés des sels d'aluminium (AlCl₃, AlF₃ ou citrate d'Al), à des doses variables. Les observations suivantes ont été constatées :

- dans certains cas, une vacuolisation cytoplasmique, un gonflement des astrocytes, ainsi qu'une vacuolisation nucléaire des neurones et des inclusions dans le parenchyme du cerveau,
- dans d'autres études, une dégénérescence neuronale multifocale, des neurones anormaux et endommagés, ainsi qu'une diminution de la densité neuronale dans certaines régions du cerveau (cortex cérébral, région subcorticale, hippocampe et base du cerveau),
- une déformation, une vacuolisation des noyaux ainsi qu'une dégénérescence neurocellulaire dans l'hippocampe chez des rats, dégénérescence toutefois distincte de celle de la maladie d'Alzheimer (Somova, 1997).

Il a été postulé que les effets neuropathologiques observés dans certaines de ces études pouvaient résulter de la biodisponibilité accrue de l'aluminium administré sous forme de citrate et de fluorure (ATSDR, 1999).

Certaines de ces études ayant mis en évidence l'existence de modifications histopathologiques, antérieures à l'IPCS, ont été confortées par des travaux plus récents (Varner et al., 1998; Somova et al., 1997). Ces modifications, à type de dégénérescence, restent toutefois distinctes des lésions observées dans la maladie d'Alzheimer. De plus, la diversité des protocoles opératoires rend difficile la comparaison des résultats obtenus.

Une étude récente réalisée par Platt (Platt, 2001), dont le but était de caractériser de manière immunocytochimique la neurotoxicité de l'aluminium chez le rat, a mis en évidence une concentration de l'aluminium dans la substance blanche du *striatum* moyen et le corps calleux. L'administration intracérébroventriculaire d'aluminium (5,4 µg) a été réalisée quotidiennement sur 5 semaines chez des rats adultes mâles. Les résultats de cette étude montrent que la neurotoxicité de l'aluminium au niveau cérébral chez le rat affecte à la fois la réaction gliale et les projections cholinergiques, ce qui reste en accord avec les observations de défauts cognitifs engendrés par l'aluminium dans cette espèce.

Perturbation des processus biochimiques au niveau cérébral

Dans plusieurs études, réalisées chez la souris, le rat ou le singe adulte, à la suite de l'administration par voie orale, sur des périodes variant de 2 semaines à 1 an, de sels d'aluminium (AlCl₃, Al(SO₄)₃, lactate d'Al), l'existence de modifications biochimiques a été retrouvée dans le cerveau des animaux étudiés. Ces perturbations sont de type :

- modifications de la cascade des seconds messagers (IPCS, 1997 ; Hermenegildo et al., 1999),
- dommages oxydatifs manifestes (peroxydation des lipides) et effets sur les systèmes antioxydants (IPCS, 1997; Katyal et al., 1997; Abd El-Fattah et al., 1998; Sarin et al., 1998),
- modification de la teneur en lipides des membranes et des activités enzymatiques liées à ces dernières (IPCS, 1997 ; Sarin et al., 1998),
- effets sur les activités enzymatiques cholinergiques (IPCS, 1997; Kumar, 1998),
- diminution et phosphorylation accrue des protéines associées aux microtubules et des protéines neurofilamenteuses (IPCS, 1997),
- modification des teneurs en catécholamines (IPCS, 1997).

La perturbation des processus biochimiques du cerveau a également été mise en évidence, chez des souris et rats exposés à divers sels d'aluminium, pendant la gestation, la lactation ainsi qu'après le sevrage :

- modification dans la teneur en lipides ainsi que peroxydation accrue de ces derniers (Verstraeten et al., 1998),
- expression retardée d'une protéine neurofilamenteuse phosphorylée (IPCS, 1997),
- effets différentiels sur l'activité de la choline-acétylase dans diverses régions du cerveau (IPCS, 1997),
- diminution de la concentration de manganèse dans le cerveau (IPCS, 1997),
- modification des mécanismes de transduction de signal associés aux récepteurs du glutamate, la diminution de l'expression des protéines du mécanisme neuronal glutamate-oxyde nitrique-GMP cyclique (Llansola et al., 1999).

Les études antérieures à l'IPCS (antérieure à 1997), conduisant à l'observation de perturbations des processus biochimiques dans le cerveau d'animaux exposés par voie orale à divers sels d'aluminium, ont été confortées par de nombreux travaux plus récents. Il faut préciser que ces études sont à visée mécanistique, réalisées dans le but de mieux appréhender les mécanismes d'action impliqués dans la neurotoxicité potentielle de l'aluminium. Ainsi, la conduite des protocoles opératoires, bien différente de celle d'études toxicologiques classiques, constitue un facteur supplémentaire de difficulté d'interprétation des résultats.

8.3.1.1.2. Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action évoqués à l'origine de la neurotoxicité de l'aluminium, conduisant aux manifestations neurocomportementales, histopathologiques et biochimiques, précédemment décrites peuvent être de plusieurs natures :

Changements dans la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

Le transport de l'aluminium du sang vers le cerveau passe obligatoirement par la traversée de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Figure 12). L'administration intraveineuse ou intrapéritonéale de divers sels d'aluminium à des rats ou souris a conduit à l'augmentation de la perméabilité de la BHE au sucrose, à la thyroxine, au cortisol, à la prolactine, à l'hormone de croissance et à l'hormone lutéinisante. Certaines études indiquent que l'augmentation de la perméabilité peut être engendrée par des effets sélectifs sur certains systèmes de transport (Yokel, 2002).

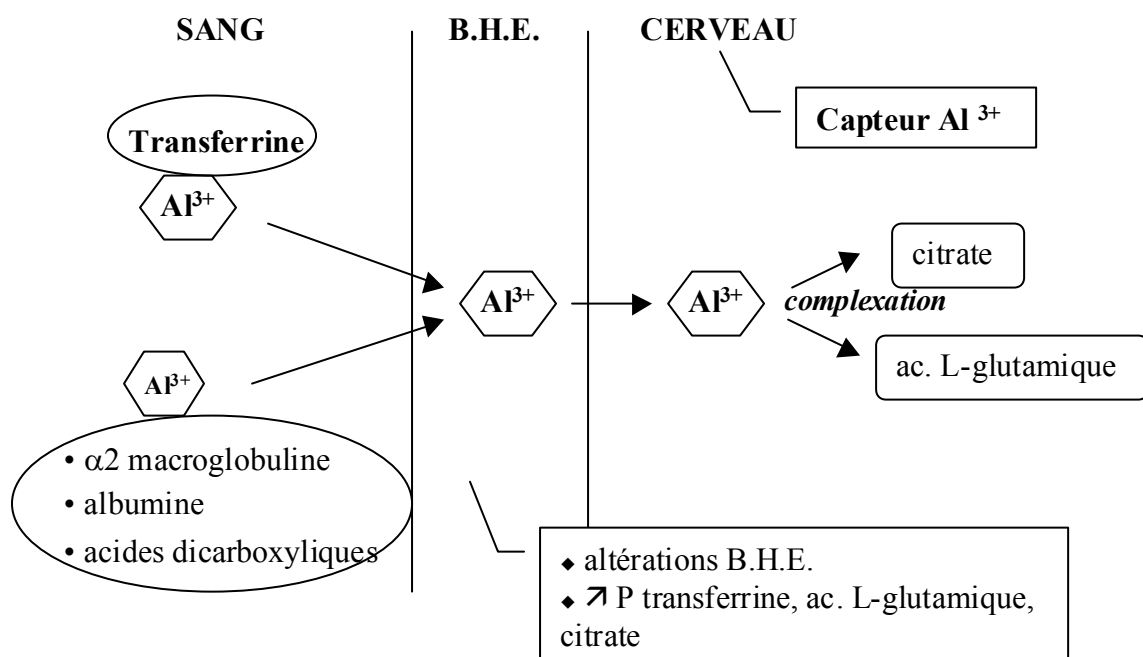


Figure 12 : Transport de l'aluminium du sang vers le cerveau

Une fois absorbé, l'aluminium sanguin est transporté en majeure partie par la transferrine (Roskans et Connors, 1990). Par la suite, interviennent l'alpha 2 macroglobuline, l'albumine et les acides dicarboxyliques (Deloncle et Guillard, 1991-1995). L'aluminium traverse ensuite la barrière hémato-encéphalique (B.H.E.) qu'il altère (Banks-Kastin, 1983-1985). Il augmente également la perméabilité membranaire à certaines protéines telles que la transferrine (PM=80 000), mais également à l'acide L-glutamique et au citrate. Après le passage au niveau cérébral, via des récepteurs transferrine (Roskans et Connors, 1990), l'aluminium se complexe au citrate (Hodgkins, 1992) ou à l'acide L-glutamique.

Il a été montré par l'équipe de Deloncle (Deloncle, 1995) que le complexe aluminium / L-glutamate altère la BHE ainsi que la membrane érythrocytaire. Au niveau cérébral, l'aluminium forme des complexes stables et rémanents avec, entre autre, l'acide L-glutamique et les citrates, en particulier au niveau du striatum, de l'hippocampe et du cortex. Les travaux de Deloncle (Deloncle, 1999) ont montré que, chez le jeune rat mature, l'intoxication chronique par le L-glutamate d'aluminium engendrait une diminution de la

concentration plasmatique en fer. L'accumulation de l'aluminium a été plus particulièrement retrouvée au niveau du striatum, au sein duquel la concentration en fer était diminuée, et dans l'hippocampe, où la production de TBARS était augmentée, traduisant l'existence d'une peroxydation lipidique au niveau cérébral. (Figure 13).

Les travaux de Nayak (Nayak, 2001) ont également montré qu'une administration intrapéritonéale d'aluminium, pendant 4 semaines chez des rats, conduisait à une accumulation de glutamate différentielle selon les régions cérébrales, ainsi qu'une altération des activités enzymatiques du système glutamate-GABA..

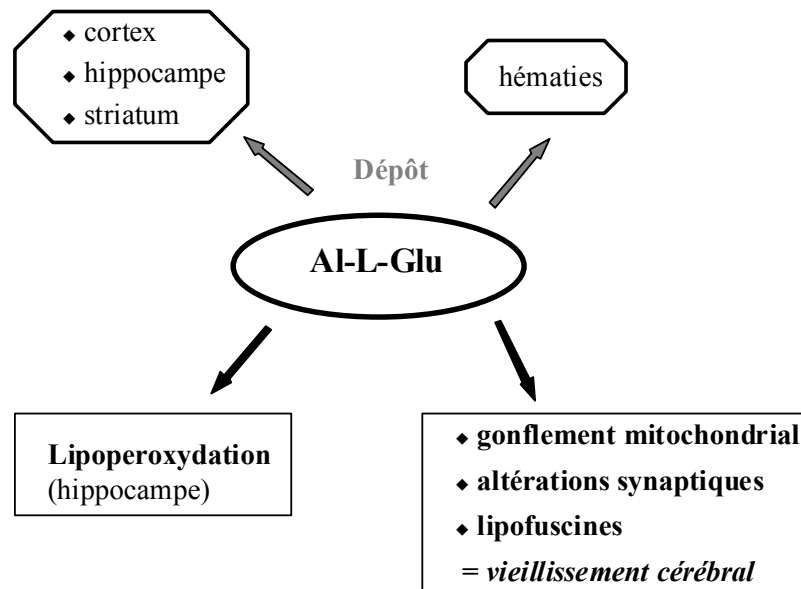


Figure 13 : Effets chez l'animal de l'intoxication chronique par le L-glutamate d'aluminium.

Le complexe aluminium/L-glutamate se dépose préférentiellement au niveau cérébral dans le cortex, l'hippocampe et le *striatum*. L'intoxication chronique à l'aluminium réalisée expérimentalement chez le rat, par administration sous-cutanée de L-glutamate d'aluminium, conduit, outre les troubles neurologiques observés, à une lipoperoxydation au niveau de l'hippocampe, un gonflement mitochondrial, des altérations synaptiques, des lipofuscines, caractéristiques d'un vieillissement cérébral.

Altérations du cytosquelette des neurones

Dans des situations d'exposition inhabituelle à l'aluminium (voie intrarachidienne, intracérébrale) chez certaines espèces (lapins, chats, cobayes), la présence d'agrégats de neurofilaments hyperphosphorylés a été observée. Ces agrégats peuvent résulter de la modification, par l'aluminium, de l'expression des gènes en protéines neurofilamenteuses ou de la traduction en protéines neurofilamenteuses (Johnson, 1992 – Jope, 1992).

Effet sur la neurotransmission cholinergique

Cette hypothèse est sous tendue par l'observation de modification des activités de la choline-acétylase et de l'acétylcholinestérase, de l'absorption de choline par les neurones, à la suite de l'administration d'aluminium à des rongeurs immatures et adultes (Clayton, 1992 – Bilkei-Gorzo, 1993 – Kumar, 1998).

Modification de la cascade de seconds messagers dans le cerveau

Une diminution des concentrations en inositol triphosphate et en AMP cyclique a été enregistrée chez des rats consommant de l'eau potable contenant de l'aluminium (Johnson, 1987 - 1992).

L'aluminium peut aussi influencer sur la signalisation et les processus dépendants du calcium en inhibant les canaux voltage-dépendants pour l'entrée du calcium dans les neurones et l'extrusion de ce dernier du cytosol neuronal par la Mg^{2+} -ATPase (Hermenegildo, 1999 – Llansola, 1999).

Contribution au stress oxydatif cérébral

Des travaux récents réalisés chez le rat (Tanino, 2000), montrent qu'après exposition à l'aluminium, on observe au niveau cérébral une augmentation significative du dialdéhyde malonique, marqueur de la peroxydation lipidique, ainsi qu'une réduction significative de l'activité catalytique de la phosphotyrosine phosphatase de bas poids moléculaire (connue pour perdre son activité au cours des stress oxydatifs). Ainsi, l'aluminium génère un stress oxydatif au niveau des tissus cérébraux, dans lesquels on retrouve un taux plus élevé de phospholipase C- δ_1 (PLC- δ_1), par rapport aux contrôles.

Cette notion de stress oxydatif, à l'origine d'une action agressive au niveau cérébral, est confortée par les travaux de Swain (Swain, 1998) réalisés sur des poulets, qui montrent que l'aluminium a un effet inhibiteur, *in vitro* et *in vivo*, sur les activités superoxyde dismutase et catalase des hémisphères cérébraux, pouvant ainsi altérer, dans certaines conditions, le métabolisme des radicaux libres.

Les études de Campbell (Campbell, 1999) mettent en évidence que la cible cérébrale, suite à une exposition orale à l'aluminium, semble préférentiellement être la cellule gliale aux dépens de la cellule neuronale. En effet, on observe une augmentation de la production de ROS (espèces oxydantes réactives), ainsi qu'une diminution de la forme réduite du glutathion (GSH) dans les cellules gliales, mais pas dans les neuroblastomes.

L'administration d'aluminium à des rongeurs peut donner lieu à la peroxydation accrue des lipides dans le cerveau (IPCS, 1997 ; Katal et al., 1997 ; Abd El-Fattah et al., 1998 ; Sarin et al., 1998). Cet effet semble se produire en raison de l'accélération de la peroxydation induite par le fer. En outre, l'aluminium peut inhiber les systèmes antioxydants et ainsi favoriser les mécanismes de peroxydation.

Modulation de l'expression des ARN messagers (ARNm) et de la synthèse protéique

Il a été observé que l'aluminium s'accumule au niveau du noyau des neurones (Crapper-McLahlan, 1980). Des études *in vitro* ont également montré que l'aluminium, lié à la chromatine, engendrait une dégénération neurofibrillaire (De Boni, 1980). Des expériences *in vivo* ont mis en évidence, qu'après administration intrapéritonéale de chlorure d'aluminium, la synthèse protéique au niveau cérébral était inhibée (Magour, 1981).

Les travaux de Tsunoda (Tsunoda, 1999) ont montré que l'aluminium pouvait altérer l'expression au niveau cérébral des ARNm codant pour certaines cytokines pro-inflammatoires, impliquées dans les mécanismes neurotoxiques. En effet, les expériences réalisées sur des souris mâles BALB/c, auxquelles était administré à volonté dans l'eau de boisson, pendant un mois, de l'aluminium/sulfate d'ammonium (0, 5, 25, 125 mg/l d'Al), ont mis en évidence une augmentation dose-dépendante significative de l'expression des ARNm codant pour le $TNF\alpha$ (Tumor Necrosis Factor alpha) dans le cerveau. En revanche, l'expression au niveau cérébral des ARNm des deux autres cytokines pro-inflammatoires étudiées, l'IL1 β (interleukine-1bêta) et l'IFN γ (interféron gamma), ne semble pas sensible à l'exposition. Cette augmentation des ARNm du $TNF\alpha$, chez les animaux traités par l'aluminium, peut refléter l'activation des cellules de la microglie, considérées comme source majeure de $TNF\alpha$ dans la région cérébrale. Malgré l'affirmation de l'auteur selon laquelle les doses d'aluminium administrées dans cette étude sont voisines de celles contenues naturellement dans l'eau de boisson, il convient de remarquer qu'il existe un facteur 100 à 1000 entre les chiffres publiés par Tsunoda et les données concernant les valeurs limites guides et les mesures effectuées par les DDASS dans le cadre de la surveillance des eaux de distribution en France

8.3.1.1.3. Situation particulière de la maladie d'Alzheimer

Voie d'exposition orale

L'administration d'aluminium par voie orale à des souris ou des rats n'a pas fourni de preuve significative d'effets neuropathologiques de type Alzheimer tels que dégénérescences neurofibrillaires (DNF) ou plaques séniles.

Voies d'exposition inhabituelle

L'administration d'aluminium par voies intrarachidienne, intracérébrale, ou sous-cutanée à certaines espèces (lapins, chats, cobayes, furets) peut donner lieu à une encéphalopathie progressive accompagnée d'importants effets pathologiques neurofibrillaires, tels que les agrégats neurofilamenteux (OMS, 1997; ATSDR, 1999).

Bien que ces derniers effets, causés par l'aluminium, aient des similitudes avec ceux observés dans la maladie d'Alzheimer, d'importantes différences ultrastructurelles et biochimiques sont encore inexplicables :

- les agrégats neurofilamenteux induits par l'aluminium sont composés de neurofilaments rectilignes de 10 nm, tandis que ceux dus à la maladie d'Alzheimer sont surtout composés de filaments hélicoïdaux jumelés (FHJ) de 20 à 24 nm. A plus petite échelle, les protofilaments des DNF chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont plus gros que ceux des agrégats neurofilamenteux induits par l'aluminium (3,2 comparativement à 2,0 nm).
- la coloration des DNF de type Alzheimer diffère de celle des agrégats neurofilamenteux chez les animaux de laboratoire (fluorescence avec la thioflavine S et biréfringence avec le rouge Congo).
- Dans les DNF de type Alzheimer, les peptides ne sont pas les mêmes que dans les agrégats neurofilamenteux induits par l'aluminium (tau hyperphosphorylé par opposition à des triplets de protéines neurofilamenteuses), et l'immunoréactivité est différente (anticorps anti-tau et anti-ubiquitine par opposition aux anticorps anti-protéines neurofilamenteuses) (Wisniewski et Wen, 1992).
- Toutefois, dans une récente étude de Huang *et al.* (Huang, 1997), des agrégats neurofilamenteux induits par l'aluminium ont réagi avec divers anticorps monoclonaux qui reconnaissent les formes phosphorylées et non phosphorylées de tau.
- Shin *et al.* (Shin, 1995) ont mentionné que l'aluminium pouvait lier, agréger et stabiliser les tau *in vitro* et *in vivo*. Bien que les plaques séniles ne caractérisent pas l'encéphalopathie induite par l'aluminium chez les animaux, l'immunoréactivité à la protéine β -amyloïde ($A\beta$) et à sa molécule mère, la protéine amyloïde précurseur (APP), a été observée dans les neurones des lapins et des rats auxquels l'on avait administré de l'aluminium (Shigematsu et McGeer, 1992; Huang *et al.*, 1997).

Hypothèses mécanistiques invoquées

La protéine β -amyloïde ($A\beta$) constitue une composante importante des plaques séniles qui caractérisent la maladie d'Alzheimer. Il a été signalé que l'aluminium pouvait interagir avec cette protéine à la fois *in vivo* et *in vitro*.

In vitro, les études de Mantyh ont mis en évidence que l'aluminium facilitait l'agrégation des $A\beta$ humaines en plaques insolubles (Mantyh *et al.*, 1993). Toutefois, cette agrégation est également facilitée par d'autres ions métalliques. Les travaux de Bush *et al.* (Bush, 1994) ont constaté que, dans des conditions équimolaires, une proportion beaucoup plus grande de peptides synthétiques humains $A_{\beta 1-40}$ était agrégée en présence de zinc comparativement à l'aluminium.

D'autres études *in vitro* ont montré que l'aluminium pouvait jouer un rôle dans la maladie d'Alzheimer en induisant des changements conformationnels du peptide synthétique amyloïde β_{1-40} (Arispe *et al.*, 1993; Exley *et al.*, 1993, Ramesh 1999), dérivé de la protéine précurseur amyloïde (APP) dont les mutations sont retrouvées dans de nombreuses formes familiales de la maladie d'Alzheimer. La perte d'hélicité α observée *in vitro*, au profit d'une

structure en feuillets β favorise les propriétés d'agrégation du peptide β_{1-40} et la formation de fibrilles, caractéristiques de la pathologie de la maladie d'Alzheimer. Les travaux réalisés ont également mis en évidence que les complexes acides aminés/aluminium, tels que acide aspartique ou glutamique/Al, sont plus efficaces dans l'induction des changements conformationnels du peptide β_{1-40} que l'aluminium Al^{3+} libre, soulignant une fois de plus le rôle de la spéciation dans la toxicité de l'aluminium.

En outre, en utilisant le peptide A_{25-35} , Exley *et al.* (Exley, 1995) ont constaté qu'en présence de glucose, les concentrations physiologiques d'aluminium augmentaient l'agrégation des fibrilles d' $\text{A}\beta$ en structures semblables aux FHJ dans les DNF.

Il existe donc des données en faveur de l'interaction de l'aluminium avec les différents éléments du système nerveux central qui sont en jeu dans le développement d'une maladie d'Alzheimer. Cependant, ces éléments sont à eux seuls insuffisants pour considérer qu'il existe une association *in vivo* entre aluminium et maladie d'Alzheimer.

8.3.1.1.4. Conclusions sur les données animales

Il apparaît très difficile de dégager des données toxicologiques de référence à partir des études expérimentales réalisées sur la neurotoxicité de l'aluminium. Ces études, ne répondant pas aux critères réglementaires exigibles en matière d'investigation toxicologique, l'extrapolation à l'homme des résultats observés est hasardeuse. De plus, la singularité de certaines voies d'exposition (intrarachidienne ou intracérébrale) complique l'interprétation des données animales. Enfin, la majorité des études animales sont surtout réalisées à des fins mécanistiques et n'ont pas eu pour but de déterminer des paramètres toxicologiques de l'aluminium sur le système nerveux central.

Un nombre important de faits expérimentaux indique que l'aluminium est neurotoxique chez l'animal, bien qu'il existe des différences considérables entre les espèces. Chez les espèces sensibles, les effets toxiques consécutifs à l'administration dépendent majoritairement de la voie d'exposition. Différents sels d'aluminium conduisent à la survenue de ces effets.

En effet, après administration orale, la neurotoxicité de l'aluminium se manifeste essentiellement par des modifications neurocomportementales, ainsi que des changements histopathologiques et biochimiques, en l'absence d'encéphalopathie ou de lésion du tissu cérébral.

La modification de la performance des animaux traités réside principalement en une diminution de l'activité et de la coordination motrices, une altération des sensibilités et un défaut d'apprentissage. Les changements histopathologiques se manifestent par des phénomènes de vacuolisation cytoplasmique et/ou nucléaire, de dégénérescence neuronale, dans certaines régions du cerveau tels que le cortex cérébral, l'hippocampe ou la base du cerveau. Les modifications biochimiques, suite à l'administration orale d'aluminium, concernent entre autres la cascade des seconds messagers, la peroxydation des lipides ou les activités enzymatiques cholinergiques.

Seules les voies d'exposition inhabituelle (intrarachidienne, intracérébrale), ou bien l'administration parentérale, conduisent chez l'animal, à une encéphalopathie progressive, associée, au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral et de certaines parties de l'hippocampe, à la présence de dégénérescences neurofibrillaires. Ces lésions de dégénérescence neurofibrillaires, sont toutefois morphologiquement et biochimiquement distinctes de celles que l'on observe dans la maladie d'Alzheimer.

La neurotoxicité de l'aluminium semble résulter de la conjonction de plusieurs mécanismes, incluant les changements dans la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, l'altération du cytosquelette des neurones, l'effet sur la neurotransmission cholinergique, la modification de la cascade des seconds messagers dans le cerveau, la contribution au stress oxydatif cérébral, ainsi que la modulation de l'expression des ARNm et de la synthèse protéique. Enfin, en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, il a été évoqué un rôle potentiel de l'aluminium sur la conformation de la substance amyloïde.

8.3.1.2. Observations humaines

Bien que la neurotoxicité de l'aluminium semble résulter de la conjonction de plusieurs mécanismes encore mal connus, il a été démontré que son accumulation dans l'organisme humain et notamment dans la substance grise cérébrale peut générer des effets neurologiques. Cette neurotoxicité a clairement été identifiée dans des circonstances d'exposition qui permettaient l'accumulation de fortes quantités d'aluminium ou le contact direct avec le liquide céphalo rachidien : patients insuffisants rénaux dialysés, dont les apports par la dialyse atteignent la circulation sanguine sans avoir à passer la barrière digestive; chirurgie reconstructrice oto-neurologique. Le type d'effet observé est alors une encéphalopathie.

Des atteintes moins délétères des fonctions neurologiques centrales à type de troubles psychomoteurs, ont été étudiées dans de rares études chez des patients dialysés. Des effets attribués à l'aluminium contenu dans des solutés d'alimentation parentérale ont également été décrits lors d'une étude randomisée chez le nouveau-né. L'exploration d'atteintes des fonctions psychomotrices fait l'objet de plus nombreuses publications chez les professionnels de l'aluminium, sujets sains, qui en outre de leur exposition alimentaire de base sont soumis par voie respiratoire aux concentrations atmosphériques d'aluminium des ateliers. Ces études semblent à présent assez consistantes pour considérer que des expositions chroniques à l'aluminium par voie respiratoire sont susceptible d'engendrer des effets sur les fonctions neurologiques centrales. Par ingestion, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'argumenter ce type d'effet.

Enfin, des études épidémiologiques se sont intéressées à l'aluminium en tant que potentiel facteur de risque de maladies neurodégénératives, et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer. L'examen de l'ensemble des données bibliographiques disponibles chez l'homme ne permet toujours pas à ce jour de retenir la maladie d'Alzheimer comme effet de l'exposition à l'aluminium.

8.3.1.2.1 : Encéphalopathie

Le premier cas d'encéphalopathie dite à l'aluminium rapporté historiquement dans la littérature (*Spofforth 1921*) concernait un métallurgiste qui trempait des pièces métalliques chauffées au rouge dans un bain d'acide nitrique en utilisant un support en aluminium. Par la suite, plusieurs cas isolés d'encéphalopathie, survenus dans différentes situations de fortes expositions à l'aluminium, notamment par voie respiratoire en milieu professionnel et iatrogènes au décours d'interventions thérapeutiques avec certains matériaux ou produits de santé comportant de l'aluminium (implants chirurgicaux, irrigations intravésicales) ont fait l'objet de publications cliniques. Le rôle propre de l'aluminium dans la plupart de ces cas rapportés n'a pas été démontré. Il en va différemment en revanche, de l'encéphalopathie à l'aluminium, initialement dénommée « démence des dialysés », dont les premiers cas ont été décrits dans la littérature au début des années 70 (*Alfrey 1972*) chez des malades insuffisants rénaux traités par dialyse. Cette encéphalopathie a fait l'objet d'explorations épidémiologiques qui ont permis d'établir le lien avec les apports en aluminium contenus dans l'eau du dialysat, reçus par voie parentérale, combinés à l'apport oral d'hydroxyde d'aluminium prescrits pour contrôler l'hyperphosphatémie.

a) Description des effets

L'encéphalopathie qui est décrite en rapport avec l'aluminium ne présente pas de caractéristiques cliniques spécifiques qui la distingue d'autres encéphalopathies induites par d'autres toxiques.

Le syndrome décrit chez les sujets dialysés atteints associe dans une première phase des troubles du langage avec une lenteur de l'élocution, une dysnomie et dyspraxie et des

anomalies à l'électroencéphalogramme (EEG). Puis apparaissent des trémulations, des myoclonies, une dyspraxie des mouvements de type cérébelleux, des troubles de la mémoire, des difficultés dans la concentration, des troubles psychiatriques (troubles de la personnalité, dépression, troubles paranoïdes, hallucinations) et des troubles de la conscience pouvant conduire au décès.

La description des symptômes est assez semblable à celle des cas de la population professionnelle.

Chez les professionnels de l'aluminium, les signes non spécifiques sont décrits sous la forme d'une détérioration intellectuelle, de troubles de l'humeur, d'altérations de la dextérité, et de la coordination et de l'équilibre.

b) Dose-effet / dose-réponse / niveau seuil d'exposition

Chez les dialysés, l'encéphalopathie liée à l'aluminium semble pouvoir résulter :

- d'une part d'une accumulation d'aluminium au cours du temps, du fait des apports chroniques d'aluminium par voie parentérale et orale. Il existe alors une relation dose-réponse entre la dose cumulée d'aluminium reçue par l'organisme et l'incidence de l'encéphalopathie. Ainsi, dans l'étude de Schreeder (1983), l'incidence passe de 0,5% pour une dose cumulée inférieure à 4 g d'aluminium à 10% pour une dose cumulée de 4 à 12 g puis à 18,6% pour une dose cumulée supérieure à 12 g. Par ailleurs, quelques études font état d'apports cumulés habituels de l'ordre de 1 à 2 g par la dialyse, sans survenue d'encéphalopathie. Il pourrait donc exister un seuil d'exposition pour lequel le risque d'encéphalopathie est négligeable. Ce seuil se situerait autour d'une dose cumulée de 3-4 grammes d'aluminium par voie parentérale, avec cependant des variations liées à des susceptibilités individuelles. Lorsque les publications font état de concentrations plasmatiques chez les sujets avec encéphalopathie, les niveaux rencontrés sont supérieurs à 100-200 µg/L (concentrations plasmatiques chez le sujet sain < 10 µg/l ; elles atteignent fréquemment 30-40 µg/l chez le sujet dialysé sans encéphalopathie).
- d'autre part une exposition de plus faible durée à de fortes quantités d'aluminium. En effet, à dose cumulée égale, le risque de décès par encéphalopathie est d'autant plus élevé que la concentration d'aluminium dans l'eau du dialysat est élevée. Les niveaux plasmatiques sont dans ce cas le plus souvent supérieurs à 500 µg/l.

Chez les professionnels de l'aluminium, les encéphalopathies rapportées relèvent d'études de cas et non d'études épidémiologiques dans lesquelles une relation dose-réponse et la prise en compte de co-expositions auraient pu être étudiées. La responsabilité de l'exposition à l'aluminium est toujours douteuse, parce que non seulement les manifestations observées n'ont aucun caractère spécifique, mais l'évolution de l'atteinte neurologique centrale est indépendante de l'exposition au métal et pour tous les sujets, il existe d'autres explications possibles de la maladie, telles que l'exposition à d'autres neurotoxiques. Les concentrations sanguines et urinaires n'ont été mesurées que dans un cas et étaient normales. Dans les trois cas où elle a été évaluée, la concentration osseuse n'était pas non plus élevée (*Longstreth et al, 1985*). La concentration intracérébrale d'aluminium a été mesurée chez trois de ces malades atteints d'encéphalopathie, après leur décès ; elle était élevée dans le tissu frais de deux d'entre eux (respectivement 5 µg/g [*McLaughlin et al, 1962*] et 0,55 à 0,98 µg/g).

Les encéphalopathies signalées à la suite d'irrigations intravésicales de fortes quantités d'aluminium (solutions d'alun de potassium et chez des malades souvent insuffisants rénaux), ou de l'utilisation de ciments chirurgicaux contenant de l'aluminium lors de reconstructions osseuses mettant le biomatériau en contact direct avec le liquide céphalo-rachidien concernent également quelques cas cliniques. Ces derniers sont à rapprocher d'un cas d'encéphalopathie avec une concentration élevée d'aluminium dans le liquide céphalo-

rachidien, imputable à un corps étranger contenant de l'aluminium, implanté dans la colonne vertébrale. L'attribution à l'aluminium des encéphalopathies observées lors d'irrigations intravésicales reste questionnable ; en effet, certains auteurs ont suggéré que le déclenchement de l'encéphalopathie pouvait résulter de troubles électrolytiques indépendants de la présence d'aluminium. Des accidents semblables à type d'encéphalopathie subaiguë ont été rapportés après des irrigations rénales avec des solutions aqueuses de glyco-colle. Les parts respectives des produits actifs (alun ou glyco-colle) et des troubles hydroélectrolytiques induits par les irrigations répétées des voies urinaires sont difficilement évaluables dans la plupart des cas publiés.

c) Au total

Bien que les mécanismes moléculaires cytotoxiques concourant à la neurotoxicité de l'aluminium soient encore mal connus, le rôle de l'aluminium dans le risque d'encéphalopathie chez les sujets dialysés est établi. Aucun cas cependant n'a été décrit en population générale avec comme mode d'exposition la voie alimentaire.

Par ailleurs, la responsabilité de l'exposition à l'aluminium dans les cas isolés d'encéphalopathie décrits chez des sujets exposés professionnellement est toujours douteuse, en raison essentiellement des co-expositions à d'autres neurotoxiques. Les données disponibles ne nous permettent pas de comparer dans les différentes populations les doses d'aluminium reçues par les sujets ayant souffert d'encéphalopathie.

L'encéphalopathie peut être consécutive à une exposition aiguë ou chronique à de très fortes quantités d'aluminium. Si l'on considère les niveaux d'exposition cumulée habituellement décrits dans la littérature pour des sujets dialysés, sans survenue d'encéphalopathie (1-2 g) et l'étude des CDC qui montre un excès de risque d'encéphalopathie au dessus d'une exposition cumulée de 4 g par voie parentérale, on pourrait considérer que le niveau de seuil « sans effet » se situe entre 3 et 4 g d'aluminium apporté par voie parentérale.

Afin de comparer les apports d'Al obtenus par dialyse aux apports alimentaires, certaines hypothèses ont été effectuées : a) l'aluminium apporté par voie orale est susceptible d'engendrer les mêmes effets que l'aluminium par voie parentérale, b) le cumul de l'exposition est identique chez un sujet sain ingérant de l'aluminium à celui d'un sujet insuffisant rénal recevant l'aluminium par voie parentérale ; on sait que cette hypothèse est inexacte car l'élimination d'Al chez l'insuffisant rénal est évidemment inférieure au sujet sain, mais elle permet d'estimer une valeur minimale d'exposition ; enfin c) le coefficient d'absorption par voie orale de l'aluminium est de 1%. Ainsi, l'apport de 3 à 4 g d'aluminium par voie parentérale correspondrait à l'apport par voie orale de 300 à 400 g d'aluminium au minimum.

Ces niveaux d'exposition sont peu compatibles avec des circonstances d'exposition habituelle de la population en dehors de traitements médicamenteux. Il convient de signaler que la réglementation issue de la pharmacopée européenne a réduit le niveau guide d'aluminium dans l'eau déminéralisée pour dilution des bains de dialyse. Celui-ci est passé de 30 µg/L à 10 µg/L en 1992 (2^{ème} édition Pharmacopée européenne). De plus, les patients dialysés sont de mieux en mieux contrôlés. Même s'il n'existe pas de valeur guide établie pour les teneurs biologiques en aluminium, il est couramment conseillé que les concentrations sériques ne dépassent pas 40 à 50 µg/L (les concentrations considérées comme normales chez un sujet sain étant rappelons-le inférieures à 10 µg/L). Si les concentrations deviennent plus importantes, les patients sont traités par déféroxamine DFO, qui mobilise l'aluminium accumulé dans les tissus et permet l'élimination de cet aluminium circulant par la dialyse. Ces dispositions semblent aux spécialistes suffisantes pour prévenir la survenue d'encéphalopathie aluminique qui n'est plus décrite à l'heure actuelle que dans de rares cas de contamination de l'eau du dialysat.

8.3.1.2.2 Troubles des fonctions psychomotrices

Des perturbations de certaines fonctions psychomotrices ont été évoquées dans des sous groupes particuliers de la population, chez les sujets insuffisants rénaux dialysés dès la fin des années 70, chez les professionnels de l'industrie de l'aluminium exposés par voie respiratoire. Certains de ces effets ont été rapportés dans la population générale, mais pour des expositions particulières (nutrition parentérale chez des prématurés ; exposition hydrique massive accidentelle).

a) Description des effets

Ces perturbations correspondent à des signes non spécifiques appréhendés par des tests variés : examen neurologique, tests neurophysiologiques (EEG, potentiels évoqués), tests neuropsychologiques, symptômes et humeurs rapportés, voire même l'état dépressif. Les fonctions cognitives ont parfois été mesurées à l'aide d'une batterie de tests explorant l'intelligence, l'orientation, l'attention, le langage, la mémoire visuelle et verbale, les fonctions « frontales ».

Chez les dialysés, des effets neurologiques moins délétères que l'encéphalopathie ont été étudiés révélant des perturbations dans certains tests des fonctions psychomotrices (mesurées notamment par le « digit symbol test » : l'attention, la coordination motrice, certaines dimensions de la mémoire immédiate ; des tests visuels).

Chez les professionnels, les études mettent souvent en évidence des effets de type fatigue et irritabilité. D'autres atteintes fréquemment rapportées concernent la motricité, l'organisation visuo-spatiale et la mémoire. Les anomalies EEG rencontrées (une augmentation de l'activité lente (delta et thêta) et une diminution de l'activité alpha dans la région frontale) n'apparaissent pas très importantes ni spécifiques et l'on ne sait pas si elles sont réversibles. Toutefois, il faut rappeler que l'augmentation de l'activité lente, maximale dans la région frontale est une anomalie constante dans l'encéphalopathie des dialysés.

En population générale, on ne retrouve pas d'études révélant des effets similaires à l'exception d'une série de publications concernant une contamination accidentelle en 1988 d'un réseau d'eau en Cornouailles à Camelford (Goding 1991, McMillan 1993, Altmann 1999). Suite au déversement accidentel de sulfate d'aluminium, des concentrations extrêmement élevées d'aluminium (plus de 650 mg/L pour des valeurs normales inférieures à 0,2 mg/L), mais également de cuivre et de plomb ont été mesurées dans le réseau d'eau approvisionnant 20 000 personnes. Aucun effet neurologique majeur n'a été décrit suite à cet événement, cependant des troubles de la concentration et de la mémoire ont été signalés par quelques dizaines de personnes exposées . Plusieurs publications ont porté sur l'accident, mais il s'agit davantage de descriptions de cas que d'analyse épidémiologique. L'année suivant l'accident, aucun effet lié à l'exposition n'a été démontré sur le développement des capacités intellectuelles d'un groupe d'enfants scolarisés dans cette zone (McMillan 1993). L'analyse de données neuropsychologiques d'une dizaine de sujets adultes (processus informatifs et mémoire) s'étant plaints d'effets aigus après la contamination ne peut apporter d'éléments objectifs en l'absence de groupe contrôle (McMillan 1993), tout comme l'étude mise en place trois ans après l'accident par sur un groupe de 55 sujets sélectionnés à partir de leurs plaintes persistantes (Altmann 1999). Cependant, face à l'observation chez 42 de ces 55 sujets de performances plus faibles qu'attendues aux tests psychomoteurs, les auteurs concluent à l'existence de perturbations objectives des fonctions cérébrales des sujets trois ans après l'accident. Ces perturbations ne préjugeant pas du devenir des fonctions cérébrales à plus long terme.

Au total, aucun effet majeur neurologique n'a été décrit après cet accident. En l'absence d'un suivi systématique au sein de cette population ayant eu une exposition aiguë, rien ne vient corroborer l'hypothèse d'un effet modéré sur le fonctionnement neurologique ou cognitif de ces sujets.

Chez des nouveau-nés prématurés ayant une nutrition parentérale prolongée, un essai randomisé réalisé en 1997 a mis en évidence une baisse de score du développement mental (index de Bayley) à l'âge de 18 mois. Cette étude soulève la question des conséquences sur le développement neurologique de forts apports en aluminium par voie parentérale chez des nouveau-nés. Cependant, la valeur prédictive de l'indice utilisé à l'âge de 18 mois sur le devenir intellectuel à plus long terme n'est pas connue, ce qui rend difficile l'évaluation au final du risque lié à une telle exposition.

b) Dose-effet / dose-réponse / niveau seuil d'exposition

L'exposition a été quantifiée, le plus souvent au moyen d'indicateurs biologiques d'exposition à l'aluminium.

Chez les sujets dialysés, les perturbations des fonctions psychomotrices ne sont pas constantes selon les études et ne sont pas systématiquement liées aux apports en aluminium et aux teneurs plasmatiques. Ainsi, dans une étude (Altman 1989), des temps de réponse plus longs aux tests ont été observés chez les dialysés que chez les personnes non dialysées, mais sans que cette réponse soit corrélée à l'apport en aluminium. Cependant, pour l'épreuve des potentiels évoqués visuels stimulés par flash, le temps de réponse était augmenté et corrélé à l'apport en aluminium.

Ce type d'étude chez les dialysés est souvent peu robuste, difficile d'interprétation et l'imputabilité de l'aluminium n'est pas à ce jour clairement établie. Les différences entre dialysés et témoins peuvent être une conséquence d'une pathologie chronique lourde sans aucune relation avec une exposition à l'aluminium.

Cependant, suite à l'étude d'Altman indiquant la perturbation de certaines fonctions psychomotrices, la concentration sérique de 50-60 µg/l a souvent été citée par diverses publications comme valeur seuil à partir de laquelle des effets neurologiques pouvaient être observés chez les sujets dialysés.

En milieu professionnel, toutes les études sauf deux, rapportent des déficits dans les scores des tests neuropsychologiques en relation avec l'exposition à l'aluminium. On note cependant que les tests verbaux semblent peu sensibles à l'exposition.

Certaines études qui concluent à des déficits plus importants chez les professionnels exposés à l'aluminium ont également pris en compte l'exposition à d'autres neurotoxiques retrouvés dans l'environnement du poste de travail.

L'étude de Rifat (1990) qui utilise trois tests cognitifs différents, montre une relation entre un mauvais score au test et le nombre d'années d'exposition (risque relatif de 2,6 pour au moins un mauvais score ; exposition cumulée estimée à 375 mg d'Al alvéolaire par an).

Certaines études ont mis en évidence une corrélation entre la fréquence des mauvais scores aux tests ou leur intensité et les teneurs urinaires et plasmatiques en aluminium. Riihimäki (2000) a proposé un seuil d'effet à des concentrations de 4-6 µmol/l (108-162 µg/l) dans les urines et 0,25-0,35 µmol/l (7-9 µg/l) dans le sérum, tout en soulignant l'incertitude de ces valeurs au vu du faible échantillon de l'étude et des limites des méthodes d'estimation.

Chez des nouveau-nés prématurés ayant une nutrition parentérale prolongée (supérieure à 10 jours), une relation dose-effet a été mise en évidence après prise en compte de nombreux facteurs de confusion. L'étude a été réalisée auprès de deux groupes d'enfants, l'un ayant reçu des solutés riches en Al (19 µg/kg x j) et l'autre des solutés peu concentrés (3 µg/kg x j). Une diminution moyenne d'un point du score est observé par jour d'alimentation parentérale (soluté apportant en moyenne 45 µg d'aluminium /kg par jour).

c) Au total

Si l'imputabilité de l'aluminium vis à vis de perturbations des fonctions neurologiques reste difficile à mettre en évidence en population générale et chez les sujets dialysés, le niveau de preuve chez les professionnels semble en revanche important.

Chez les professionnels, les facteurs de confusion potentiels (âge, niveau socioculturel, consommation d'alcool) ont été pris en compte dans les comparaisons dans la plupart des études, ainsi que les expositions professionnelles à d'autres neurotoxiques. En outre, les déficits observés en relation avec l'exposition à l'aluminium l'ont été dans différentes circonstances professionnelles d'exposition (soudage, fonderie, fabrication de poudre,...) dans lesquelles les co-expositions diffèrent

L'examen des seules données publiées n'est pas suffisant pour dégager une relation exposition-effet robuste, compte tenu notamment des différences dans les tests utilisés, les moments de prélèvement sanguins et urinaires, et les variables d'ajustement considérées. Une valeur du seuil dans les urines a été proposée dans une étude ; elle correspond à celle retenue actuellement comme valeur limite recommandée en Finlande (160 µg/L). En Allemagne, cette valeur recommandée est de 200 µg/L. Le seuil proposé dans les urines nécessite d'être confirmé et affiné. Il correspond à un niveau de concentration urinaire environ dix fois supérieur à celui généralement observé en population générale.

En population générale, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de relier ces troubles des fonctions psychomotrices avec une exposition à l'aluminium par voie alimentaire seule. Chez les nouveau-nés prématurés, une étude a mis en évidence une relation dose-effet entre l'aluminium apporté par alimentation parentérale et le score de développement mental.

8.3.1.2.3 Maladie d'Alzheimer

Contrairement à l'ensemble des autres effets potentiels de l'aluminium qui ont tous été mis en évidence ou explorés dans des populations particulièrement et fortement exposées à l'aluminium, le rôle potentiel de l'aluminium dans la survenue de maladies dégénératives du système nerveux central et en particulier la maladie d'Alzheimer, a été exploré presque exclusivement en population générale et via une source d'exposition considérée comme mineure par rapport aux autres apports alimentaires : l'eau de distribution.

Description de la maladie

La maladie d'Alzheimer (MA), démence dégénérative, se caractérise au niveau cérébral par une perte neuronale et la formation de deux lésions cérébrales mises en évidence par l'examen microscopique et décrites pour la première fois en 1907 par Aloïs Alzheimer : la plaque sénile (PS) et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Comme toutes démences, elle est le stade ultime d'une détérioration cognitive entraînant une perte d'autonomie dans les activités de la vie de tous les jours, dont la vitesse varie considérablement d'un individu à l'autre.

La maladie d'Alzheimer en France représente environ 70% des démences chez le sujet âgé. Cette pathologie a une prévalence de 1% entre 65 et 69 ans et dépasse les 15% au delà de 85 ans.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer, effectué du vivant de la personne, exige généralement un ensemble d'examens (examens neurologiques, neuropsychologiques, neurophysiologiques, radiologiques, questionnaires standardisés, différentes échelles ou tests). Toutefois, le diagnostic de certitude de cette maladie repose sur les données de l'examen histologique du cerveau et ne peut donc être réalisé qu'après le décès du sujet.

Historique

Le rôle potentiel de l'aluminium a été évoqué dans les années 70 et 80 avec l'observation d'aluminosilicates dans des amas neurofibrillaires et les noyaux de plaques séniles chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (*Crapper, 1976*). Des études ultérieures semblent confirmer la présence d'aluminium dans des plaques neurales et par conséquent, un possible rôle étiologique de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer. Cependant,

l'association entre la maladie d'Alzheimer et le contenu cérébral en aluminium reste controversée.

A partir des années 80, les premières études écologiques s'intéressent à l'aluminium comme facteur de risque des maladies neurologiques dégénératives : sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson et surtout la maladie d'Alzheimer. L'étude norvégienne de Flaten (*Flaten 1989*), qui montre une corrélation positive entre démence et taux d'aluminium dans l'eau de distribution, lance le débat sur le rôle de l'aluminium environnemental dans la survenue des démences.

La plupart des études qui suivront, testeront essentiellement le lien entre aluminium et maladie d'Alzheimer à travers l'exposition hydrique, en négligeant les autres sources d'exposition, alors même qu'il est notoire que l'eau représente moins d'un dixième de l'apport journalier alimentaire en aluminium. Cet apport est quantitativement négligeable lorsqu'il existe par ailleurs une consommation régulière de pansements gastriques ou d'antiacides contenant de l'aluminium. Cet apparent paradoxe semble essentiellement expliqué par des critères de faisabilité des études et par la plus grande facilité d'obtention des données de concentration d'aluminium dans l'eau que dans l'aliment.

Aluminium dans l'eau et maladie d'Alzheimer

Une quinzaine d'études épidémiologiques, ont été réalisées dans des populations de Norvège, de l'Ontario, du Québec, de l'Angleterre, de la Suisse et du sud de la France. Elles ont analysé l'existence d'une association entre l'exposition à l'aluminium contenu dans l'eau potable et la maladie d'Alzheimer avec des méthodes différentes (études écologiques, cas-témoins, transversales de type exposés-non exposés, cohorte), et des choix différents dans les populations ciblées, les mesures d'exposition, d'effet et dans les stratégies d'analyse statistique ne permettant pas toujours une mise en perspective des résultats observés dans les différentes études.

Certaines de ces études concluent en faveur d'une relation entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer, d'autres pas. Aucun sous-groupe à risque n'a été repéré. Toutes les études ont des méthodologies critiquables. Cependant, les travaux des 3 études les plus récentes, qui observent des associations positives entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer (*Mc Lachlan 1996, Rondeau 2000, Gauthier 2000*), sont bien mieux menés et analysés que ceux qui les ont précédés. Il existe une bonne concordance entre les résultats des études française (*Rondeau 2000*) et canadienne de *Mc Lachlan (Mc Lachlan 1996)* : le risque n'est pas détecté en dessous de 100 µg/L et un risque relatif d'environ 2 (respectivement 1,5 à 2,6 et 2,2) est estimé pour les concentrations supérieures à 100 µg/L. Mais cette limite, choisie arbitrairement, ne correspond pas à un niveau de toxicité connu et n'a pas été utilisé dans les études les plus anciennes. Par ailleurs, les auteurs ne mettent pas en évidence de gradient de risque avec la dose, qui aurait pu être un argument en faveur du rôle de l'aluminium. Il est vrai que peu d'analyses permettent vraiment d'examiner l'augmentation du risque avec la dose compte tenu du faible nombre de zones avec des concentrations hydriques élevées incluses dans ces études et une variation des concentrations hydriques entre zones souvent peu importante. La troisième étude positive (*Gauthier 2000*) est la seule qui s'intéresse à différentes formes d'aluminium et l'augmentation du risque qui y est décrite porte sur la forme monomérique d'Al et non pas sur l'aluminium total. Le risque décrit dans cette étude est du même ordre de grandeur que dans les deux autres études positives cités ci-dessus pour l'Al total. Les concentrations hydriques d'aluminium total se situent entre 10 et 377 µg/L et la discussion souligne les différentes formes d'Al et l'importance des autres métaux ou minéraux (silice, calcium, sodium manganèse, carbone organique...) ou les caractéristiques physiques de l'eau (pH, conductivité).

Certains auteurs suggèrent que l'association observée entre l'aluminium hydrique et la maladie d'Alzheimer pourrait être modifiée par la présence de silice (*Birchall 1993*). Un certain nombre d'études fondamentales et animales ont montré que la présence de silice

diminuait l'absorption de l'aluminium, probablement par formation de complexes insolubles. Par ailleurs, les eaux riches en aluminium sont généralement pauvres en silice.

Le problème de fond qui réside dans les études qui concluent positivement est celui de la plausibilité d'un tel risque compte tenu du faible apport apparent de l'aluminium par l'eau potable (moins de 5 à 10% des apports alimentaires en aluminium). En effet, si l'on considère comme valides les relations positives observées, et que l'aluminium est un facteur étiologique de la maladie d'Alzheimer, alors les niveaux de risque estimés suggèrent que l'aluminium est un facteur de risque majeur dans la survenue de la démence. Ainsi Mc Lachlan dans sa publication de 1996 estime, sous l'hypothèse de causalité, que presque un quart des cas de maladie d'Alzheimer en Ontario (23%) seraient attribuables à des concentrations en aluminium supérieures à 100 µg/L dans l'eau potable (19% de la population de cette province étant considérée comme exposée à ces teneurs). Aucun autre risque de cet ordre de grandeur n'a été proposé jusqu'ici pour les démences et ce chiffre étonne d'autant plus qu'il n'inclut pas la part des maladies d'Alzheimer qui pourrait être attribuée à des expositions à l'aluminium autres qu'hydriques. Compte tenu du faible apport apparent de l'aluminium par l'eau, un tel « rôle » de l'aluminium sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer ne peut s'envisager que sous deux conditions :

- l'aluminium contenu dans l'eau est bien plus toxique que l'aluminium provenant des aliments et d'autres sources (plus forte absorption et/ou plus forte action neurologique à dose absorbée équivalente) , ou
- il existe une forte corrélation entre les apports en aluminium par l'eau et par les autres sources ingérées (les zones où l'eau potable contient des fortes concentrations en aluminium sont des zones où l'apport alimentaire est également riche en aluminium). Si tel était le cas, la concentration dans l'eau serait un « marqueur » de l'exposition globale à l'aluminium. La fraction de risque attribuable calculée indiquerait alors la proportion de maladies d'Alzheimer dues à l'exposition totale à l'aluminium et non plus seulement à l'aluminium hydrique. Elle n'impliquerait pas alors forcément, en terme de toxicité, un rôle prépondérant de l'aluminium hydrique par rapport aux autres sources.

L'une ou l'autre de ces deux conditions est-elle vérifiée ? Pour répondre à cette question les travaux réalisés par les groupes « exposition » et « toxicologie » sont directement pertinents. Or, l'état des connaissances actuelles n'est pas à ce jour en faveur de l'une ou l'autre des hypothèses :

- La forme chimique, le pH, les ions complexants influencent la biodisponibilité de l'aluminium. Cependant, les études de métabolisme ne montrent pas de différence notable et confirmée d'absorption entre l'aluminium hydrique et alimentaire, absorption qui reste faible, inférieure à 1%. Par ailleurs, les études n'argumentent pas sur la possibilité que la fraction d'aluminium qui a passé les barrières physiologiques, et a été absorbée puisse se comporter différemment selon qu'elle provienne initialement de l'eau ou de l'alimentation.
- L'existence d'une corrélation systématique entre les apports hydriques et alimentaires semble peu vraisemblable (voir groupe exposition).

En l'absence de l'une ou l'autre de ces conditions, l'association causale entre aluminium et maladie d'Alzheimer ne semble donc pouvoir être envisagée à partir des études réalisées jusqu'ici sur l'eau. Les études positives ne peuvent néanmoins être ignorées : elles suggèrent alors la possibilité d'un « tiers facteur », facteur ou contaminant associé à la fois aux eaux riches en aluminium et à la maladie d'Alzheimer.

Les données les plus récentes ne sont donc pas à même de modifier les conclusions de l'IPCS qui indiquaient que les données existantes ne permettaient pas de « donner corps à l'hypothèse selon laquelle l'exposition à l'aluminium des personnes vivant dans des régions où l'eau a une forte teneur en aluminium pourrait exacerber la maladie d'Alzheimer ou en accélérer l'évolution ».

Les études s'intéressant, en population générale, à d'autres vecteurs d'exposition à l'aluminium que l'eau (aliments, antiacides, cosmétiques) sont rares et n'apportent pas d'argument complémentaire en faveur d'un rôle possible de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer.

Aluminium dans les aliments et maladie d'Alzheimer

L'aluminium reste encore peu et difficilement dosé dans les aliments. Si la littérature cible parfois certains aliments qui comporteraient des teneurs élevées en aluminium (thé, noix, grains, produits laitiers, etc...), les études alimentaires ne soulignent pas des facteurs constants concernant des teneurs importantes en aluminium ou/et une biodisponibilité particulière de certains types d'aliments (cf. travail du groupe exposition) qui pourraient contribuer à identifier des aliments « à risque » et des populations particulièrement exposées. De fait, même si pour un même individu, les fluctuations journalières des quantités d'aluminium ingérées par l'alimentation sont probablement nettement supérieures aux quantités maximales apportées quotidiennement par l'eau, le manque d'identification d'aliments « à risque » et la difficulté d'explorer de façon pertinente l'exposition alimentaire, notamment rétrospective, sont un frein majeur à la recherche épidémiologique d'une relation entre l'aluminium d'origine alimentaire et la maladie d'Alzheimer.

Une seule étude (*Rogers, 1999*) a tenté de rechercher une telle association. Il s'agissait d'une étude cas-témoins reposant sur un questionnaire des habitudes alimentaires des cinq années précédant le diagnostic de la maladie, proposé aux époux ou enfants des sujets étudiés. La consommation d'aliments connus pour contenir des additifs à base d'aluminium, ainsi que la consommation d'aliments contenus ou cuisinés dans des récipients ou ustensiles en aluminium était comparée dans les deux groupes de façon brute et en ajustant sur le niveau calorique de la ration alimentaire et l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation et la prise de vitamine A, C et E. Cette étude qui a le mérite d'être la première à traiter spécifiquement de la question importante du rôle de l'alimentation dans une éventuelle relation entre aluminium et maladie d'Alzheimer est fortement limitée d'une part, par la faible taille des effectifs rendant difficilement interprétable des résultats instables et non significatifs et d'autre part, par le mode de recueil de l'exposition basé sur l'interrogatoire de tierces personnes. Il est en effet nécessaire de faire appel à des tierces personnes, les « référents », pour obtenir l'information sur les expositions passées de sujets inaptes à répondre par eux-même. La fiabilité de ce recueil, évaluée par des analyses de concordance est plus ou moins bonne en fonction des questions posées et de l'antériorité de l'exposition recherchée. Les études épidémiologiques pour lesquelles sont publiées des analyses de concordance sur les données d'exposition à l'aluminium recueillies par questionnaire montrent souvent une concordance peu satisfaisante, et ce même lorsque le choix des référents a été particulièrement raisonné (*Graves, 1990*). Par ailleurs, le niveau de concordance reste variable d'une étude à l'autre, ce qui limite la possibilité d'estimer la confiance accordée aux données pour lesquelles la publication n'a pas spécifiée de calcul de ce type.

D'autres études de type cas-témoins, dans le cadre d'une exploration de multiples facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, ont interrogé les sujets sur une consommation régulière de thé, le thé faisant partie des aliments considérés à forte teneur en aluminium dans la littérature (*IPCS, 1997*) et dont les concentrations ont été estimées entre 2 et 6 mg/L (*Pennington 1987*). Dans la plupart de ces études, à l'exception de celle de *Rogers* décrite ci-dessus, la proportion de sujets ayant consommé du thé était plus importante chez les cas que chez les témoins (risques relatifs estimés de l'ordre de 1,4). Cependant, la différence n'était jamais statistiquement significative (*Broe, 1990, The Canadian Study, 1994, Forster 1995*

Aluminium dans les produits de santé et cosmétiques et maladie d'Alzheimer

Les antiacides constituent un vecteur d'exposition à l'aluminium qu'il semble a priori pertinent de prendre en compte dans les analyses de risque, au vu des quantités considérables d'aluminium qu'ils apportent à l'organisme (plusieurs grammes par jour), et du nombre important de personnes traitées. Par ailleurs, même si les formes d'aluminium rencontrées dans ces thérapeutiques ne sont pas les plus fortement absorbées, les quantités quotidiennes prédominent tellement par rapport aux autres types d'apports chez les sujets traités, que les quantités qui traversent la barrière gastro-intestinales (dose interne) restent importantes. Par ailleurs différents produits cosmétiques contiennent de l'aluminium, le plus souvent sous forme de dérivés insolubles. Ce sont les antiperspirants qui ont la teneur la plus élevée en sels et dérivés d'aluminium solubles.

Peu d'études épidémiologiques se sont intéressées aux antiacides et antiperspirants comme facteur de risque de maladie d'Alzheimer :

- Deux études de mortalité (*Colin-Jones 1989, Flaten 1991*), réalisées respectivement en Angleterre et en Norvège, visaient à analyser à travers les certificats de décès, la mortalité par démence de cohortes rétrospectives de patients supposés avoir consommé au long cours des anti-acides (patients atteints d'ulcère peptique ou de symptômes dyspeptiques dans la première étude, patients opérés pour maladie ulcéreuse gastroduodénale dans la deuxième).

Ces deux études concluent à l'absence d'excès de risque lié à l'exposition.

- Des études cas-témoins visant à explorer divers facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, ont parfois recherché la prise d'anti-acides dans les antécédents des sujets. L'approche de l'exposition est essentiellement qualitative (a consommé : oui/non), en considérant parfois une durée minimale de consommation pour être classé «exposé» : 3 mois (*Heyman 1984*), 6 mois (*Broe 1990*) et 1 an (*Graves 1990*). Seul Graves a tenté une approche quantitative en interrogeant sur le nombre d'années de consommation. Deux de ces études ont également recherché l'utilisation au long cours d'antiperspirants (*Graves 1990, Canadian Study of Health and Aging 1994*). Comme pour les antiacides, Graves quantifie une exposition aux antiperspirants chez les sujets étudiés en calculant une dose x année. L'étude canadienne se contente d'une exploration qualitative.

L'âge des sujets et l'antériorité des premiers signes de démence au moment de l'étude varient en fonction des études. Ainsi, Heyman (*Heyman 1984*) et Foster (*Forster 1995*) s'intéressent essentiellement à des démences pré-séniles ; Amaducci (*Amaducci 1986*), Broe (*Broe 1990*), et Graves (*Graves 1990*) n'ont pas sélectionné leurs sujets sur l'âge au diagnostic. The Canadian Study of Health and Aging s'intéresse aux maladies d'Alzheimer survenues après 65 ans.

Aucune de ces études ne met en évidence de liaison entre la maladie d'Alzheimer et la consommation d'anti-acides contenant de l'aluminium. Seule l'étude de Graves montre une association significative entre la maladie d'Alzheimer et l'utilisation d'antiperspirants contenant de l'aluminium (OR = 1,6 [1,04-2,4]), de plus le risque augmentant avec la durée d'exposition (test de tendance). Cette relation est cependant rendue fragile par la sélection de la population sur laquelle porte l'analyse (63 paires de cas et témoins sur les 130 paires recrutées initialement) ainsi que la faible concordance obtenue lors de la comparaison des réponses apportées par les témoins et par les référents sur lesquels reposent le recueil d'information (Kappa : 0,22).

La plausibilité d'une telle relation a besoin d'être étayée par des données sur le passage par voie transdermique de l'aluminium contenu dans les antiperspirants, voire dans des produits capillaires, ainsi que sur l'amélioration des connaissances concernant la possibilité d'une inhalation ou d'une ingestion d'aluminium lors de l'utilisation de spray.

Quel que soit le type d'exposition envisagée, les études qui observent une relation statistique entre apport d'aluminium (concentration ou dose externe) et maladie d'Alzheimer, se heurtent toujours au problème de la validité de cette relation et de sa signification en terme physio-pathologique. Les études réalisées en comparant les teneurs en aluminium dans différents liquides biologiques et tissus de l'organisme de sujets atteints de démence et de sujets sains ont tenté d'avancer sur la «plausibilité» d'un lien entre aluminium total et démence.

Indicateurs biologiques d'exposition à l'aluminium et maladie d'Alzheimer

Ainsi, l'association entre la maladie d'Alzheimer et l'exposition à l'aluminium chez l'homme a également été étudiée au niveau cérébral, dans le liquide céphalorachidien, au niveau sanguin, urinaire et osseux en comparant les concentrations observées chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (parfois plus généralement chez des personnes démentes) et chez des témoins.

Contenu cérébral en aluminium

- Il a été étudié dans des études cas-témoins généralement de type histopathologique. Après environ 20 années de recherches aux résultats contradictoires, il apparaît qu'au niveau cérébral, les concentrations d'aluminium semblent être plus élevées chez les cas de maladie d'Alzheimer, notamment dans les dégénérescences neurofibrillaires. Une des difficultés majeures de ce type d'étude est de bien doser l'aluminium cérébral, en particulier d'éviter toute contamination exogène (coloration ou fixation de l'échantillon) ou interférences avec d'autres éléments, et d'avoir une technique suffisamment sensible. Par ailleurs, les études portent généralement sur de très petits effectifs de patients et de témoins, avec parfois un choix de témoins inadéquat et sont assez rudimentaires d'un point de vue statistique. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose généralement sur le diagnostic clinique confirmé par l'examen histopathologique, limitant les erreurs de classification (pouvant être plus importantes pour d'autres indicateurs biologiques). Une des explications pour le manque de concordance des résultats concernant l'Al dans le cerveau est que l'élévation d'Al est non uniforme, et que seules certaines régions spécifiques du cerveau et à l'intérieur d'elles, seulement quelques localisations (hot-spot) pourraient être affectées. Ceci a pu être appréhendé ces dernières années par des méthodes plus sophistiquées par microsonde à laser (LAMMA).

- L'Al avait été proposé comme facteur significatif dans le développement de la maladie d'Alzheimer du fait de sa relation avec les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), car l'aluminium peut se lier sélectivement à la paire filament hélicoïdal/ protéine tau, composant majeur des DNF, induire son agrégation et retarder sa protéolyse in vivo. De plus, l'aluminium peut se déposer dans d'autres sites que les DNF, suggérant la possible dérégulation globale des systèmes de transport de l'Al dans le cerveau des cas atteints d'Alzheimer. Cependant, il y a plusieurs considérations qui suggèrent que l'accumulation de l'Al ne serait pas un facteur clé de la maladie d'Alzheimer (MA) :

- 1) dans les années récentes, une plus grande importance a été donnée aux plaques séniles (dans lesquelles l'Al est moins présent) qu'aux DNF, dans la pathogénèse et le diagnostic de la MA.
- 2) personne n'a montré de niveaux d'Al extrêmement élevés et consistants dans chaque neurone avec dégénérescences neurofibrillaires chez des patients avec MA.
- 3) Il semble plus probable que l'accumulation d'Al dans le cerveau des MA soit un phénomène secondaire.

- En conclusion, il est difficile d'établir si les résultats neurohistopathologiques supportent réellement l'idée d'une association à caractère causal entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. Mais même si l'aluminium s'intègre réellement aux dégénérescences neurofibrillaires comme cela semble se dégager après 20 années de recherches aux

résultats contradictoires, il reste difficile d'évaluer son rôle dans l'étiologie ou la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer pour laquelle la plaque sénile semble jouer un rôle plus important, d'autant plus qu'il est possible que ce ne soit qu'un phénomène secondaire, c'est à dire que l'accumulation d'aluminium soit consécutive au dépôt neurofibrillaire. Au vu de cette accumulation qui demeure néanmoins peu marquée, il est peu probable qu'elle permette à elle seule l'apparition de la maladie. Toutefois, parce que l'Al est un neurotoxique connu, l'accumulation de faibles quantités dans des endroits critiques, dans des neurones de patients atteints par la MA pourrait être dommageable et accélérer la dégénérescence initiée par d'autres facteurs.

Autres indicateurs biologiques d'exposition

Les résultats des études portant sur la relation entre l'exposition à l'aluminium et la maladie d'Alzheimer, dans l'ensemble, sont assez contradictoires.

- Les résultats concernant le liquide céphalorachidien ne confortent pas l'hypothèse d'une surexposition à l'aluminium des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. En effet, les deux études relativement récentes portant sur l'aluminium dans le LCR (*Kapaki 1992, Paillet 1995*) ne montrent pas de concentrations en aluminium plus élevées dans le LCR des patients atteints de maladie d'Alzheimer, ou de patients présentant des troubles neurologiques, par rapport aux témoins. Cependant, ces études ont porté sur de petites séries de patients.

- Par contre, les études avec l'aluminium sérique sont plus souvent en faveur d'une telle surexposition. Malgré des résultats contradictoires par le passé, des études récentes semblent montrer des niveaux d'aluminium sériques plus élevés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (*Zapatero 1995, Roberts 1998, Moore 1999*). Cependant, ces résultats demeurent limités dans la mesure où l'appariement sur l'âge entre les cas et les témoins n'est pas toujours respecté. L'âge des cas est plus élevé, alors qu'il a été constaté chez des sujets sains que l'aluminium sérique augmente avec l'âge. De plus, les niveaux plus élevés constatés chez les cas semblent être plutôt une conséquence de la maladie, car les patients déments ont une plus grande propension à absorber de l'aluminium via le tractus digestif. Par ailleurs, ce que traduit précisément l'aluminium sérique – exposition récente, charge corporelle – n'est pas complètement élucidée, ce qui rend difficile l'interprétation des études

- Pour l'aluminium urinaire, paramètre plus sensible aux variations d'exposition que l'aluminium sérique quand la fonction rénale est normale, les résultats sont peu nombreux en population générale et contradictoires. Parmi les trois études en population générale portant sur l'association entre la maladie d'Alzheimer et l'aluminium urinaire (*Wettstein 1991, Paillet 1995, Roberts 1998*), une seule est en faveur d'une association (*Roberts 1998*). Si cet indicateur est largement utilisé en population professionnelle, dans la population générale, trop peu d'études l'utilisent pour cerner suffisamment son intérêt dans l'approche de la maladie d'Alzheimer.

- Alors que l'aluminium osseux est un indicateur intéressant dans la mesure où il traduit l'exposition passée, il s'avère, néanmoins, avoir fait l'objet de peu d'études en population générale, alors qu'il est utilisé chez les personnes dialysées.

Sur les trois études citées chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, on observe des résultats contradictoires qui ne semblent pas vraiment en faveur d'une accumulation accrue d'aluminium osseux chez les personnes démentes (*Bjertness 1996, O'Mahony 1995, Mjöberg 1997*). L'une est réalisée sur des patients autopsiés et les deux autres auprès de personnes âgées opérées pour fracture du fémur. Ces résultats portent néanmoins sur de petites séries et peu d'études.

En définitive, si on constate parfois des associations entre la présence d'aluminium et la maladie d'Alzheimer, l'ensemble de ces études réalisées avec divers indicateurs biologiques ne permet pas de préciser le rôle de l'aluminium dans le développement de la maladie d'Alzheimer.

Fortes expositions à l'aluminium et maladie d'Alzheimer

Il n'existe pas d'arguments complémentaires en faveur d'un rôle de l'aluminium dans la survenue de maladie d'Alzheimer à partir de l'observation des populations les plus exposées que sont les professionnels et les sujets insuffisants rénaux.

Professionnels

Concernant la recherche d'un éventuel rôle de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer, les études qui se sont intéressées à l'exposition professionnelle, sont de portée assez limitée :

- Une étude française (Moulin, 2000) a analysé les causes de mortalité dans une cohorte de 2133 travailleurs, employés au moins 1 an dans une usine de production d'aluminium, montrant un excès non significatif de décès par psychose et maladies neuro-dégénératives (SMR = 2,39 ; IC : 0,88-5,21). Cet excès doit être contre-balancé par un déficit de décès par « maladies mentales » suggérant des erreurs possibles dans l'identification et le codage des causes de décès. Ce problème général de la qualité des certificats de décès est particulièrement crucial dans le domaine des maladies mentales. Par ailleurs les décès par psychose et maladies neuro-dégénératives ne sont pas apparus dans les secteurs de l'entreprise considérés comme exposés à l'aluminium.
- Deux études cas-témoins ont comparé des sujets ayant eu un diagnostic de maladie d'Alzheimer à des témoins, après avoir recherché les expositions professionnelles probables à l'aluminium dans le passé (Salib et al, 1996 ; Graves et al, 1998). Ces études ne mettent pas en évidence d'excès de risque de maladie d'Alzheimer lié aux antécédents professionnels explorés. Aucune relation n'a été trouvée avec l'intensité ou la durée de l'exposition.

Sujets dialysés

Enfin les études qui explorent l'hypothèse du rôle de l'aluminium dans la survenue de la maladie d'Alzheimer chez les sujets dialysés s'appuient exclusivement sur des explorations anatomopathologiques et ont été réalisées sur de faibles effectifs.

- Des dégénérescences neuro-fibrillaires sont rarement retrouvées. En revanche, certains cerveaux de sujets dialysés présentant des plaques séniles, parfois chez des patients jeunes (< 60 ans) pouvant suggérer une évolution vers une maladie d'Alzheimer. Des altérations de la protéine Tau ont également été décrites dans le cerveau de quelques sujets, associées aux teneurs cérébrales en aluminium. Cependant, les observations sont peu nombreuses et le plus souvent, il n'y a pas de corrélation entre les teneurs en aluminium de l'organisme et la présence de plaques séniles, ce qui ne plaide pas en faveur d'un lien direct entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer.
- Globalement, les études décrites chez les sujets dialysés, y compris *post mortem*, ont été réalisées chez des sujets jeunes, souvent âgés de moins de 65 ans. S'il peut sembler intéressant d'étudier le devenir vis à vis de la maladie d'Alzheimer de cohortes de sujets dialysés, afin d'apprécier le rôle éventuel de l'exposition à l'aluminium, l'âge anticipé de décès des sujets étudiés peut être un frein à l'identification de la démence sur des critères cliniques.

On peut par ailleurs rappeler qu'il n'y a pas eu d'observation de lésions histopathologiques de type Alzheimer chez les personnes dialysées ayant développé une encéphalopathie aluminique (Hamdy 1990).

8.3.2 Tissu osseux

Le squelette, représentant le site principal de dépôt de l'aluminium, constitue un réservoir de relargage, à partir duquel ce dernier sera progressivement libéré dans la circulation.

Un dépôt excessif d'aluminium au sein du squelette peut conduire à l'instauration d'un syndrome, communément appelé « aluminum-induced bone disease » ou AIBD, qui présente chez l'homme deux types d'expressions histologiques (*Fournier et al, 1997*) :

- l'ostéomalacie (OM), caractérisée par des lésions présentant de larges cicatrices du tissu osseux, peu d'ostéoblastes et ostéoclastes, suggérant un défaut primaire de minéralisation,
- « l'adynamic bone disease » ou ABD, dont la largeur des cicatrices du tissu osseux est normale ou diminuée, et le nombre d'ostéoclastes et ostéoblastes considérablement réduit. Cette diminution est caractérisée par un défaut primaire de formation osseuse, accompagnée secondairement par une réduction de la minéralisation.

Dans les descriptions originelles de la pathologie osseuse liée à l'aluminium, la majorité des patients présentaient des lésions osseuses de type ostéomalacie. Néanmoins, depuis environ deux décennies, il semble qu'il y ait une diminution des cas observés d'ostéomalacie au profit de ceux d'ABD, ce qui pourrait être une conséquence d'une exposition plus faible à l'aluminium, de l'utilisation de la vitamine D $-1,25(\text{OH})\text{D}_3$ ou bien de tampons phosphate contenant du calcium (*Malluche, 1996*).

Afin de mieux appréhender l'effet toxique de l'aluminium sur le squelette, il est nécessaire de présenter brièvement les caractères histologiques et physiologiques du tissu osseux normal.

8.3.2.1. Histo-physiologie du tissu osseux normal

L'os est constitué à la fois de composés minéraux et cellulaires.

Histologiquement, il peut être subdivisé en os cortical ou compact (diaphyse des os longs et enveloppe des os plats et courts) et os trabéculaire ou spongieux (épiphyses et métaphyses des os longs et intérieur des os plats et courts).

Il existe deux lignées de cellules osseuses :

- la lignée ostéoblastique qui comprend les préostéoblastes, les ostéoblastes, qui synthétisent la matrice osseuse nouvelle, les ostéocytes et les cellules bordantes.
- la lignée ostéoclastique qui comprend les préostéoclastes et les ostéoclastes, chargés de la destruction du tissu osseux ancien.

Bien que mal défini, il semble que le rôle des ostéocytes soit d'assurer la transmission des variations de contraintes mécaniques appliquées au tissu osseux qui influencent son métabolisme.

L'os est constitué de deux phases : organique et inorganique.

- le tissu osseux qu'il soit spongieux ou cortical est constitué d'une matrice osseuse composée essentiellement de collagène de type 1 (phase organique).
- la phase inorganique est constituée essentiellement de cristaux d'hydroxyapatite de calcium sous forme de petites aiguilles conférant à l'os sa solidité.

Le squelette constitue ainsi la réserve en calcium de l'organisme car celui-ci est très rapidement mobilisable grâce à l'activation des ostéoclastes par les hormones du métabolisme phospho-calcique comme la parathormone.

Que ce soit dans l'os compact ou trabéculaire, le tissu osseux est en constant renouvellement, phénomène appelé remodelage.

L'observation du tissu osseux a amené à la conception d'unité fonctionnelle de remodelage, unité constituée de deux groupes de cellules comprenant un sous groupe ostéoclastique et un sous groupe ostéoblastique dont les activités métaboliques sont étroitement couplées dans l'espace et dans le temps.

Le résultat du travail d'une unité fonctionnelle de remodelage (résorption puis formation) est une unité structurale appelée ostéon. La durée de ce cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de la résorption. Les unités de remodelage ne sont pas synchrones ce qui permet d'adapter la quantité et l'architecture de l'os, en fonction de facteurs systémiques (hormone parathyroïdienne, vitamine D) ou locaux. L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage.

8.3.2.2 Données animales

De nombreuses études *in vivo* et *in vitro* ont été conduites, dans le but de répondre à plusieurs questions concernant principalement le rôle de l'aluminium dans la survenue des lésions osseuses observées chez l'homme, l'implication de l'insuffisance rénale dans cette pathologie, ainsi que les mécanismes d'action potentiels de la toxicité osseuse de l'aluminium.

8.3.2.2.1. Manifestations observées

Ostéomalacie

Il apparaît clairement que l'administration d'aluminium à des animaux normaux et urémiques engendre des lésions ostéomalaciques similaires à celles observées chez l'homme (*IPCS, 1997*) : les premières observations ont été réalisées chez le rat exposé à l'aluminium (*Ellis, 1979*), et par la suite, chez le chien et le porc (*Sedman, 1987*).

Lors d'une exposition de courte durée des animaux, l'aluminium se dépose le long du front de minéralisation, sans altération de l'histologie ou de la formation osseuse (*Ott, 1987*). La poursuite de l'administration d'aluminium engendre des défauts de la formation osseuse, particulièrement une minéralisation détériorée, mais sans preuve histologique d'un développement d'ostéomalacie (*Ott, 1987, Schrooten, 1998*).

Par contre, d'autres auteurs ont mis en évidence qu'une administration prolongée d'aluminium pouvait développer une ostéomalacie (*Bourdeau, 1987*).

La sévérité de l'OM semble corrélée à la fois à la teneur osseuse en aluminium et à l'étendue des dépôts (front de minéralisation) révélée par histochimie (*Sedman, 1987*).

ABD

Ce type de lésion a été mis en évidence chez certaines espèces animales, où les résultats apparaissent contradictoires selon les études :

- Apparition d'ABD dans l'os cortical et d'OM dans l'os trabéculaire chez des rats exposés à l'aluminium (*Goodman, 1985*). La comparaison des quantités d'aluminium dans les deux types de lésions ont montré que les lésions adynamiques présentaient des quantités moindres en aluminium, l'auteur évoquant, comme explication, l'hypothèse du renouvellement plus faible du tissu cortical par rapport au tissu trabéculaire,
- Lésions d'ABD à faible contenu en aluminium chez des jeunes rats sevrés, contrairement aux rats adultes présentant des lésions d'OM pour la même quantité d'aluminium (*Ott, 1987*).
- Développement d'ABD à contenu modéré en aluminium, chez des rats adultes atteints d'insuffisance rénale chronique, suite à l'administration d'aluminium par voie orale pendant 12 semaines (*Schrooten, 1998*),

- Développement d'ABD, suite à la surcharge en aluminium de rats parathyroïdectomisés, alors que les animaux dont les glandes étaient intactes ont développé une OM. Les lésions adynamiques ont été observées aussi bien dans la partie corticale que trabéculaire. Aucune différence dans les concentrations osseuses en aluminium chez les parathyroïdectomisés et les animaux intacts n'a été retrouvée (*Goodman, 1987*).

Formation osseuse de novo

Il convient cependant de remarquer que dans certaines circonstances, l'aluminium n'altère pas la formation de l'os et peut, en fait, stimuler à la fois la formation de la matrice et la minéralisation.

L'administration de faibles doses d'aluminium chez le chien conduit à une diminution de la résorption osseuse et du nombre d'ostéoblastes, témoins d'un faible renouvellement du tissu osseux. Cependant, à fortes doses, l'aluminium stimule le dépôt, entraînant une augmentation du volume osseux (*Quarles, 1988*). Ces données rejoignent les observations contradictoires déjà mentionnées concernant l'interaction de l'aluminium sur la trame osseuse.

D'autres études (*Fournier et coll, 1997*) ont également montré l'existence d'un impact différentiel de l'aluminium sur le métabolisme osseux, selon l'état de la fonction rénale des animaux. La propriété ostéogénique de l'aluminium a notamment été mise en évidence dans une étude (*Gomez-Alonso, 1999*) chez des rats, présentant une fonction rénale normale et rendus ostéopéniques par addition de chlorure d'ammonium (2%) dans leur eau de boisson pendant une période de six mois. $AlCl_3$ a été injecté par voie intrapéritonéale à raison de 10 mg/kg x 5j/sem. Les auteurs font cependant remarquer que les concentrations osseuses en aluminium sont très élevées et du même ordre que celles retrouvées dans le cas d'une ostéomalacie liée à l'aluminium chez des animaux insuffisants rénaux.

Dose-réponse

L'administration parentérale d'aluminium entraîne des changements pathologiques, au niveau du tissu osseux, qui sont dose-dépendants, à peine perceptibles à faibles doses, mais prononcés ou sévères à fortes doses (*Goodman, 1986*). Il semble que cet effet dose-réponse soit corrélé à l'exposition et donc au risque d'accumulation d'aluminium.

Comme chez l'homme, il semble que les doses ostéotoxiques nécessaires à l'apparition de désordres osseux sont de l'ordre de 100 à 200 $\mu g/kg$ de cendres d'os, alors qu'en dessous de 100 $\mu g/kg$, peu de manifestations sont constatées.

Bien que de nombreux modèles expérimentaux aient été développés pour l'étude de l'ABD, l'interprétation des résultats doit être tempérée par les critiques suivantes :

- beaucoup d'études mentionnent une administration par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, ce qui rend difficile l'extrapolation à l'homme, surtout concerné par la voie orale (excepté les dialysés).
- les doses d'aluminium sont très importantes et administrées de façon très rapprochée, alors que l'accumulation d'aluminium chez les dialysés résulte d'un processus beaucoup plus lent.
- différentes espèces animales ont été étudiées (chien, porc, rat et poulet). Il faut préciser que le tissu osseux chez les rongeurs subit un remodelage continu, tout au long de la vie, alors que chez l'homme, il s'effectue par cycles. Ainsi, les données chez le chien et le porc semblent les plus pertinentes.
- l'induction d'une insuffisance rénale conduit à de nombreux changements des taux en hormone parathyroïdienne et $1,25\ OH\ D_3$, pouvant interférer avec les résultats obtenus.

8.3.2.2. Mécanismes d'action

Défauts de minéralisation

In vitro, il a été montré que les complexes de citrate d'aluminium présentaient un effet inhibiteur direct sur la croissance des cristaux de phosphate de calcium en solution aqueuse, et qu'ils pouvaient se comporter en inhibiteurs potentiels de la recapture du calcium par la matrice (*Meyer, 1982*).

La confirmation *in vivo* a été obtenue sur des rats surchargés en aluminium (Bellows, 1999) ou sur de l'os de poulet embryonnaire.

Ainsi, d'après les résultats des travaux réalisés *in vitro* et *in vivo*, il semble que l'aluminium pourrait avoir un effet physico-chimique inhibiteur sur la minéralisation osseuse préalablement et indépendamment à la toxicité qu'il exerce sur les ostéoblastes.

Synthèse accrue de l'ostéoïde avec ou sans minéralisation

Les études sur cultures cellulaires ont mis en évidence l'existence d'un effet biphasique de l'aluminium sur les cellules osseuses : stimulation des ostéoblastes et des ostéoclastes à faibles doses, et suppression à plus fortes doses (Lau, 1991).

L'une des hypothèses évoquées pour expliquer ce mécanisme concerne la transmission des signaux intracellulaires via un récepteur activé par l'aluminium couplé aux protéines G (Quarles, 1994).

De plus, il a également été montré que la transferrine pouvait jouer un rôle dans la pénétration de l'aluminium dans les cellules osseuses et sur son action antiproliférative vis-à-vis des ostéoblastes, en diminuant la synthèse de l'ADN (Malluche, 2002).

Rôle de l'insuffisance rénale

Il est difficile d'évaluer l'impact de l'insuffisance rénale dans la genèse de l'AIBD.

Dans la plupart des études, les animaux urémiques retiennent plus d'aluminium dans l'os que les témoins. La diminution de la clairance du métal semble l'explication la plus simple, mais il apparaît également que l'insuffisance rénale altère la distribution organique de l'aluminium en favorisant son accumulation dans l'os par rapport au foie, lieu préférentiel de séquestration chez le rat normal.

Rôles de la parathormone et de la 1,25 OH D₃

Il faut noter que l'accumulation d'aluminium et l'observation de lésions ostéomalaciques ont été décrites chez des animaux ne présentant pas de modification des taux en PTH et 1,25 OH D₃, suggérant que leurs perturbations ne constituent pas un pré-requis au développement de la pathologie (Abreo, 2001).

La parathormone pourrait jouer un rôle sur la quantité d'aluminium accumulée dans le tissu osseux et sur le type de pathologie osseuse engendrée. Cependant, la littérature sur ce sujet est confuse et insuffisante. Certaines études suggèrent un rôle positif de la PTH sur l'absorption et la distribution tissulaire de l'aluminium (Mayor, 1980), avec présence ou non de lésions ostéomalaciques selon les études (Alfrey, 1985 – Vukicevic, 1989). Au contraire, d'autres investigations n'ont révélé aucune différence dans le dépôt en aluminium et/ou l'histologie osseuse chez des chiens ou rats urémiques avec ou sans PTH (Malluche, 1987 – Abreo, 1988). Ainsi la PTH semble pouvoir augmenter, diminuer ou ne pas altérer le contenu en aluminium du tissu osseux, engendrer une ABD ou une OM selon le modèle animal étudié. La majorité des études suggèrent que la 1,25 OH D₃ pourrait présenter un rôle protecteur sur l'accumulation et la toxicité de l'aluminium dans le tissu osseux (Malluche, 1985 – Abreo, 1988).

Quatre étapes possibles d'instauration de l'AIBD ont été proposées par Abreo (Abreo K., 2001) :

- étape 1 caractérisée par une minéralisation intacte, des ostéoblastes et ostéoclastes non affectés, un dépôt d'aluminium dans le ciment de l'os et un fort taux d'hormone parathyroïdienne (PTH).
- étape 2 où des quantités modérées d'aluminium altèrent la minéralisation (effet physicochimique) et stimulent aussi les ostéoblastes pour augmenter la synthèse de l'ostéoïde. Les lésions observées sont mixtes : OM et fibrose (fort taux de PTH).
- étape 3 caractérisée par la forte accumulation d'aluminium osseux, qui altère de façon importante la minéralisation (réduction du nombre d'ostéoblastes). De larges bandes d'ostéoïde typiques de l'ostéomalacie sont visibles. Le taux de PTH est normal ou faible, la synthèse d'ostéoïde est supérieure au taux de minéralisation.
- étape 4 présentant des lésions d'ABD avec des dépôts variables en aluminium, un taux de PTH normal ou faible. La synthèse d'ostéoïde est égale au taux de minéralisation.

Les résultats obtenus chez l'animal montrent que l'insuffisance rénale semble être un facteur déterminant mais inconstant de l'impact de l'aluminium sur le tissu osseux. Les voies d'administration utilisées (IV ou IP), la durée d'expérience, l'absence d'étude sur une espèce de choix (singe), rendent difficiles l'extrapolation à l'homme, surtout concerné par l'exposition chronique de la voie orale. Les mécanismes d'action évoqués semblent faire intervenir à la fois des propriétés directes et indirectes. Toutefois, il paraît clair que la toxicité osseuse de l'aluminium est en partie liée à la difficulté d'incorporation du calcium dans l'hydroxyapatite en raison de la présence d'un dépôt d'aluminium.

8.3.2.2 Observations humaines

8.3.2.2.1. Manifestations observées

Les pathologies osseuses reliées à l'aluminium ont été initialement suspectées chez l'homme aux alentours des années 1970, lorsqu'elles ont été retrouvées chez les dialysés atteints d'encéphalopathie et présentant également une anémie : douleurs osseuses, fractures multiples et tendance à l'hypercalcémie surtout après traitement à la vitamine D. La lésion histologique mise en évidence, après ponction biopsique, était l'ostéomalacie (OM), lésion également observée chez les patients présentant un déficit en vitamine D. Cependant, après traitement vitaminique, il n'a pas été observé de régression de la pathologie. Ceci suggère que l'aluminium est un facteur étiologique possible, et cette hypothèse a été confirmée lors du dosage de l'aluminium osseux par spectrophotométrie d'absorption atomique.

Chez les sujets dialysés, il a été observé une nette diminution des concentrations sériques en aluminium au cours du temps corrélée à la diminution des teneurs dans les liquides de dialyse (Fernandez-Martin 1998). La question se pose donc de savoir si persiste un excès de risque osseux aux niveaux d'exposition correspondant aux limites définies par la pharmacopée européenne (10 µg/L dans l'eau et 100 µg/L dans les concentrés acides). En effet, la plupart des études révélant un excès de risque ont été réalisées alors que les apports par la dialyse étaient encore importants, mais il n'était pas possible de définir à partir des études publiées de concentration sérique correspondant à une absence d'effet osseux. L'étude de Kausz publiée récemment (1999) était notamment en faveur d'un effet sans seuil. Par ailleurs, l'étude de Jorgetti (Jorgetti 2000) réalisée sur 1209 biopsies osseuses obtenues dans 5 pays différents, montre une persistance d'ostéodystrophies liée à l'aluminium après 1990. Donc même si l'incidence des effets toxiques osseux de l'aluminium a diminué ces dernières années, des effets restent encore observés dans certains pays, mais il n'est pas précisé l'état de la surveillance des apports en aluminium dans ces pays. Il n'existe pas de publication permettant d'apprécier le risque en France.

Dans l'étude de Platts (1984), l'incidence des fractures est multipliée par 4 lorsque l'eau a une concentration supérieure à 27 µg/L (1 µmo/l). En référence à cette étude l'OMS conclut (IPCS 1997) que la concentration en aluminium sans risque est estimée comme étant inférieure ou égale à 30 µg/L dans l'eau utilisée pour la dialyse. Cependant, cette valeur choisie en fonction d'impératif analytique ne correspond pas nécessairement à un seuil sans effet. La concentration apportée par l'eau qui ne devrait théoriquement pas être dépassée est estimée par les auteurs à 4 µg/L, compte tenu de la proportion d'aluminium ultrafiltrable, et des apports d'aluminium par les concentrés utilisés pour la dialyse ; elle correspond à la valeur maximale pour laquelle aucune augmentation des concentrations sériques n'est observée. La limitation à un niveau si bas de concentration (nécessité d'assurer à un grand nombre de patients une osmose inverse à domicile) semble cependant à l'époque aux auteurs peu acceptable d'un point de vue financier.

Concernant l'alimentation parentérale, les études réalisées depuis la suppression de l'utilisation d'hydrolysat de caséine n'ont pas mis en évidence de toxicité osseuse attribuable à l'aluminium contaminant encore les solutions utilisées (Klein 1995, Saita 1992). Cependant, l'accumulation osseuse qui intervient de façon importante chez le nouveau-né

(et de façon moindre chez l'adulte) lors de ces apports injectés dans la circulation sanguine est à prendre en considération (Sedman 1985).

L'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure sur l'existence d'un excès de risque osseux lié à l'exposition à l'aluminium par inhalation ou par ingestion lorsque la fonction rénale est préservée, mais peu de publications permettent d'approcher la question. De rares observations isolées d'ostéomalacie attribuées à de fortes ingestions chroniques d'antiacide contenant de l'aluminium chez des patients indemnes d'insuffisance rénale ont été rapportées (Carmichael 1984, Cines and Pacifici 1990, Woodson 1998). La dernière concerne une pharmacienne de 39 ans, avec une fonction rénale normale documentée ; elle présente un cas d'ostéomalacie, matérialisée par le dépôt d'aluminium sur plus de 26% de la surface osseuse. Cette affection est le fait d'une consommation en automédication de 18 kg d'aluminium métal et 15 kg de magnésium métal sur 8 ans, en raison d'une gastrite chronique.

En milieu professionnel, il n'existe pas de situation documentée de perturbations osseuses liées à l'inhalation d'aluminium (Schmid 1995). Les seuls cas rapportés de troubles osseux concernent deux cas de malformation des doigts (De Vuyst 1986, McLaughlin 1962) ainsi qu'un cas de douleurs articulaires (Musk 1980) dans l'industrie de l'aluminium sans que le rôle de l'aluminium n'ait été documenté.

8.3.2.2.2. Localisation cellulaire et sub-cellulaire de l'aluminium

La microscopie électronique et les études réalisées sur des coupes d'os provenant de patients atteints d'OM induite par l'aluminium, montrent que l'aluminium est localisé dans des structures hexagonales isolées le long du front de minéralisation.

Il est difficile de préciser si l'aluminium est inclus dans l'hydroxyapatite. Cependant, cette localisation particulière ainsi que l'hypothèse selon laquelle l'aluminium serait sous la forme de citrate (qui inhibe *in vitro* la cristallisation du phosphate de calcium), suggèrent que l'aluminium inhiberait la cristallisation osseuse ; des dépôts d'aluminium ont également été observés dans les mitochondries des ostéoblastes (Abreo, 2001).

Chez l'homme, la pathologie osseuse liée à l'aluminium est essentiellement observée chez les dialysés. Les dosages de l'aluminium après ponction biopsique osseuse, de la PTH plasmatique et de l'aluminium plasmatique après épreuve à la déféroxamine ainsi que les mesures histomorphométriques sont considérées comme les meilleurs marqueurs biologiques de l'imprégnation aluminique du squelette ; la valeur de l'aluminium plasmatique (seuil de 40 µg/l) n'est cependant pas suffisamment corrélée et prédictive d'une pathologie osseuse liée à l'aluminium.

8.3.2.2.3. Etudes mécanistiques humaines

En cas d'insuffisance rénale chronique, l'aluminium semble contribuer à la pathologie osseuse, par des mécanismes directs et indirects (Cannata-Andia, 2002) :

- mécanismes directs : l'aluminium entrave la minéralisation de la matrice en formant des cristaux aux endroits où habituellement le calcium se dépose et interfère donc avec son dépôt.
- mécanismes indirects impliquant la parathormone.

Rôle de la parathormone (ou hormone parathyroïdienne ou PTH)

Chez l'homme, de nombreuses études montrent que la PTH a un effet protecteur sur la pathologie osseuse liée à l'aluminium, puisqu'elle entraîne une diminution de l'accumulation d'aluminium sur le front de minéralisation. La plupart des patients présentant une forte accumulation osseuse d'aluminium présentent des taux abaissés de PTH (Abreo, 2001).

Il a également été montré que l'aluminium diminue la sécrétion de la PTH et l'expression de ses ARN messagers. Une relation inverse existe entre les taux plasmatiques de PTH et la teneur osseuse en aluminium (Malluche, 2002).

Récepteur Al-transferrine dans les glandes parathyroïdes

La mise en évidence de récepteurs à la transferrine dans des cultures cellulaires de glandes parathyroïdes humaines a conduit à l'hypothèse de la capture d'aluminium par ses glandes (mécanisme médié par le récepteur Al-transferrine). Les auteurs ont montré que la fixation dose-dépendante du couple aluminium-transferrine au niveau de la glande parathyroïde, réduit la sécrétion de PTH mais non sa synthèse (Smans, 2000).

Interférence sur le métabolisme du calcium

Chez 25 patients, accidentellement exposés à des concentrations élevées en aluminium au cours de séances de dialyse péritonéale, il a été mis en évidence une augmentation très modérée de la calcémie (2,27 à 2,44 mmol/l) et une diminution de la PTH sérique (744 à 580 ng/l). De la même façon, les modifications de ces paramètres biologiques ont été rapportés chez 86 patients hémodialysés (Cannata-Andia, 2002).

Les hypothèses animales sur les mécanismes d'action de l'aluminium impliqués dans la pathologie osseuse semblent en partie confortées par les résultats des études chez l'homme. Toutefois, les rôles de la PTH et de la 1,25-OH D₃ ne peuvent être clairement identifiés.

D'après les études humaines, la PTH semble prévenir la toxicité osseuse de l'aluminium, alors que les études animales sont insuffisantes dans ce domaine. Par contre, la 1,25-OH D₃, qui joue un rôle protecteur et thérapeutique dans les modèles animaux, ne présente aucun effet chez l'homme. Il est possible que les concentrations relatives de ces deux hormones influencent l'absorption d'aluminium dans le tissu osseux.

8.3.2.4 Conclusions

La toxicité osseuse de l'aluminium est reconnue tant chez l'animal que chez l'homme, mais le mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement élucidé. Les données animales montrent que l'insuffisance rénale est un facteur déterminant mais cependant inconstant de l'impact de l'aluminium sur l'os. Il convient de remarquer que les voies d'administration utilisées (intraveineuse ou intrapéritonéale), la durée d'expérience, l'absence d'étude sur une espèce de choix (idéalement le singe), rendent difficiles l'extrapolation à l'homme, surtout concerné par l'exposition chronique de la voie orale.

Enfin, il est souvent difficile de faire la distinction entre l'ostéomalacie et « l'adynamic-bone-disease », même si elles correspondent à des manifestations histologiques différentes. Ceci conduit à des définitions non standardisées des pathologies selon les auteurs ce qui rend difficile la comparaison des évolutions temporelles et spatiales

Chez l'homme, la pathologie osseuse liée à l'aluminium semble être favorisée, comme chez l'animal, par l'existence d'une insuffisance rénale. Les dosages de l'aluminium après ponction biopsique osseuse, de la PTH plasmatique et de l'aluminium plasmatique après épreuve à la déferoxamine ainsi que les mesures histomorphométriques sont considérées comme les meilleurs marqueurs biologiques de l'imprégnation aluminique du squelette ; la valeur de l'aluminium plasmatique (seuil de 40 µg/l) n'est cependant pas suffisamment corrélée et prédictive d'une pathologie osseuse liée à l'aluminium. On regrettera à ce titre l'absence de méthodes modernes d'exploration, telles que la densité minérale osseuse et la cristallographie aux rayons X, ainsi que l'absence de données sur les incidences fracturaires.

Les hypothèses animales sur le mécanisme d'action de l'aluminium sur l'os semblent en partie confortées par les études chez l'homme.

Les mécanismes d'action évoqués semblent faire intervenir à la fois des propriétés directes et indirectes. Toutefois, il paraît clair que la toxicité osseuse de l'aluminium est en partie liée à la difficulté d'incorporation du calcium dans l'hydroxyapatite en raison de la présence d'un dépôt d'aluminium. Cependant, les rôles indirects de la PTH et 1,25-OH D₃ ne sont pas clairement identifiés.

Des études chez les personnes dialysées ont montré une nette diminution de l'incidence de pathologies osseuses avec la diminution des teneurs dans les liquides de dialyse corrélées aux concentrations sériques en aluminium. Cependant, ces études ne permettent pas d'affirmer l'absence d'excès de risque osseux aux niveaux d'exposition actuels de cette population et ce d'autant plus qu'il n'a pas été encore déterminé de niveau minimum à partir duquel un effet osseux se manifeste. Néanmoins, il a été proposé un seuil sans effet de 4 µg/L d'eau de dialyse, correspondant à l'absence de modifications de paramètres biologiques.

Il n'existe pas de situation documentée de perturbations osseuses liées à l'aluminium en milieu professionnel.

De rares cas d'ostéomalacie ont été signalés suite à la prise orale pendant plusieurs années de fortes quantités d'antiacides contenant des sels d'aluminium (plusieurs grammes par jour).

La rareté de ces observations pour les sujets qui en plus de leur exposition alimentaire sont soumis à de fortes doses d'aluminium par voie orale (100 à 1000 fois plus), n'est pas en faveur d'un excès de risque aux niveaux d'aluminium fournis par l'alimentation.

8.3.3 Système respiratoire

Les données animales recueillies sur les effets toxiques de l'aluminium sur le système respiratoire concernent deux voies d'exposition : l'inhalation et la voie orale. Les observations humaines, ont été réalisées en milieu professionnel, l'exposition par voie respiratoire étant alors prépondérante.

8.3.3.1 Données animales

8.3.3.1. Administration par inhalation

Chez l'animal, des effets respiratoires typiques ont été associés à l'inhalation de particules et à la surcharge pulmonaire en aluminium.

La toxicité pulmonaire de l'alchlor (complexe de propylène glycol et de chlorure d'aluminium) a été étudiée chez le hamster et le lapin pour des expositions de courte et moyenne durées, de 3 jours à 6 semaines, avec des concentrations variant de 10 à 43 mg Al/m³ (Drew, 1974).

Les principaux effets observés sont :

- un épaississement de la paroi alvéolaire, dû à une infiltration de neutrophiles et macrophages, ainsi qu'à de petits foyers granulomateux aux jonctions broncho-alvéolaires,
- une augmentation significative du poids absolu des poumons.

La sévérité des altérations retrouvées est reliée à la concentration et au temps d'exposition à l'aluminium.

Chez le rat et le cobaye, des expositions de courte et moyenne durées par inhalation à l'aluminium ont conduit aux mêmes types d'effets (Steinhagen, 1978 - Thomson, 1986).

Très peu de données sont disponibles sur la toxicité pulmonaire de l'aluminium chez l'animal, après exposition chronique. Une étude de deux ans réalisée chez le rat et le cobaye a mis en évidence une augmentation du poids des poumons pour une concentration en chlorure d'aluminium de 5,1 mg Al/m³. Aucune investigation histologique n'a été réalisée dans cette étude (Stone, 1979).

8.3.3.2. Administration par voie orale

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets respiratoires consécutifs à une exposition aiguë à l'aluminium par voie orale chez l'animal.

Les données disponibles proviennent d'études sub-chronique et chronique réalisées chez le rat et la souris, où aucun changement pathologique n'a été décelé dans les poumons des animaux traités (Dixon, 1979 - Gomez, 1986 - Domingo, 1987 - Oneda, 1994). Les temps d'exposition varient de 30 jours à plus de deux ans. Les composés aluminium testés - chlorure, nitrate, sulfate - ont été administrés dans l'eau de boisson ou le régime alimentaire, à des concentrations allant de 70 à 284 mg Al/kg/j pour les études de moyenne durée et de 0,6 à 19,3 mg Al/kg/j pour les études chroniques sur deux ans.

8.3.3.3. Conclusions sur les données animales

Très peu d'études relatives aux effets potentiels de l'aluminium sur le système respiratoire chez l'animal sont disponibles. Seules quelques données sur une exposition à l'aluminium par inhalation de courte ou moyenne durée, ou bien par voie orale, décrivent principalement et presque uniquement une augmentation du poids des poumons chez les animaux traités. Il s'agit d'études anciennes, dont les méthodes d'investigation ne sont plus en adéquation avec les exigences réglementaires actuelles.

8.3.3.2 Données humaines

1) Les effets observés dans l'industrie de l'aluminium sont essentiellement l'asthme ou équivalents asthmatiques (symptômes asthmatiformes, hyper-réactivité bronchique), la bronchite chronique et les perturbations de la fonction ventilatoire.

Le « potroom asthma » - asthme professionnel des travailleurs exposés lors des émissions des vapeurs des cuves à électrolyse utilisées pour la fabrication de l'aluminium - est un syndrome connu depuis au moins les années 60, qui se caractérise par la survenue de crises d'asthme caractéristiques, avec des troubles ventilatoires réversibles s'associant parfois à une hyper-réactivité bronchique. Il ne s'agit pas d'un asthme allergique, mais d'un asthme induit par les irritants.

2) Plusieurs études rapportent a) une surmortalité par pathologies respiratoires non cancéreuses (au sens large du terme) chez les professionnels exposés à l'aluminium, b) une relation entre une exposition professionnelle potentielle à l'aluminium et la survenue d'asthme ou d'« équivalents » asthmatiques avec une plus forte prévalence des symptômes ou de l'asthme chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés et la mise en évidence d'une relation dose-réponse avec la durée de l'emploi ou le temps passé au poste de travail. En revanche, les études n'ont pas observé de relation entre une exposition professionnelle à l'aluminium et la prévalence de la bronchite chronique.

3) Toutefois, la morbidité et la mortalité par affections respiratoires ne sont élevées que dans des secteurs d'activité où l'exposition à l'aluminium est simultanée à des nuisances qui pourraient suffire à expliquer les pathologies observées : irritants (acide fluorhydrique, fluorures, anhydride sulfureux..., par exemple dans les entreprises où l'aluminium est affiné par un procédé électrolytique), empoussièrément massif et parfois association à des poussières fibrogènes de silice cristalline (dans les usines de production d'abrasifs), fumées de soudure (autre que Al) chez les soudeurs (polluants générés par les procédés de soudure et par le soudage sur d'autres types de métaux, qui, quand il ne coexiste pas avec le soudage sur l'aluminium, l'a généralement précédé).

Ainsi, le potroom asthma comme son nom l'indique, n'est observé que dans le secteur d'affinage de l'aluminium par des procédés électrolytiques, ce qui rend bien improbable la responsabilité directe du métal. C'est un secteur où il existe une forte pollution par divers irritants (en particulier l'acide fluorhydrique, divers fluorures et l'anhydride sulfureux) qui pourraient suffire à expliquer la fréquence de la maladie asthmatique. D'ailleurs, plusieurs études montrent une bonne corrélation entre le risque d'asthme et l'exposition aux fluorures et à l'acide fluorhydrique.

4) En conclusion, même si certaines associations ont été observées entre des affections respiratoires et l'exposition aluminique en milieu professionnel, celles-ci peuvent être également attribuées à des co-expositions toujours présentes. Les niveaux d'aluminium rencontrés en population professionnelle sont bien supérieurs à ceux de la population générale.

8.3.4 Système hématopoïétique

8.3.4.1. Données animales

Il a été montré, chez des rats présentant une fonction rénale normale, que la surcharge en aluminium engendrait une diminution de la demi-vie des hématies, une résistance osmotique accrue, ainsi qu'une inhibition du développement des CFU-E (colony forming units-erythroid). Les études de Vittori (*Vittori, 1999*) réalisées chez le rat Sprague Dawley, ont pu mettre en évidence les effets *in vivo* de l'ingestion à long terme d'aluminium sur l'érythropoïèse. Après 8 mois d'ingestion de citrate d'aluminium dans l'eau de boisson (80 mmol/l) on observe une diminution significative de l'hématocrite et de la concentration sanguine en hémoglobine, réticulocytose, ainsi qu'une inhibition sévère de la croissance des CFU-E. La forme des érythrocytes est anormale (présence de crêtes), et on observe une diminution de la concentration en haptoglobine. On note également une diminution du ⁵⁹Fe total et du ⁵⁹Fe incorporé dans l'hème. Ainsi, l'altération de l'érythropoïèse, induite par l'aluminium, relève à la fois d'une action directe sur les érythrocytes circulants et d'une interférence avec le métabolisme cellulaire ferrique au sein des progéniteurs érythroïdes. Les changements morphologiques sévères induits conduisent à une hémolyse intravasculaire modérée.

A court terme, les études de Ganchev (*Ganchev, 1998*) ont également démontré qu'un traitement de 7 jours chez le rat avec Al₂(SO₄)₃ à 67,5 mg/kg induisait une diminution significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de l'incorporation de ⁵⁹Fe dans les érythrocytes nouvellement formés. Ainsi, une anémie hypochrome, ferriprive et microcytaire est également observée.

8.3.4.2. Observations humaines

L'existence d'une anémie microcytaire hypochrome a été décrite chez les patients présentant une encéphalopathie due à l'aluminium alors que les patients insuffisants rénaux dialysés présentent habituellement une anémie normochrome normocytaire.

L'étude de Short (*Short 1980*) menée chez 12 patients insuffisants rénaux dialysés porteurs d'une anémie microcytaire hypochrome apporte de nombreux arguments en faveur du rôle de l'aluminium dans l'étiologie de cette anémie. Ces 12 patients présentaient une anémie alors que leur taux de ferritine était normal ou supérieur à la normale. Ils présentaient tous une concentration plasmatique en aluminium élevée. En raison de la constatation de taux élevés d'aluminium dans l'eau d'adduction, la mise en œuvre de la technique d'osmose inverse a conduit à l'obtention d'une eau pour hémodialyse pauvre en aluminium, ce qui a eu pour effet d'entraîner une normalisation, en 15 mois, de l'anémie et une diminution des concentrations plasmatiques en aluminium (moyenne : 124 µg/l contre 415 µg/l avant l'osmose inverse).

L'utilisation de la déféroxamine (chélateur de l'aluminium) dans le traitement de la maladie osseuse due à l'aluminium peut avoir un effet bénéfique sur l'anémie de l'insuffisant rénal dialysé. Ainsi le traitement de 10 patients insuffisants rénaux dialysés (*Tielemans 1985*) porteurs d'une maladie osseuse due à l'aluminium s'est traduit, dans les 4 mois suivant le traitement, par une baisse de l'aluminium plasmatique accompagnée d'une diminution importante des besoins en transfusion sanguine pour maintenir l'hématocrite à 25 % et une amélioration de l'hématocrite et de l'hémoglobine sanguine. Il est intéressant de constater que ces patients présentaient une anémie normochrome normocytaire et non hypochrome microcytaire. L'hypothèse émise par Tielemans est que cette dernière ne se rencontre que dans les intoxications massives à l'aluminium et qu'une anémie normochrome normocytaire peut se rencontrer avec des intoxications plus faibles.

Les travaux de Varma (*Varma, 1999*) ont montré l'existence d'une relation entre anémie hypochrome et aluminium. En effet, l'étude réalisée en Inde, a porté sur 64 patients atteints d'une insuffisance rénale chronique qui ont été évalués pour leur type d'anémie (hémogramme, concentrations en fer sérique et total, concentration sérique en aluminium). 71,5 % de ces patients présentaient une anémie hypochrome. Sur 10 de ces patients hypochromes, la moyenne de la concentration sérique en aluminium était de 170 µg/l. Les

auteurs soulignent donc la forte prévalence de l'anémie hypochrome chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant une charge importante en aluminium.

8.3.4.3 Conclusions

Les expérimentations animales, réalisées dans un but mécanistique, ont pu mettre en évidence lors d'expositions à long terme par voie orale, l'existence d'une altération de l'érythropoïèse ; elle relève à la fois d'une action directe sur les érythrocytes circulants et d'une interférence avec le métabolisme cellulaire ferrique dans les progéniteurs érythroïdes. Les études cliniques humaines soulignent, quant à elles, la prévalence d'une anémie hypochrome chez les insuffisants rénaux chroniques présentant une charge importante en aluminium, ainsi que chez les dialysés, situations particulières d'exposition, difficilement extrapolables à la population humaine générale présentant une fonction rénale normale.

8.3.5 Système digestif

Plusieurs études ont montré que l'aluminium inhibait l'absorption vitamine D - dépendante du calcium, en réduisant la sensibilité au 1,25 dihydroxycholecalciférol ainsi que l'expression de la protéine transporteuse du calcium, la calbindin-D28k. Cette diminution de l'expression de calbindin pourrait être due à une réduction des transcrits ARNm de cette molécule.

8.3.5.1. Données animales

Dans un modèle de perfusion de foie isolé, réalisé chez le rat, la clairance et la rétention de l'aluminium ont été étudiées (*Wilhelm, 1996*). Les auteurs concluent que dans ce modèle, l'aluminium altère la fonction hépatique, seulement à de fortes concentrations. Cependant, la clairance hépatique de l'aluminium est faible et décroît avec l'augmentation des concentrations en aluminium dans le perfusé.

Les effets de l'aluminium sur la fonction hépatique ont été étudiés chez le rat dans les cas de nutrition parentérale (*Demircan, 1998*). Les auteurs ont pu mettre en évidence que l'aluminium, à des doses contaminantes, et non à doses pharmacologiques, s'accumulait dans le foie et était capable d'engendrer une dysfonction hépatobiliaire. En effet, histologiquement, une inflammation portale a été détectée au niveau du tissu hépatique.

L'effet de l'administration parentérale d'aluminium sur l'excrétion biliaire de la transferrine a été étudiée chez le rat (*Klein, 1993*). La transferrine constitue, dans la circulation sanguine, la protéine porteuse majoritaire de l'aluminium. Les études réalisées ont montré que l'excrétion biliaire de la transferrine augmentait avec la durée d'administration de l'aluminium. La transferrine biliaire provenant normalement du sérum, il est probable que l'aluminium favorise la capture hépatocellulaire de la transferrine, et qu'il rentre dans les hépatocytes, lié à la transferrine. Les auteurs émettent l'hypothèse que la transferrine puisse diriger l'aluminium vers des sites intracellulaires où ses effets toxiques sont alors minimisés.

Les travaux de Cox (*Cox, 2001*) réalisés chez le poulet, sur les mécanismes d'action de l'aluminium impliqués dans l'inhibition de l'absorption calcique vitamine D dépendante, ont pu mettre en évidence que l'aluminium, en présence de faibles quantités de calcium, était capable de diminuer la transcription et/ou la stabilité des ARNm codant pour la calbindin. Par conséquent, l'aluminium peut inhiber l'expression des gènes dépendants de la vitamine D.

Des études réalisées chez le rat ont mis en évidence que l'administration parentérale d'aluminium était associée à une diminution de la conjugaison à la taurine dans les acides biliaires, phénomène pouvant être associé à une cholestase hépatique (*Klein, 1989*).

8.3.5.2. Observations humaines

Peu de données sont disponibles chez l'homme sur des effets digestifs potentiels de l'exposition sub-chronique ou chroniques aux différentes formes d'aluminium.

Des problèmes gastriques et gastro-intestinaux non spécifiques ont été rapportés chez des personnes ayant consommé pendant 5 jours ou plus de l'eau contenant des teneurs élevées

en sulfate d'aluminium lors de l'accident survenu à Camelford en 1988 (*Ward 1989*). Il faut également noter que l'eau contenait des taux élevés en cuivre.

Une exposition de courte durée au phosphate d'aluminium a engendré vomissements et douleurs abdominales, chez des personnes en ayant ingéré accidentellement ou intentionnellement (suicide) (*Chopra et al. 1986 - Khosla et al. 1988*). Toutefois, la toxicité était probablement due à la très forte toxicité du gaz phosphine plutôt qu'à l'exposition à l'aluminium.

Par ailleurs, des observations cliniques d'hépatite cholestatique attribuée à une surcharge en aluminium, ont été rapportées chez des enfants en alimentation parentérale. La biopsie hépatique montrait chez ces sujets une cholestase, une inflammation périportale, et une dégénération des hépatocytes (*Klein 1984, cité par Nayak 2002*).

8.3.5.3 Conclusions

L'exposition à l'aluminium dans les études animales sur les effets hépatiques a été réalisée par voie d'administration parentérale, ce qui rend difficile l'extrapolation au risque humain. Au vu de ces données et des quelques données de clinique humaine, il semble qu'au niveau digestif, l'aluminium soit capable d'inhiber l'absorption de la vitamine 1,25 OH D₃ et d'interférer au niveau hépatique en majorant l'excrétion biliaire de la transferrine, sa protéine de transport majoritaire. Ce type d'effets hépatiques, se manifestant cliniquement par une hépatite cholestatique, a été rapporté dans de rares observations chez des enfants alimentés par voie parentérale.

8.3.6 Système immunitaire

Le rapport IPCS (*IPCS, 1997*) ne fournit aucune donnée sur l'interrelation aluminium/système immunitaire.

Les sels d'aluminium, tels que l'hydroxyde d'aluminium ou le phosphate d'aluminium, agissent en tant qu'adjuvants vis-à-vis de certains antigènes et sont utilisés dans un grand nombre de vaccins humains – 40 % des vaccins en France - (*Nicklas 1992*). La présence d'hydroxyde d'aluminium dans un vaccin peut engendrer, contre certains antigènes, une augmentation de la réponse anticorps, alors que pour d'autres antigènes, les sels d'aluminium ne présentent aucun effet ou au contraire, diminuent la réponse anticorps souhaitée.

8.3.6.1. Données animales

De nombreuses études animales relatent un effet modulateur (stimulant ou inhibiteur) de l'aluminium sur le système immunitaire.

Ramanathan (*Ramanathan, 1979*) a montré que l'hydroxyde d'aluminium était capable d'activer le système du complément chez le cobaye. Les travaux de Wicklund Glynn (*Wicklund Glynn, 1991*) ont mis en évidence que l'exposition de rats Sprague Dawley, à une concentration de 500 mg/l d'aluminium via l'eau de boisson, engendre une stimulation de certains paramètres immunologiques.

Par contre, d'autres auteurs ont montré que l'aluminium, administré à fortes doses, présentait des propriétés immunosuppressives (*Golub, 1993*). Il a également été suggéré que l'aluminium pouvait engendrer la suppression des mécanismes immuns cellulaires chez les patients insuffisants rénaux.

Dans le but de discriminer les effets de l'aluminium sur le système immunitaire, de récents travaux (*Lauricella 2001*) ont examiné, dans un modèle de souris, l'impact de doses pharmacologiques d'aluminium, administrées oralement en chronique, sur les cellules lymphoïdes. Cette étude met clairement en évidence que l'aluminium altère les réponses immunes cellulaires. Toutefois, la nature des effets - stimulant ou supprimeur - de

l'aluminium semble dépendre de la dose, de la voie d'administration, du temps d'exposition et de la population ciblée.

En ce qui concerne l'ALUM® ou hydroxyde d'aluminium, il a été démontré chez la souris (*Brewer 1999*) que son administration pouvait induire une réponse immune de type Th₂, à finalité humorale (réponse anticorps), caractérisée par la production des cytokines IL-4 et IL-5, et ceci, indépendamment d'une signalisation intracellulaire médiée par l'IL-4 et l'IL-13. Les mécanismes d'action impliqués dans ces réactions demeurent inconnus. Il est toutefois clair, que le recours à une source précoce d'IL-4 n'est pas nécessaire pour l'induction de ces réponses Th₂. Ainsi, l'effet majeur de la production d'IL-4, cytokine retrouvée après utilisation d'adjuvants contenant de l'hydroxyde d'aluminium, ne consiste pas en l'induction de réponses immunes de type Th₂, mais plutôt en la diminution des réponses immunes Th₁ antigènes spécifiques (réponses cellulaires). Ces travaux montrent bien l'interrelation existant entre les réponses immunes de type Th₁ et Th₂, et l'importance de la régulation de cette balance.

8.3.6.2 Observations humaines

Immunomodulation

Chez l'homme, peu de données sont connues concernant les effets de l'aluminium en exposition orale chez les sujets sains.

Une seule étude à ce jour, réalisée par Gräske (*Gräske, 2000*), a examiné, sur le système immunitaire de volontaires sains, les effets d'une exposition orale d'aluminium à forte dose. Un anti-acide contenant de l'aluminium a été utilisé comme source d'exposition à l'aluminium. L'apport journalier d'aluminium via l'utilisation normale de cet anti-acide (3 fois par jour) a été estimé 100 à 200 fois supérieur à celui apporté par les aliments et l'eau de boisson (10 ml d'anti-acide correspondant à 59 mg Al/ml pendant 6 semaines). La concentration urinaire en aluminium avant, pendant et après l'exposition a été analysée, ainsi que de nombreux paramètres immunologiques : sous-populations lymphocytaires, prolifération lymphocytaire induite par mitogène, concentration plasmatique et production in vitro des isotopes A,G,M des immunoglobulines et des interleukines IL-2 et IL-4.

En ce qui concerne la concentration urinaire en aluminium, elle est 10 à 20 fois supérieure chez les sujets exposés oralement, témoignant d'une absorption de l'aluminium. Pour les paramètres immunologiques, il n'existe pas de différences majeures entre les sujets exposés et contrôles, mis à part une discrète diminution, chez les sujets exposés, de la population CD8+CD45RO+, correspondant aux cellules T cytotoxiques activées.

Myofasciite à Macrophages (MMF)

Par ailleurs, le rôle de l'aluminium, utilisé dans certains vaccins, a été évoqué dans le développement d'une affection de découverte récente, la myofasciite à macrophages (MMF), caractérisée par la présence d'une lésion histologique très particulière due à l'existence d'un infiltrat inflammatoire de l'épi-, péri- et de l'endomysium périfasciculaire, avec présence de macrophages contenant des inclusions, dans lesquelles on a identifié la présence de sels d'aluminium (*Gherardi, 1998*). Cette lésion particulière mise en évidence au niveau de la région deltoïdienne, précisément celle qui constitue le site d'injection usuel des vaccins, apparaît aujourd'hui comme une cicatrice vaccinale. Des résultats préliminaires montrent qu'une proportion importante des patients chez qui la lésion histologique a été identifiée, présentent des manifestations cliniques à type d'arthromyalgies diffuses invalidantes associées à un syndrome de fatigue chronique. Cependant à ce jour, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'existence d'une association entre la lésion histologique et une entité clinique spécifique.

L'impact de l'aluminium sur le système immunitaire (production monocyttaire d'IL-1, activation du système du complément, augmentation de la réponse IgG1 et IgE spécifique et non spécifique, pourrait appuyer l'hypothèse de l'induction d'une réaction systémique par la lésion musculaire focale. A ce jour cependant les recherches entreprises n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse physio-pathologique.

Plus d'une centaine de patients présentant les critères histologiques de myofasciite à macrophage ont été identifiés jusqu'à présent en France. Des travaux réalisés par le Groupe de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GEMMAD) et l'InVS (InVS, Myofasciite à macrophages, Rapport d'investigation exploratoire, mars 2001) avaient confirmé la fréquence élevée des antécédents de vaccination chez 53 d'entre eux. Cependant, en l'absence de groupe témoin dans cette étude exploratoire, la question de l'association entre la présence de la lésion et d'un syndrome clinique n'avait pu être abordée. En France, cette problématique est prise en charge par L'Afssaps dans le cadre de la pharmacovigilance. Une étude épidémiologique exploratoire de la MFM, pour laquelle sont associés l'Afssaps, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et le Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (Germmad), est en cours en vue d'établir l'existence des associations suivantes :

- lésion histologique caractéristique de la MFM et présence d'un syndrome clinique spécifique,
- lésion histologique caractéristique de la MFM et antécédents vaccinaux avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique,
- présence d'un syndrome clinique spécifique et antécédents vaccinaux avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique.

Cette nécessité de réaliser des études épidémiologiques pour évaluer les hypothèses générées par les données préliminaires, a été mise en avant par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lorsque celle-ci a examiné la question de la MFM en 1999 (Relevé Epidémiologique Hebdomadaire, Octobre 1999)

Effets allergiques

Plusieurs publications décrivent des cas d'allergies ou d'hypersensibilité faisant suite à des vaccinations ou des désensibilisation à l'aide d'extraits antigéniques (*Bohler-Sommeregger 1986 ; Clemmensen 1980 ; Fawcett 1984 ; Frost 1985 ; Garcia-Patos 1995 ; Hemmer 1996 ; Lopez 1994 ; Mark 1994*), ainsi que des irritations cutanées après utilisation de déodorants contenant des sels d'aluminium (*Gallego 1999*).

Comme le décrivent Barbaud et coll. dans une revue sur les réactions immuno-allergiques cutanées dues aux vaccins (*Barbaud 1995*), l'hydroxyde d'aluminium serait responsable de phénomènes allergiques cutané à type de granulome persistant au point d'injection. Quelques cas ont été décrits avec des vaccins adsorbés sur hydroxyde ou oxyde d'aluminium (vaccins anti-tétaniques, anti-diphthériques, anti-diphthérique-tétaniques et/ou anti-poliomyélitiques, anti-hépatite B ou aux solutions de désensibilisation allergénique). La réaction se manifeste rapidement après l'injection par un érythème et une induration puis un nodule sensible à la palpation persistant plusieurs mois ou années, pouvant nécessiter une exérèse chirurgicale. Histologiquement, un aspect d'eczéma peut être retrouvé en surface, dans le derme et l'hypoderme une réaction lymphoplasmocytaire majeure associée parfois à des cellules géantes.

8.3.6.3 Conclusions

L'étude de l'interrelation entre l'aluminium et le système immunitaire revêt un caractère particulier dans la mesure où 40% des vaccins en France sont additionnés d'aluminium en raison de son caractère immunogène, cependant parfois aléatoire.

De nombreuses études animales relatent le caractère modulateur, stimulant ou inhibiteur, de l'aluminium sur le système immunitaire, qui semble cependant dépendre de la dose, de la voie d'administration et du temps d'exposition.

Peu de données cliniques humaines sont disponibles en ce qui concerne les effets de l'aluminium, par voie orale, chez les sujets sains. Par contact, ou lors de vaccinations ou désensibilisations à l'aide d'extraits antigéniques, l'aluminium peut être à l'origine de cas d'allergie ou d'hypersensibilité se manifestant cliniquement essentiellement par des symptômes au point de contact : irritations cutanées, indurations, granulome. Le rôle de l'aluminium dans le développement d'une myofasciite à macrophage et d'un syndrome clinique systémique n'est pas établi et est en cours d'exploration.

8.3.7 Fonctions de reproduction

L'étude bibliographique de l'impact de l'aluminium sur les fonctions de reproduction retrouve essentiellement des études expérimentales animales. Il n'existe aucune donnée épidémiologique sur la question.

8.3.7.1 Données animales

Études portant sur la fertilité

Exposition par voie orale de courte durée

Kamboj (*Kamboj, 1964*) souligne une diminution du poids des testicules chez le rat et la souris mâle, ainsi qu'une nécrose des tubes séminifères chez le rat après injections sous-cutanées pendant 30 jours de sulfate d'aluminium, à raison de 0,14 µg d'Al/kg/j.

Chez la souris BALBk, une administration de chlorure d'aluminium par gavage (41 mg/Al/kg) de G7-16, a entraîné une augmentation de l'incidence des résorptions (*Crammer, 1986*). Une étude réalisée chez la femelle rat, exposée au lactate d'aluminium (250 mg/Al/kg G5-15), a mis en évidence une irrégularité du cycle œstral (*Agarwal, 1996*).

A l'inverse, selon Dixon (*Dixon, 1979*), une exposition à 500 mg d'aluminium/l sous forme de AlCl₃ dans l'eau de boisson pendant 30 à 90 jours, n'affecte pas la capacité reproductive des rats mâles.

Des études réalisées chez le rat Sprague-Dawley, exposé par gavage à de l'hydroxyde ou du citrate d'aluminium à raison de 158 mg/Al/kg de G6-15, ou bien chez des rats THA, exposé à du chlorure d'aluminium (73,1 mg/Al/kg – G7-16) par gavage, n'ont mis en évidence aucun effet sur la reproduction (*Gomez, 1991 – Misawa, 1992*).

Exposition par voie orale de durée intermédiaire

Krasovskii (*Krasovskii, 1979*) a observé une décroissance du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes chez le rat, après administration orale quotidienne de AlCl₃ à raison de 2,5 mg/kg pendant 6 mois.

Une administration par gavage de nitrate d'aluminium (38-77 mg/Al/kg – 60 jours) chez le rat n'a engendré aucun effet sur la fertilité ou la reproduction en générale (*Domingo, 1987*).

D'autres études, réalisées chez la souris, ont également montré l'absence d'effets sur la reproduction, après administration de chlorure ou de lactate d'aluminium sur des périodes de 180 à 390 jours (*Ondreicka, 1966 – Golub, 1992*).

Exposition chronique par voie orale

Seules deux études chroniques sur l'exposition à l'aluminium par voie orale (régime alimentaire) sont disponibles. Toutes deux n'ont révélé aucune incidence histologique sur les ovaires ou les testicules, de l'exposition au phosphore d'aluminium/ ammonium carbamate pendant 24 mois chez le rat, ou au sulfate d'aluminium potassium chez la souris pendant 20 mois.

Les études réalisées chez la souris et le rat révèlent une inconstance des résultats suggérant des différences de susceptibilité selon l'espèce et la souche utilisées, ainsi que des variations de toxicité selon le composé aluminium administré et sa biodisponibilité. De plus, la teneur en aluminium du régime alimentaire de base n'étant pas connue pour la majorité des études, les doses mentionnées concernant l'apport en aluminium sont probablement sous-estimées.

Études portant sur le développement intra-utérin et post-natal

Golub et Domingo (*Golub Domingo 1996*) ont réalisé une revue de la littérature concernant la toxicité de l'aluminium sur le développement. L'exposition à l'aluminium pendant la gestation peut engendrer la mort *in utero*, des malformations, une réduction de croissance et un retard de développement. Pour une administration de la naissance au sevrage, la croissance de la portée est significativement retardée (poids corporel, longueur corporelle,

longueur de la queue). La valeur de la LOAEL (lowest observed adverse effect level) est de 13 mg Al/kg poids corporel/j.

La sévérité des effets sur le développement après administration per os (gavage) dépend du sel d'aluminium utilisé et de la présence de chélateurs organiques qui modifient la biodisponibilité de l'aluminium (cf § métabolisme).

Le nitrate d'aluminium administré par voie orale produit des effets comparables à ceux observés lors des injections intrapéritonéales.

Pour le nitrate d'aluminium (sel très soluble), le LOAEL per os est de 13 mg Al/kg/j et de 100 mg Al/kg/j pour le lactate d'aluminium (*Domingo, 1995*).

Un travail portant sur le passage transplacentaire de l'aluminium après application topique chez des souris gravides montre une augmentation de l'aluminémie sérique par rapport au groupe contrôle et une différence nette de teneur en aluminium entre les liquides amniotiques des souris traitées et le groupe contrôle. Le pourcentage d'augmentation était de 20,8%, témoignant bien que le placenta est le lieu d'un important transfert. Cette étude montre également que le passage transcutané est plus important que la voie orale, l'application d'une quantité 50 fois plus faible conduisant à des différences significatives d'accumulation au niveau des tissus maternels, du liquide amniotique et du fœtus (*Borak, 1998*).

Dans une revue bibliographique portant sur l'accumulation placentaire ou fœtale, les résultats suggèrent que l'accumulation placentaire pourrait avoir un effet protecteur sur le fœtus par effet barrière. Les taux retrouvés chez le fœtus sont plus faibles que dans le placenta dans 6 études sur 9 (*Anane, 1997*).

8.3.7.2. Conclusions

Les seules données disponibles sur les fonctions de reproduction sont issues d'études animales qui révèlent une inconstance des résultats. Il semble que la voie d'exposition, la forme chimique de l'aluminium administré, ainsi que l'espèce et la souche animale étudiées, jouent un rôle prépondérant sur la toxicité de l'aluminium. De plus, il est important de souligner que les études de reprotoxicité nécessitent une méthodologie élaborée. Au cours de ces dernières années, les méthodes d'investigation en matière de reproduction ont considérablement évolué, permettant une interprétation beaucoup plus fine et rigoureuse des résultats obtenus avec les techniques actuelles. Ainsi, les résultats des études présentées, relativement anciennes, sont à prendre avec prudence, et ne peuvent en aucun cas, soutenir de manière rationnelle l'hypothèse d'un impact fort de l'aluminium sur les fonctions de reproduction.

8.3.8 Effets cancérigènes

8.3.8.1. Données animales

Il n'existe aucune étude pertinente, chez l'animal, permettant d'évaluer le risque cancérigène consécutif à une exposition à l'aluminium par inhalation. Les seules données dont nous disposons, sont celles d'une étude réalisée chez le rat Wistar, exposé à une atmosphère contenant 2,18-2,45 mg Al/m³ de fibres d'aluminium (96% d'oxyde d'aluminium) pendant 86 semaines, où aucune augmentation de la survenue de cancers n'a été retrouvée. Par voie orale, les études animales réalisées n'ont fourni aucune preuve concluante de la carcinogénicité potentielle de l'aluminium.

Dans les études de Schroeder et Mitchener (*Schroeder and Mitchener, 1975*), une augmentation significative des grosses tumeurs a été rapportée chez les rats mâles et souris femelles seulement, auxquels 0,6 ou 1,2 mg Al/kg/j sous forme de sulfate d'aluminium potassique ont été administrés dans l'eau de boisson pendant 2 à 2,5 années. Cependant, une relation dose-réponse n'a pu être établie pour chaque espèce, une seule dose d'aluminium étant testée. Les auteurs n'ont pas considéré le sulfate d'aluminium potassique comme carcinogène.

Une autre étude réalisée chez le rat n'a montré aucune augmentation de la survenue de néoplasmes chez les mâles ou femelles, nourris pendant 24 mois avec des quantités inconnues de phosphate d'aluminium/ammonium carbamate (*Hackenberg, 1972*).

Les travaux de Oneda (Oneda, 1994) n'ont pas mis en évidence de relation entre l'exposition au sulfate d'aluminium potassique de souris B6C3F1 par voie orale pendant 20 mois et l'augmentation des tumeurs ou lésions prolifératives ou non néoplasiques chez les mâles et femelles.

8.3.8.2. Données humaines

On ne retrouve aucune étude en population humaine qui explore l'hypothèse d'un risque cancérigène dû à l'aluminium. Un certain nombre d'études sur les cancers concernent néanmoins des professionnels de l'industrie de l'aluminium. Cependant, contrairement aux études sur le système nerveux central qui recherchent une association avec des indicateurs d'exposition à l'aluminium (aluminium ambiant, urinaire, sanguin), les études sur les cancers ne s'intéressent jamais directement à l'aluminium.

Diverses localisations cancéreuses – et plus particulièrement au niveau de la vessie et du poumon – ont été mises en relation avec une exposition à l'environnement de travail des professionnels exposés à l'aluminium, en particulier dans le secteur de la production primaire d'aluminium (Milham 1979, Theriault 1981, Anderson 1982, Rockette 1983, Gibbs 1985, Spinelli 1991, Selden 1997, Ronneberg 1999). Les excès de risque ont essentiellement été mis en évidence chez les travailleurs exposés au procédé électrolytique utilisant des anodes constituées de brai de houille, le rôle du brai et des hydrocarbures aromatiques polycycliques dégagés par évaporation du brai étant alors incriminés. Plus rarement, et de façon moins constante des associations ont été décrites dans d'autres secteurs d'activités : production d'abrasifs (Wegman 1981, Edling 1987), industrie automobile (Schoeder 1997). Dans aucune de ces publications le rôle de l'aluminium n'est envisagé en propre et il existe systématiquement d'autres facteurs susceptibles d'expliquer en partie les excès de risque observés (tabac, amiante, amines aromatiques, silice, dérivés nitrés...).

En 1987, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) a classé le processus de production d'aluminium comme processus cancérigène certain pour l'homme (CIRC, 1987), compte tenu des éléments épidémiologiques en faveur d'un risque accru de cancer du poumon et de la vessie. Il était alors signalé qu'un possible agent causal était la fumée de brai. En 1997, l'OMS concluait qu'en l'état actuel des connaissances, on ne pouvait considérer l'aluminium comme un toxique cancérigène (IPCS, 1997). Les études épidémiologiques plus récentes n'apportent pas d'argument complémentaire en faveur du rôle de l'aluminium dans la survenue de cancers chez les travailleurs exposés.

L'exposition orale et cutanée d'aluminium n'a donné lieu à aucune publication relative aux cancers chez l'homme.

8.3.8.3. Conclusions

Le lien potentiel existant entre une exposition à l'aluminium et la survenue de cancers est très peu documenté chez l'animal. Aucune étude pertinente, réalisée selon une méthodologie appropriée, n'a été conduite de manière claire. Les résultats des quelques études présentées n'aboutissent pas à la notion de causalité entre aluminium et cancer.

Il n'existe aucune étude en population humaine qui explore l'hypothèse d'un risque cancérigène directement lié à l'aluminium métal ou à ses composés. Les études qui ont conduit le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) à classer en groupe 1 (cancérogène pour l'homme) le processus de production d'aluminium (CIRC, 1987) ont mis en évidence des excès de risque de cancer (urothéliaux et pulmonaires essentiellement) chez des travailleurs exposés au procédé électrolytique utilisant des anodes constituées de brai de houille, un possible agent causal étant alors la fumée de brai.

Plus rarement, et de façon moins constante des associations ont été décrites dans d'autres secteurs d'activités, sans que la responsabilité toxique de l'aluminium ait été mise en cause. En effet, dans aucune des publications, y compris les plus récentes, le rôle de l'aluminium n'est envisagé en propre et il existe systématiquement d'autres facteurs susceptibles d'expliquer les excès de risque observés (tabac, amiante, amines aromatiques, silice, dérivés nitrés.

En 1997, l'OMS concluait qu'en l'état actuel des connaissances, on ne pouvait considérer l'aluminium comme un toxique cancérigène (IPCS, 1997). Cette conclusion est toujours valable à ce jour.

8.4 Valeurs toxicologiques de référence

8.4.1. Introduction

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) représentent le lien entre la dose d'exposition et la survenue du danger ou effet sanitaire. Elles sont spécifiques d'une voie d'exposition, d'une durée d'exposition et d'un effet. Elles sont le plus souvent établies par des agences nationales ou internationales qualifiées qui ont mis en place des procédures rigoureuses, mais qui leurs sont propres, pour justifier les choix et les hypothèses formulées. Aussi, il est possible de répertorier, pour une même substance, plusieurs VTR différentes.

Lorsque c'est le cas, le choix de la VTR s'appuie sur un certain nombre de critères qui sont :

- la notoriété de l'organisme,
- la date d'élaboration,
- l'adéquation des modalités d'exposition,
- la préférence des données humaines sur les données expérimentales,
- la transparence de la procédure d'élaboration,
- la valeur numérique la plus conservatrice.

Ce chapitre présente les valeurs expérimentales NOAEL (No Observed Adverse Effect Level - dose sans effet néfaste observé) et LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level - dose la plus faible sans effet néfaste observé) retrouvées dans les études animales, ainsi que les différents types de VTR disponibles dans la littérature, pour les voies d'exposition respiratoire, orale et cutanée à l'aluminium.

8.4.2. La voie respiratoire

8.4.2.1. Valeurs expérimentales

Peu d'études animales s'intéressant à l'exposition à l'aluminium par voie respiratoire sont disponibles. Certaines de ces expérimentations permettent de situer des NOAEL ou LOAEL selon la durée d'exposition. Toutes ces données sont issues d'études menées avec de l'hydroxyde chloré d'aluminium :

- pour une exposition courte, les valeurs des NOAEL sont comprises entre 5 et 10 mg/m³ ; les LOAEL entre 10 et 80 mg/m³ ;
- pour une exposition de moyenne durée (inférieure à 1 an), les NOAEL varient de 0,1 à 5 mg/m³ ; les LOAEL entre 5 et 10 mg/m³ ;
- pour des expositions de longue durée, les NOAEL sont comprises entre 0,01 et 5 mg/m³ ; les LOAEL vers 5 mg/m³.

Aucune étude en population humaine n'a été publiée sur la mortalité consécutive à une exposition de courte, moyenne ou longue durée à des composés aluminiques. Les effets observés sont dus plus aux poussières ou particules qu'à l'aluminium. Aucune expérimentation animale n'a permis d'observer un excès de mortalité parmi les animaux exposés.

Des données expérimentales animales, il est très difficile de dégager une étude pivot, permettant de disposer d'une valeur de NOAEL ou LOAEL suffisamment pertinente pour calculer une VTR.

8.4.2.2. Les VTR

Quelle que soit l'agence, aucune VTR pour la voie respiratoire n'a été dérivée :

- L'ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) justifie cette absence de VTR en arguant que les effets pulmonaires observés expérimentalement et en population humaine semblent dus à une surcharge en particules. Il n'est donc pas possible de relier ces pathologies à l'action de l'aluminium. Par ailleurs, la trop mauvaise caractérisation de

l'exposition des études étudiant les effets neurologiques empêchent également d'établir des VTR [ATSDR 1999].

- L'US EPA (Environment Protection Agency) ne justifie pas l'absence de VTR dans sa base de données. Elle précise que cette donnée n'est pas disponible pour le moment sans que l'on sache s'il y a un processus d'expertise en cours.

8.4.2.3. Valeurs en milieu professionnel

Les organismes professionnels américains, NIOSH et ACGIH, ont proposé, en 1992 et 1996 des valeurs pour des durées d'exposition quotidiennes sur 8 heures. Elles sont de 2 mg/m³ pour les sels solubles d'aluminium et de 10 mg/m³ pour les poussières totales.

L'OSHA avait en 1974 proposé des valeurs de 15 mg/m³ pour les poussières totales et de 5 mg/m³ pour les fractions respirables.

8.4.3. La voie orale

8.4.3.1. Valeurs expérimentales

Les données expérimentales animales disponibles sur l'exposition à l'aluminium par voie orale ont été tirées du Toxicological Profile de l'ATSDR.

Exposition courte

En toxicologie aiguë, la DL₅₀ est un repère classique. La mort de 50% des animaux inclus dans l'étude survient dans les quelques heures à quelques jours suivant l'administration d'une dose unique. Selon la forme chimique sous laquelle se trouve l'aluminium, les DL50 varient de 162 à 980 mg/kg.

On peut également s'appuyer, en population humaine, sur les cas rapportés d'intoxication. Ils permettent de situer des niveaux de doses pour lesquelles des effets ont été observés. La seule forme chimique incriminée est le phosphore d'aluminium. Il faut souligner que dans ce cas, la toxicité a été préférentiellement attribuée au gaz phosphine produit au niveau du tractus gastro-intestinal.

Concernant l'exposition sub-chronique et chronique, les données animales sont présentées dans le tableau 3 ci-après.

Exposition subchronique

Les NOAEL varient de 79 à 330 mg/kg/j. Aucune forme chimique de l'aluminium ne se distingue. Les nitrates, chlorures et oxydes ont été utilisés dans les expérimentations. De nombreuses espèces animales également.

Les LOAEL varient de 133 à 250 mg/kg/j, sans qu'on puisse ainsi isoler une forme chimique particulière d'aluminium.

Exposition chronique

Les NOAEL varient de 0,6 à 979 mg/kg/j sans que l'on puisse incriminer une forme particulière d'aluminium ni un type d'effet sanitaire.

Aucun LOAEL n'a été déterminé.

Tableau 24 : Bilan des études de toxicité chronique sur différents sels d'aluminium.

Sel administré	Durée (jours)	Espèce	Organe Cible	NOAEL (mg/kg/j)	LOAEL (mg/kg/j)	Références
Chlorure d'aluminium	13	Rat	Reproduction	110		<i>McCormack 1979</i>
	49	Souris	Général / système hématopoïétique	195		<i>Oteiza, 1993</i>
	49		Général / système nerveux central		195	<i>Oteiza, 1993</i>
	180		Reproduction	49,1		<i>Ondreicka, 1966</i>
	390		Général	49		<i>Ondreicka, 1966</i>
	390		Reproduction	49		<i>Ondreicka, 1966</i>
	390		Système immunitaire	49		<i>Ondreicka, 1966</i>
Hydroxyde d'aluminium	15	Souris	Général		141	<i>Domingo, 1989</i>
	16	Rat	Général / Poids	158		<i>Greger, 1986</i>
Lactate d'aluminium	70	Rat	Muscle	100		<i>Konishi, 1996</i>
	21	Souris	Général	330		<i>Donald, 1989</i>
	21		Reproduction		155	<i>Donald, 1989</i>
	21		Reproduction	250		<i>Golub, 1992</i>
	21		Reproduction / Développement		250	<i>Golub, 1992</i>
	21		Reproduction / Développement		155	<i>Golub, 1995</i>
	21		Système nerveux central		250	<i>Golub, 1992</i>
	21		Système nerveux central	330		<i>Donald, 1989</i>
	31		Reproduction / Développement		155	<i>Yoshida, 1989</i>
	31		Système immunitaire		155	<i>Yoshida, 1989</i>
	35		Reproduction / Développement	330		<i>Golub, 1998</i>
	42		Général / Rein	130		<i>Golub, 1989</i>
	42		Système immunitaire	195		<i>Yoshida, 1989</i>
	42		Système nerveux central	62	130	<i>Golub, 1989</i>
	45		Reproduction / Développement		155	<i>Donald, 1989</i>
	90		Général / Poids	195		<i>Golub, 1992</i>
	90		Système nerveux central		195	<i>Golub, 1992</i>
	170		Reproduction / Développement		155	<i>Golub, 1995</i>
	170		Système nerveux central		155	<i>Golub, 1995</i>
	180		Reproduction / Développement		200	<i>Golub, 1993</i>
180	Système immunitaire		200	<i>Golub, 1993</i>		

Tableau 24 (suite)

Sel administré	Durée (jours)	Espèce	Organe Cible	NOAEL (mg/kg/j)	LOAEL (mg/kg/j)	Références
Nitrate d'aluminium	30	Rat	Général	133		<i>Gomez, 1986</i>
	100		Général	284		<i>Domingo, 1987</i>
	116		Reproduction	52		<i>Domingo, 1987</i>
	195		Système nerveux central	125		<i>Domingo, 1996</i>
Phosphate d'aluminium sodium	182	Chien	Général	75		<i>Pettersen, 1990</i>
	182		Système nerveux central	75		<i>Pettersen, 1990</i>
Sulfate d'aluminium potassium	560	Souris	Général	979		<i>Oneda, 1994</i>
	560		Système immunitaire	979		<i>Oneda, 1994</i>
	560		Système nerveux central	979		<i>Oneda, 1994</i>
	730		Général	1,2		<i>Schroeder, 1975</i>
	730		Système immunitaire	1,2		<i>Schroeder, 1975</i>
	840	Rat	Général	0,6		<i>Schroeder, 1975</i>
	840		Système immunitaire	0,6		<i>Schroeder, 1975</i>

De l'analyse des données du tableau 24 présenté, il ressort, après exposition à l'aluminium par voie orale, une grande dispersion des NOAEL et LOAEL, pour un même sel d'aluminium et une même espèce animale. Il faut également noter que, dans la majorité des cas, les valeurs numériques des NOAEL et LOAEL sont très proches les unes des autres. Ne disposant pas dans ces études de données toxicocinétiques, il est impossible d'apprécier l'exposition réelle des animaux, ce qui peut expliquer la dispersion des valeurs obtenues. Il faut également souligner que la biodisponibilité variable des différentes formes d'aluminium (cf. cinétique et métabolisme de l'aluminium) constitue un facteur qui complique l'exploitation de ces valeurs. Ces constatations renforcent les réserves émises par les groupes d'experts sur la difficulté de déterminer avec pertinence ces valeurs et de les utiliser dans le but d'élaborer une ou des VTR.

8.4.3.2. Les VTR

L'ATSDR et l'US EPA proposent chacune une VTR pour cette voie d'exposition mais pour des durées d'exposition différentes. Elles ont été dérivées à partir d'études expérimentales sur les animaux. L'ATSDR justifie ce choix par l'inadéquation des données obtenues en population humaine, les études ayant focalisé leur attention sur des individus spécifiques tels que les dialysés. Dans ce cas, l'exposition à l'aluminium shunte l'absorption au niveau intestinal et ne correspond donc pas aux conditions d'exposition de la population générale. L'état de Californie propose un raisonnement plus poussé conduisant à déterminer une VTR sous la forme d'une concentration d'aluminium dans l'eau de consommation.

VTR subchronique

Seule l'ATSDR propose une VTR pour cette durée d'exposition comprise entre 15 jours et 6 mois. En 1999, cette agence a fixé un MRL (minimal risk level) à 2 mg/kg/j. L'étude servant de support à l'établissement de cette valeur numérique est celle publiée par Golub et al. en 1989. Cette étude expérimentale portait sur des souris adultes exposées pendant 6 semaines à du lactate d'aluminium mélangé à leur alimentation. Sous cette forme chimique, l'aluminium semble avoir une biodisponibilité intermédiaire parmi les nombreuses formes chimiques existantes.

L'effet sanitaire observé est la diminution de 20 % de l'activité motrice spontanée dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin. Cet effet est observé pour une dose de 130 mg/kg/j ; elle correspond au LOAEL. Aucun effet n'est observé à la dose expérimentale précédente de 62 mg/kg/j qui correspond au NOAEL de l'étude. Ce même effet est observé en proportion plus importante pour des doses plus élevées, signifiant ainsi, l'existence d'une relation dose-réponse. Des résultats similaires ont également été rapportés lors d'expérimentations menées sur le rat (Golub et al. 1992).

D'autres effets neurologiques ont également été rapportés pour des niveaux d'exposition similaires à ceux présentés ci-dessus. De nombreuses autres études ont décrits des effets d'autres natures pour des doses administrées inférieures, mais l'ATSDR les considère inappropriées pour un calcul de VTR, en raison de modalités d'exposition non réalistes, telles que l'alimentation des animaux par gavage, qui ne correspond pas à une exposition environnementale, et l'augmentation de la biodisponibilité de l'aluminium, favorisée par l'administration concomitante de citrate ou de fluor. Le gavage conduit à une surcharge temporaire brève en aluminium qui peut expliquer l'apparition des effets osseux due à une compétition intense avec les phosphates. On se situe ainsi plutôt dans un domaine d'exposition aiguë.

Le NOAEL de 62 mg/kg/j est ensuite divisé par un facteur d'incertitude de 30 qui tient compte d'une transposition des résultats de l'animal à l'homme et de la sensibilité au sein de la population humaine. Une valeur numérique de 3 est affectée à la transposition inter-espèces car les connaissances indiquent que l'homme n'est pas plus sensible que l'animal. Une valeur numérique de 10 est fixée pour tenir compte de la différence de sensibilité au sein de la population humaine.

VTR chronique

Seule l'US EPA a fixé une VTR pour cette durée d'exposition. Pour sa part, le groupe d'experts de l'ATSDR, bien qu'ayant fixé une VTR subchronique, n'a pas souhaité, à partir de cette dernière, dériver une VTR chronique. La justification est que les études menées conformément à un plan expérimental de chronicité n'ont pas montré de modifications histopathologiques et non pas évalué d'effets sanitaires tels que la neurotoxicité ou des effets osseux.

Reference Dose (RfD) de l'US EPA

En 1988, l'US EPA propose une VTR pour une exposition chronique à du phosphore d'aluminium fixée à 0,4 µg/kg/j. L'étude expérimentale ayant servi de support à la construction de cette VTR est celle publiée par Hackenburg et al. en 1972. Cette étude portait sur des rats males et femelles exposés pendant 2 ans à du phosphore d'aluminium présent dans leur alimentation. Une seule dose expérimentale a été utilisée. Aucune différence histologique et biologique n'a été observée entre les exposés et les témoins. Seule une réduction du poids des animaux semble avoir été décrite. Les effets sanitaires attendus proviendraient cependant plus de la décomposition du complexe, au niveau intestinal, en phosphine qui est un gaz particulièrement toxique. L'implication de l'aluminium ne paraît donc pas évidente.

Compte tenu de l'absence d'effet, la dose administrée au cours de l'étude est retenue comme étant un NOAEL. Sa valeur numérique est de 0,043 mg/kg/j de phosphore d'aluminium. Un facteur d'incertitude de 100 est appliqué à ce NOAEL afin de tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la différence de sensibilité au sein de la population humaine. Chacune de ces incertitudes est affectée d'une valeur 10.

De nombreuses interrogations sur l'étude sélectionnée réduisent la pertinence de cette VTR :

- elle n'a été conduite qu'avec une seule dose administrée. Il n'est ainsi pas possible de préciser s'il existe une relation dose-effet ;
- cette seule dose est retenue comme étant un NOAEL bien qu'aucun autre repère ne permette de situer cette valeur ;
- la forme chimique de l'aluminium semble être très éloignée de celles classiquement rencontrées dans les milieux environnementaux ;
- aucune information sur sa biodisponibilité n'est disponible, empêchant toute comparaison et toute compréhension de son importance ;
- aucune donnée cinétique sur l'exposition des animaux n'est disponible ;
- il ne semble pas y avoir de rapport écrit détaillant l'évaluation réalisée au sein de l'agence américaine.

La DHTP de l'OMS

L'OMS a défini en 1989 une dose hebdomadaire tolérable à titre provisoire (DHTP) (Provisionally Tolerable Weekly Intake) de 7 mg/kg de poids corporel (WHO, 1989). Dans sa monographie n° 194, publiée en 1997, l'IPCS⁶-WHO indique que les preuves d'une relation entre une exposition à l'aluminium et des effets sur la santé sont insuffisantes pour justifier de réviser les valeurs guides fixées antérieurement concernant l'exposition des personnes en bonne santé non exposées professionnellement. Cette valeur de DHTP correspond à un apport tolérable total de 420 mg par semaine pour un adulte de 60 kg. Ceci équivaut en pratique à une dose journalière tolérable (DJT) de 1 mg/kg de poids corporel ou 60 mg/j pour un adulte.

⁶ IPCS : International Programme on Chemical Safety

Démarche de l'Etat de Californie

L'agence de protection de l'environnement de l'état de Californie recommande des valeurs de qualité des milieux pour différentes substances. Ces valeurs numériques sont établies pour protéger la santé humaine : ce sont des objectifs de santé publique.

Ces valeurs peuvent être considérées comme des VTR à l'instar de la démarche de l'US EPA au niveau fédéral qui propose des "Drinking water unit" pour les cancérogènes. Ces DWU représentent les niveaux de risque individuel de survenue de la pathologie en fonction de la concentration dans l'eau de consommation. Pour les effets non cancérogènes de l'aluminium, l'état de Californie pousse donc le raisonnement jusqu'à proposer une concentration dans l'eau de boisson calculée en s'appuyant sur la méthode de construction d'une VTR pour des effets avec seuil de dose (NOAEL ou LOAEL / facteurs d'incertitude). L'équation utilisée tient compte également de la contribution relative de la source, du poids corporel et de la quantité d'eau bue quotidiennement. La concentration obtenue est celle qui peut être bue tous les jours de sa vie sans risque de voir se manifester de pathologies.

L'équation s'écrit :

$$C = \frac{\text{NOAEL} \times \text{BW} \times \text{RSC}}{\text{UF} \times \text{W}}$$

C : concentration de l'aluminium dans l'eau de boisson

NOAEL : valeur tirée des études supports

BW : poids d'une personne (70 kg pour un adulte ; 10 kg pour un enfant)

RSC : contribution de la source (généralement < 10 % pour l'eau)

UF : facteurs d'incertitude

W : quantité d'eau ingérée par jour (2L pour un adulte ; 1 L pour un enfant)

La première étape de la démarche consiste à recenser et analyser l'ensemble des études publiées, animales ou en population humaine, afin de sélectionner celles qui serviront de support au calcul. Ensuite en fonction de l'étude, les valeurs numériques affectées aux paramètres sont fixées par jugement d'experts.

Dans le cas de l'aluminium, le groupe d'experts a retenu trois études sans que la justification puisse être retrouvée dans le document publié. Une étude expérimentale animale et deux études en population humaine ont été sélectionnées.

- la première a été publiée par Golub et al. en 1993.

Cette étude permet de déterminer un LOAEL à 200 mg/kg/j. On notera qu'il s'agit en fait de la seule dose expérimentale administrée aux souris au cours de l'étude. L'effet critique est l'altération de la production de cytokines dans la rate. Un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué pour tenir compte du passage du LOAEL au NOAEL, de la transposition animal-homme et des différences de sensibilité dans la population humaine. Cette étude n'ayant été conduite qu'avec une seule dose ne renseigne pas sur une éventuelle relation dose-effet, en limitant ainsi la pertinence.

La contribution relative de cette source à l'exposition totale en aluminium est fixée à 10% des apports quotidiens, valeur numérique élevée par rapport à ce qui est connue. La concentration d'aluminium dans l'eau de boisson est calculée à 700 µg/l.

- La deuxième étude a été publiée par Greger and Braier en 1983.

Encore une fois une seule dose expérimentale a été incluse dans le protocole de l'étude. Les personnes ont été leur propre témoin et ont reçu pendant 20 jours 125 mg/kg/j d'aluminium et pendant 20 jours 4,5 mg/kg/j d'aluminium. La dose de 125 mg/kg/j est retenue comme étant un NOAEL car aucun effet toxique n'a été rapporté. Seule une augmentation de l'aluminium sérique à des concentrations observées dans les cas d'atteinte cérébrale chez des patients dialysés a été mesurée. A partir de ce NOAEL, un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour tenir compte de l'inadéquation de la durée d'exposition (valeur 10) et de la variation inter-individuelle (valeur 10). Cette deuxième étude paraît plus intéressante car réalisée en population humaine. Cependant, encore une fois, une seule dose a été administrée au cours de l'étude limitant l'interprétation des résultats.

La contribution relative est fixée à 1 en raison de la conduite du protocole. Chacune des valeurs numériques des facteurs d'incertitude utilisés est aussi forte que dans le cas précédent. Bien que le LOAEL soit différent, compte tenu des autres hypothèses, la concentration d'aluminium est quasiment identique à celle calculée avec l'étude précédente : 625 µg/l.

- La troisième étude a été publiée par Bishop et al. en 1997.

Elle a été menée chez des enfants prématurés qui recevaient une nutrition par voie parentérale. Cette étude a mis en évidence des effets neurologiques chez ces enfants dont l'alimentation contenait 45 µg/kg/j d'aluminium. Le facteur d'incertitude appliqué est de 100 pour tenir compte du passage d'un LOAEL à un NOAEL (valeur 10), de l'inadéquation de la durée d'exposition (valeur 3) et de la variabilité inter-individuelle (valeur 3).

La contribution relative est fixée à 1 car les enfants prématurés ne sont alimentés que par voie parentérale ; il n'y a donc pas d'autres apports d'aluminium. Les experts ont également jugé nécessaire d'introduire dans l'équation un terme représentant l'absorption intestinale pour corriger la nature de l'alimentation des enfants dans l'étude et se replacer dans des conditions d'exposition réalistes. La valeur numérique de l'absorption intestinale est fixée à 0,2 %, valeur dans la fourchette basse des connaissances actuelles. La quantité d'eau ingérée quotidiennement est divisée par deux par rapport à un enfant de 2 ans. La concentration d'aluminium résultante est de 450 µg/l, légèrement inférieure aux deux précédentes.

La démarche proposée par l'agence de protection de l'environnement de l'état de Californie est originale et intéressante. Le document en notre possession ne permet pas d'en apprécier toute la rigueur, des justifications n'étant pas exprimées dans le corps du texte. Les points faibles sont :

- les critères de sélection des trois études retenues pour servir de support au calcul final ne sont pas détaillés ;
- les effets décrits dans chacune de ces études sont différents, ce qui interroge sur la finalité des concentrations calculées et de celle qui a été retenue ;
- les hypothèses permettant de comprendre les valeurs numériques fixées pour certains termes de calcul, tels que la contribution relative de la source ou l'absorption intestinale, n'est pas toujours claire

Au final, ce manque de précision laisse une impression mitigée d'autant plus que les 3 concentrations calculées sont très proches les unes des autres. La valeur retenue est la moyenne des trois sans qu'une seule justification ne vienne appuyer ce choix. La transparence n'est pas complète.

8.4.4. La voie cutanée

8.4.4.1. Valeurs expérimentales

Aucune VTR n'existe pour cette voie d'exposition. L'hypothèse est admise mais aucun effet n'a été décrit en regard d'une exposition par cette seule voie d'exposition. Sa contribution à la dose totale d'exposition n'est pas déterminée. Dans ce contexte, aucune des agences qualifiées n'en discute l'opportunité.

8.4.4.2. Les VTR

Une seule étude, ancienne (1973), sert de support à l'analyse faite par l'ATSDR. Elle porte sur de nombreuses formes chimiques de l'aluminium ainsi que sur plusieurs espèces animales. Cette forme chimique de l'aluminium conditionne les effets observés et les niveaux de doses qui s'y rapportent. Elles varient de 0,005 à 0,1 g pour du chlorure d'aluminium et de 0,006 à 0,13 g pour du nitrate d'aluminium.

8.4.5. Conclusions sur les valeurs toxicologiques de références

L'analyse des valeurs expérimentales animales, après exposition à l'aluminium par voie orale, montre une grande dispersion des NOAEL et LOAEL, pour un même sel d'aluminium et une même espèce animale. Il faut également noter que, dans la majorité des cas, il existe peu ou pas d'écart entre les valeurs des NOAEL et celles des LOAEL. Il est donc difficile de se prononcer sur la précision de ces valeurs, parfois retenues par les agences qualifiées. Ne disposant pas dans ces études de données toxicocinétiques, il est impossible d'apprécier l'exposition réelle des animaux, ce qui peut expliquer la dispersion des valeurs obtenues. Il faut également souligner que la biodisponibilité variable des différentes formes d'aluminium (cf. cinétique et métabolisme de l'aluminium) constitue un facteur qui complique l'exploitation de ces valeurs. Ces constatations renforcent les réserves émises par les groupes d'experts sur la difficulté de déterminer avec pertinence ces valeurs et de les utiliser dans le but d'élaborer une ou des VTR.

Toutefois, certaines agences internationales ont proposé des VTR pour l'aluminium, telles que la « Reference Dose » (RfD) de l'US EPA, le « minimal risk level » de l'ATSDR, la DJT de l'OMS ou la concentration maximale tolérée dans l'eau de consommation humaine, proposée dans la démarche de l'état de Californie. Pour la RfD, celle-ci ne semble pas construite sur des bases scientifiques solides. Pour les autres VTR proposées, on remarque que les études ayant servi de support à leur élaboration n'ont pas cherché à établir des relations dose-réponse. La démarche de l'agence de protection de l'environnement de l'état de Californie est intéressante, car elle propose des VTR directement opérationnelles en rapport avec l'exposition potentielle d'une population générale. Les justifications des hypothèses et des choix ne sont cependant pas toujours bien étayées.

9. CONCLUSIONS

L'aluminium : un composé ubiquitaire présent sous différentes formes chimiques dans l'environnement

L'aluminium est un des constituants majeurs de l'écorce terrestre (8,6% de l'ensemble des constituants). Il est aussi abondant dans les sols qui dérivent des roches par altération, que dans les roches elles-mêmes. L'aluminium est, après l'oxygène et le silicium, le troisième élément le plus important dans la lithosphère et l'élément métallique le plus abondant.

L'étude de la spéciation de l'aluminium, c'est à dire de ses différentes formes chimiques, est complexe. A l'état naturel, l'aluminium n'est jamais retrouvé sous forme de métal et est toujours combiné à d'autres éléments. L'aluminium présentant une forte affinité pour l'oxygène, il est majoritairement retrouvé sous forme oxydée (alumine Al_2O_3), insoluble dans l'eau. La répartition en diverses formes physiques et chimiques de l'aluminium, ainsi que sa solubilité, dépendent d'un très grand nombre de paramètres physico-chimiques, dont le pH, la température, la teneur en carbone organique dissous et de nombreux autres ligands.

Seule la spéciation de l'aluminium dans l'eau peut être actuellement appréhendée. La spéciation de l'aluminium dans les aliments est difficile à apprécier d'autant plus qu'elle est probablement très largement modifiée au cours du transit dans le tube digestif. Les sols présentant dans leur grande majorité des pH compris entre 4 et 10, l'aluminium qu'ils contiennent, complexé à des hydroxydes, n'est pas (ou peu) transféré vers les eaux souterraines par les eaux d'infiltration. En revanche, il peut être apporté par les eaux de ruissellement (transport d'argiles) dans les eaux superficielles et dans les eaux souterraines des milieux fissurés.

Dans ce contexte, quelles que soient les techniques utilisées et les matrices étudiées, le dosage de l'aluminium reste actuellement délicat en raison de l'ubiquité de cet élément et des risques de contamination inter échantillons qui en résultent. Des précautions rigoureuses doivent être prises lors du prélèvement, de la conservation de l'échantillon, de la préparation de l'échantillon et de l'analyse.

Les nombreuses propriétés physico-chimiques de l'aluminium, en particulier sa basse densité, sa grande malléabilité, sa grande ductilité, sa bonne conductivité électrique et chimique, sa résistance à la corrosion et à la traction, en font un métal très utilisé dans de nombreux domaines :

- Industries du bâtiment, des transports,
- Industries agroalimentaires (conservation, colorants, additifs, etc..), industries de l'emballage (boîtes-boisson, barquettes alimentaires), fabrication d'ustensiles de cuisine,
- Industries Pharmaceutiques (pansements gastriques, antiacides, adjuvants de vaccins, verre pharmaceutique),
- Chirurgie (céramiques en chirurgie orthopédique et dentaire, alliages dans les implants orthopédiques),
- Cosmétologie (antiperspirants, colorants capillaires...),
- Traitement des eaux d'alimentation (agents flocculants et clarifiants).

9.1 Sources d'aluminium

En population générale, les apports d'aluminium proviennent des aliments, de l'eau de boisson, de certains produits de santé mais également de l'environnement. En milieu professionnel, l'inhalation de poussières pouvant contenir des teneurs élevées en aluminium constitue dans ce cas une majoration importante des apports quotidiens.

9.1.1 Aliments

Du fait de la distribution environnementale ubiquitaire de l'aluminium, tous les aliments d'origine végétale ou animale contiennent de l'aluminium. Le plus souvent, les teneurs rencontrées se situent dans la gamme de 1 à 10 mg/kg de matière humide brute. La présence d'aluminium dans les produits frais est le reflet de la présence naturelle de cet élément dans l'environnement ; pour d'autres denrées, comme les produits en conserve ou transformés, la teneur en aluminium mesurée peut inclure celle provenant des additifs ou de la migration à partir des emballages.

9.1.2 Eaux

L'apport d'aluminium par l'intermédiaire des eaux de distribution publique a trois origines :

- La première est liée à la présence naturelle d'aluminium dans les eaux de ressources ; l'aluminium peut alors se trouver sous 3 formes : insoluble, colloïdale et soluble.

- La seconde est en rapport avec le traitement des eaux : selon l'origine et les caractéristiques de l'eau, le traitement comporte plusieurs étapes notamment pour les eaux superficielles (les plus riches en aluminium). La clarification des eaux est l'étape qui a pour but essentiel l'élimination du trouble de l'eau dû à des matières en suspension et à des matières colloïdales. Les colloïdes sont en général très stables dans l'eau. Toutefois, la stabilité de ces colloïdes peut être réduite voire complètement annulée par un traitement chimique qui neutralise leurs charges électriques négatives (phase de « coagulation »). L'agrégation des particules devient alors possible ; elles peuvent ensuite être séparées dans une étape dite de « floculation ». Les réactifs chimiques utilisés pour la coagulation des eaux sont des sels de fer ou d'aluminium qui par hydrolyse conduisent à des formes cationiques plus ou moins chargées électriquement. Pour les sels d'aluminium, ce sont principalement le sulfate d'aluminium et les sels d'aluminium prépolymérisés. C'est lors de cette phase de clarification (coagulation-floculation) que les eaux de distribution publique peuvent s'enrichir en aluminium.

- L'aluminium est également utilisé pour le traitement de l'eau de certains réseaux d'immeubles dans un procédé de lutte anti-corrosion avec un effet secondaire anti-tartre. Il s'applique aux installations de production et de distribution en acier galvanisé à circuit bouclé et à circulation continue. Il est très employé pour la production d'eau chaude sanitaire en milieu hospitalier.

En France, le seuil d'aluminium à ne pas dépasser dans les eaux de distribution publique est de 0,2 mg/L . Ce seuil correspond à la référence de qualité figurant dans l'annexe 13-1-II du Code de la santé publique.

9.1.3 Produits de santé

Les principales sources d'apports en aluminium dans le domaine des produits de santé proviennent des anti-acides et des pansements gastro-intestinaux dont l'aluminium constitue le principe actif.

Par ailleurs, de nombreuses formes galéniques sèches utilisent comme excipients les argiles et les kaolins qui sont des dérivés naturels de l'aluminium mais l'apport en aluminium est alors beaucoup plus faible. Il en est de même pour certaines spécialités contenant des laques aluminiques.

Les solutés de nutrition parentérale ainsi que l'eau pour la dilution des concentrés pour hémodialyse constituent également une source d'aluminium, ces solutés étant soumis à la réglementation de la pharmacopée européenne.

Les produits cosmétiques, principalement les antiperspirants, peuvent également constituer une source d'aluminium, certains ingrédients dérivés de l'aluminium entrant dans leurs compositions.

9.2 Cinétique et métabolisme de l'aluminium

Du fait de la multiplicité des voies d'absorption (orale, respiratoire et cutanée) et du caractère ubiquitaire de l'aluminium dans l'environnement, l'être humain est en contact permanent avec cet élément. La contribution des différentes voies à la quantité finale reçue par l'organisme dépend des quantités externes apportées par chacune de ces voies et de leurs coefficients d'absorption respectifs.

- Par ingestion, l'absorption de l'aluminium est influencée par de nombreux facteurs - pH, spéciation, effet matrice, facteurs physiologiques et pathologiques - et est généralement inférieure à 1%. Au vu des données analysées, même si les coefficients d'absorption pourraient différer selon que l'aluminium provienne de l'eau, des aliments ou des produits de santé (pansements gastriques et médicaments anti-acides à base d'aluminium), ils restent dans une fourchette de 0,1 à 1%, avec un facteur 10 à 100 fois plus faible pour les médicaments anti-acides.

- La plupart des auteurs considèrent la voie respiratoire comme négligeable en population générale en raison de la présence très faible d'aluminium dans l'air ambiant.

- Le passage transcutané de l'aluminium, bien qu'il semble faible, est avéré : les études disponibles sont peu nombreuses et son évaluation se heurte à l'absence d'une méthode normalisée.

Dans le sang, l'aluminium se retrouve majoritairement dans la fraction plasmatique, lié de façon préférentielle à la transferrine (80%), mais également à l'albumine (10%) et à des protéines de bas poids moléculaire, formes de transport qui vont favoriser son stockage vers des organes préférentiels.

Il a été montré chez l'animal que l'aluminium se répartit largement dans tout l'organisme avec cependant, un tropisme préférentiel pour l'os et qu'il franchit les barrières fœto-placentaire et hémato-encéphalique. Chez l'homme, la charge naturelle en aluminium se distribue de façon majoritaire entre le système osseux, les poumons, le foie et de façon minoritaire au niveau du système nerveux central.

Les reins constituent l'émonctoire principal de la fraction de l'aluminium effectivement absorbée et à l'arrêt de l'exposition, la cinétique de décroissance de la concentration urinaire est triphasique. Les faibles concentrations d'aluminium retrouvées dans les fèces après administration intra-veineuse d'aluminium radioactif témoignent de l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

Les connaissances sur la cinétique (demi-vie) et la distribution de l'aluminium dans l'organisme demeurent insuffisantes à ce jour pour clarifier la signification des dosages de l'aluminium dans les liquides et tissus biologiques en tant que marqueurs d'expositions récentes, chroniques ou de la charge corporelle.

9.3 Données d'exposition

Chez l'homme, les principales voies d'exposition reconnues, sont les voies orale, cutanée et respiratoire. Pour la voie orale, en dehors de toute exposition professionnelle, l'ingestion d'aliments constitue 95% des apports quotidiens; l'aluminium présent dans les aliments de base ou l'eau de boisson résulte d'un phénomène naturel, d'un ajout d'additifs alimentaires, d'un traitement de l'eau ou d'une migration du contenant vers le contenu. Dans le cas de l'instauration d'une thérapie par médicaments anti-acide ou par pansements digestifs à base d'aluminium, l'exposition est majorée. L'inhalation demeure une voie d'exposition mineure, sauf en milieu professionnel où l'atmosphère des ateliers peuvent contenir des teneurs élevées en aluminium.

9.3.1 Aliments

Les différentes enquêtes de consommation réalisées dans différents pays montrent que l'apport en aluminium lié aux denrées alimentaires (à l'exclusion de l'eau de boisson) se situe majoritairement entre 5 et 12 mg/j. En France, en l'état actuel des données disponibles, l'apport moyen lié aux denrées alimentaires est de 2 à 2,8 mg/j pour la population adulte et environ 1,80 mg/j pour les enfants de 3 à 14 ans.

L'estimation des apports en aluminium par les additifs peut être considérée en France comme négligeable. Les apports liés à la migration de l'aluminium à partir des emballages, des ustensiles et des conditionnements des boissons ont été estimés et dans un scénario d'exposition maximaliste, ils représenteraient une augmentation de 4 à 13 mg/j.

Il n'existe pas d'aliment vecteur majeur ; en conséquence, il n'y a pas de groupes de consommateurs particulièrement exposés.

9.3.2 Eaux

1) Eaux de distribution publique :

- *Pour les eaux d'origine souterraines*, on retrouve la bonne qualité des eaux de la ressource :
 - 99,3 % des quantités d'eau produites ont une teneur moyenne et 97,5% ont une teneur maximale inférieures à 0,2 mg/L.
 - 98,2% des quantités d'eau produites ont une teneur moyenne inférieure ou égale à 0,1 mg/l
 - 92,1% des quantités d'eau produites ont une teneur moyenne inférieure ou égale à 0,05 mg/l
- *Pour les eaux d'origine superficielle*,
 - 99,2 % des quantités d'eau produites ont des teneurs moyenne en aluminium inférieures à 0,2 mg/L et 85,3 % une teneur maximale inférieure à cette valeur de référence.
 - 90,9% des quantités d'eau produites ont une teneur moyenne inférieure ou égale à 0,1 mg/l
 - 69,6% des quantités d'eau produites ont une teneur moyenne inférieure ou égale à 0,05 mg/l

2) Eaux embouteillées :

Les teneurs en aluminium dans les eaux embouteillées proviennent des résultats de l'enquête lancée en 1995 par la DGS sur les eaux conditionnées et des résultats du contrôle sanitaire.

- *Eaux minérales naturelles*

Treize sources sur les 69 ont des teneurs supérieures à 0,01 mg/L en aluminium dont l'eau est de l'eau plate (qui peut servir à la préparation des biberons). Si l'on compare à la valeur réglementaire applicable aux eaux de source et aux eaux rendues potables par traitement (soit 0,2 mg/L), une seule eau minérale naturelle a une teneur supérieure à cette valeur.

- *Eaux de source et eaux rendues potables par traitement*

Les eaux de source ont des teneurs en aluminium inférieures à 0,2 mg/L et sont conformes à la réglementation. 47 eaux de source 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. Pour les trois eaux rendues potables par traitement, une seule a une teneur en aluminium supérieure à 0,1mg/L (teneur en aluminium : 0,125 mg/L).

9.3.2.1 Données de consommation d'eaux

La consommation d'eaux peut être variable selon qu'il s'agit d'eaux distribuées dans les réseaux publics ou d'eaux embouteillées du fait de leurs caractéristiques physico-chimiques, notamment de leurs minéralisations et pour certaines de leurs teneurs en gaz carbonique.

La consommation quotidienne d'eau d'un adulte peut être estimée :

- forfaitairement à 2 litres par jour comme dans la démarche établie par l'OMS pour fixer les limites de qualité applicables aux eaux d'alimentation,
- à partir d'enquêtes de consommation.

Les chiffres de l'Observatoire des Consommations Alimentaires (OCA - Enquête INCA 1999) donnent les valeurs suivantes pour les adultes (tableau n°25) :

Tableau n°25 : consommations d'eau/ personne / jour d'après enquête INCA 1999

Nature de l'eau	Consommation quotidienne moyenne, toutes réponses confondues	Consommation quotidienne moyenne, pour les seuls adultes consommateurs	Consommation quotidienne pour les seuls adultes consommateurs percentile 97,5	Consommation maximale déclarée
Eau du réseau	0,3 litre	0,4 litre	1,2 litres	2,3 litres
Eau minérale naturelle	0,27 litre	0,4 litre	1,4 litres	3 litres
Eau de source	0,02 litre	0,3 litre	1 litre	1,2 litres

9.3.2.2 Les valeurs d'exposition à l'aluminium dans les eaux d'alimentation

L'évaluation de l'exposition à l'aluminium total due à l'eau distingue les consommations d'eaux de distribution publique, d'eaux minérales naturelles et d'eau de source. Les quantités consommées prises en compte correspondent au percentile 97,5 résultant des données de l'Observatoire des Consommations Alimentaires. Il est proposé pour les eaux de distribution publique de retenir également l'hypothèse d'une consommation de 2 litres par jour par référence aux travaux de l'OMS.

Le tableau n° 26 présente les différents niveaux d'exposition selon les hypothèses retenues. Il fait apparaître qu'une valeur de 1 milligramme par jour d'aluminium total correspond à une valeur haute de l'exposition par consommation d'eau. En considérant le cas ponctuel de la consommation d'une eau ayant une teneur en aluminium total correspondant à une valeur maximale relevée de 5 mg/L, et en prenant une consommation de 1,2 litres par jour, l'exposition serait de 6 mg par litre soit le dixième de la dose journalière provisoire.

Tableau n° 26 : Niveaux d'exposition à l'aluminium total du fait de la consommation d'eau

Eaux	Hypothèse de consommation	Teneurs dans les eaux	Exposition (mg / jour)
Eaux de distribution publique	Enquête OCA : 1,2 litre par jour	Valeur moyenne en aluminium total pour 99,2 % de la population : 0,2 mg/L	0,24 mg/j
		Valeur moyenne en aluminium total pour 99,8 % de la population : 0,5 mg/L	0,6 mg/j
	Référence OMS : 2 litres par jour	Valeur moyenne en aluminium total pour 99,2 % de la population : 0,2 mg/L	0,4 mg/j
		Valeur moyenne en aluminium total pour 99,8 % de la population : 0,5 mg/L	1 mg/j
Eaux de source	Enquête OCA : 1 litre par jour	Valeur maximale relevée : 0,082 mg/L	0,082 mg/j
Eaux minérales naturelle	Enquête OCA : 1,4 litre par jour	Valeur maximale relevée : 0,7 mg/L	1 mg/j
		2 ^{ème} valeur la plus élevée : 0,14 mg/L	0,2 mg/j
		3 ^{ème} valeur la plus élevée : 0,1 mg/L	0,14 mg/j

9.3.3 Produits de santé

Les antiacides à base d'aluminium, prescrits en raison de leurs propriétés pharmacologiques, antiacides et/ou cicatrisantes, constituent une source non négligeable d'apport en aluminium. Selon les médicaments utilisés et la posologie retenue, cet apport quotidien peut être compris entre 500 et 5000 mg. Toutefois, les expertises successives des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont montré, que dans des conditions

normales d'utilisation, l'exposition reste modérée, en raison de la faible absorption de l'aluminium contenu dans les anti-acides.

Ainsi, à titre d'exemple, si l'on se base sur une administration par voie orale d'une spécialité contenant 123 mg d'aluminium par sachet, prescrit à la posologie de 2 à 6 sachets par jour, l'ingestion quotidienne d'aluminium par l'organisme s'élève à des valeurs comprises entre 246 et 738 mg. Compte tenu du coefficient d'absorption digestive des anti-acides estimé à 0,1%, la quantité d'aluminium ingérée quotidiennement par cette thérapeutique correspondrait alors à une exposition directe du sang de l'ordre de 1,72 à 5,16 mg d'aluminium. Si les anti-acides à base d'aluminium ont longtemps été le traitement de base de nombreuses affections peptiques, on assiste actuellement à une diminution très importante de leur prescription dans le traitement des troubles digestifs hauts (reflux gastro-oesophagien), et à leur quasi-disparition dans le traitement de l'ulcère peptique. En effet, depuis plusieurs années, les prescripteurs s'orientent vers des alternatives thérapeutiques comme les inhibiteurs de pompes à protons ou les anti-H2. A ce jour, les anti-acides à base d'aluminium ne sont indiqués qu'en traitement d'appoint épisodique des troubles dyspeptiques. Les seules indications au long cours, concernent les argiles, spécialités très pauvres en aluminium, utilisées pour le traitement des troubles digestifs bas (colopathies).

En ce qui concerne l'hémodialyse, l'aluminium peut provenir de l'eau utilisée pour la dilution des concentrés, de l'acide concentré liquide et de la poudre de bicarbonate. L'eau pour dilution ainsi que l'acide doivent répondre aux exigences de la pharmacopée européenne, en matière de valeurs limites en aluminium, fixées respectivement à 10 µg/l (norme 1167 - 2^{ème} édition de la pharmacopée européenne - 1992) et 100 µg/l. Une évaluation de l'exposition du sang à l'aluminium, au cours des séances de dialyse, a été réalisée à partir d'analyses effectuées sur un site de traitement. L'exposition a été évaluée à 0,62 mg d'aluminium par séance et 1,87 mg par semaine (3 séances), les parts respectives de l'apport en aluminium étant de 35% pour la solution acide, 42% pour le bicarbonate solubilisé et 23% pour l'eau pour hémodialyse, montrant ainsi, que la part de l'eau n'est pas prépondérante. La même évaluation, réalisée sur les valeurs limites maximales en aluminium autorisées, conduit à une exposition du sang à l'aluminium par séance de dialyse de 2,35 mg, soit 7,05 mg par semaine.

Pour les solutés de nutrition parentérale, la pharmacopée européenne impose, en ce qui concerne le contenant, une valeur limite d'aluminium extractible de 1 ppm. A l'heure actuelle, une réflexion européenne est en cours pour établir des valeurs limites d'aluminium dans les solutés de nutrition parentérale.

Les produits cosmétiques sont également susceptibles de contenir de l'aluminium, soit en tant qu'ingrédient sous forme de sels et dérivés solubles, soit sous forme de dérivés insolubles dans les conditions normales d'utilisation, susceptibles de libérer de l'aluminium à partir de réactions chimiques ou par relargage. Selon la réglementation européenne, les déodorants/antiperspirants peuvent contenir jusqu'à 20% d'aluminium. Il est possible de réaliser une estimation de l'apport quotidien en aluminium et de l'exposition directe du sang, suite à l'utilisation d'antiperspirants. Ainsi, sur la base d'une application de 0,5 g/jour de produits antiperspirants (Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation – SCCNFP 10/2000), avec un contenu maximal autorisé en aluminium de 20% (Directive européenne – arrêté du 06/02/01), l'apport quotidien en aluminium est estimé à 100 mg. La quantité d'aluminium qui passerait dans la circulation sanguine représenterait alors 0,012 mg, si l'on se réfère à la seule étude réalisée chez l'homme (2 individus) et qui a mis en évidence un passage transcutané de l'aluminium contenu dans les antiperspirants de 0,012%.

9.4 Toxicité de l'aluminium

La toxicité aiguë de l'aluminium est faible. Chez l'homme, aucune observation ne rapporte d'effets nocifs consécutif à une exposition aiguë d'aluminium par voie respiratoire. De même, on ne retrouve pas d'effets nocifs imputable à l'ingestion de fortes quantités d'aluminium, hormis le signalement de cas d'ulcération des lèvres et de la bouche.

La toxicité chronique : la quasi-totalité des effets observés chez l'homme relèvent du domaine de la toxicité chronique. Les premiers signes de toxicité liés à une exposition chronique à l'aluminium ont été révélés en milieu professionnel et chez les patients hémodialysés. Par la suite, des études menées en population générale principalement axées sur le risque neurologique ont été mises en œuvre.

Pour autant, si certains effets liés à une exposition chronique à l'aluminium peuvent être actuellement considérés comme avérés (encéphalopathie, troubles psychomoteurs, atteinte du tissu osseux sous forme d'ostéomalacie et atteinte du système hématopoïétique sous la forme d'une anémie hypochrome), il apparaît que pour d'autres effets initialement suspectés (c'est le cas de la maladie d'Alzheimer), en l'état actuel des connaissances, une relation causale ne peut être raisonnablement envisagée.

9.4.1 Effets avérés chez l'homme

9.4.1.1 Atteinte du système nerveux central

9.4.1.1.a Encéphalopathie

Bien que la neurotoxicité de l'aluminium semble résulter de la conjonction de plusieurs mécanismes encore mal connus, il a été démontré que son accumulation dans l'organisme humain et notamment dans la substance grise cérébrale, peut générer des effets neurologiques.

Cette neurotoxicité a clairement été identifiée dans des circonstances d'exposition particulières qui permettaient l'accumulation de fortes quantités d'aluminium ou le contact direct avec le liquide céphalo rachidien :

➤ Chez les patients insuffisants rénaux dialysés, dont les apports par la dialyse atteignent la circulation sanguine sans avoir à passer la barrière digestive ou chez les patients ayant subi une chirurgie reconstructrice oto-neurologique (avec implants en aluminium). Le type d'effet observé est une encéphalopathie qui ne présente pas de caractéristiques cliniques spécifiques différentes des encéphalopathies induites par d'autres toxiques. L'encéphalopathie semble résulter dans ce contexte :

- d'une part d'une accumulation d'aluminium au cours du temps, du fait des apports chroniques d'aluminium par voies parentérale et orale (association entre la dose cumulée d'aluminium et l'incidence d'encéphalopathie). Il pourrait exister un seuil d'exposition pour lequel le risque d'encéphalopathie est négligeable. Les études publiées permettent de proposer un seuil autour d'une dose cumulée de 3-4 grammes d'aluminium par voie parentérale, avec cependant des variations liées à des susceptibilités individuelles. Les concentrations sériques en aluminium chez les sujets avec encéphalopathie sont généralement supérieures à 100-200 µg/L, alors que chez les sujets dialysés sans encéphalopathie, elles se situent aux alentours de 30-40 µg/L (concentrations chez le sujet sain < 10 µg/L).
- d'autre part une exposition de plus faible durée à de fortes quantités d'aluminium. En effet, à dose cumulée égale, le risque de décès par encéphalopathie est d'autant plus élevé que la concentration d'aluminium dans l'eau du dialysat est élevée. Les niveaux plasmatiques sont dans ce cas le plus souvent supérieurs à 500 µg/l.

La réglementation issue de la pharmacopée européenne a réduit de 30 µg/L à 10 µg/L en 1992, le niveau guide d'aluminium dans l'eau déminéralisée pour dilution des bains de dialyse. De plus, les patients dialysés sont de mieux en mieux contrôlés. Même s'il n'existe pas de valeur guide établie pour les teneurs biologiques en aluminium, il est couramment conseillé que les concentrations sériques en aluminium ne dépassent pas 40 à 50 µg/L. Si les concentrations deviennent plus importantes, les patients sont traités par déféroxamine DFO, qui mobilise l'aluminium accumulé dans les tissus et permet l'élimination de cet aluminium circulant par la dialyse. Ces dispositions semblent suffisantes aux spécialistes pour prévenir la survenue d'encéphalopathie aluminique qui n'est plus décrite à l'heure actuelle que dans de rares cas de contamination de l'eau du dialysat.

➤ Chez des sujets exposés professionnellement, en revanche, la responsabilité de l'exposition à l'aluminium dans les cas isolés d'encéphalopathie décrits est toujours douteuse, en raison essentiellement des co-expositions à d'autres neurotoxiques. Les données disponibles ne permettent pas de comparer dans les différentes populations les doses d'aluminium reçues par les sujets ayant souffert d'encéphalopathie.

➤ En population générale, aucune publication n'a signalé de cas d'encéphalopathie liés à l'ingestion d'aluminium, y compris lors de traitements oraux par anti-acides contenant de l'aluminium ou lors de circonstances accidentelles. Par ailleurs, les doses cumulées d'aluminium ayant conduit à l'observation d'encéphalopathie chez les sujets dialysés sont bien supérieures aux doses susceptibles d'être reçues par voie alimentaire. Ces éléments permettent d'être confiant sur l'absence d'excès de risque d'encéphalopathie par ingestion d'aluminium pour la population.

9.4.1.1.b Troubles des fonctions psychomotrices

➤ Si l'imputabilité de l'aluminium vis à vis de perturbations des fonctions neurologiques à type de troubles psychomoteurs reste difficile à mettre en évidence en population générale et chez les sujets dialysés, *le niveau de preuve retrouvé dans les professions exposées semble en revanche plus important*. Les facteurs de confusion potentiels (âge, niveau socioculturel, consommation d'alcool) ont été pris en compte dans les comparaisons dans la plupart des études, ainsi que les expositions professionnelles à d'autres neurotoxiques. En outre, les déficits observés en relation avec l'exposition à l'aluminium l'ont été dans différentes circonstances professionnelles d'exposition (soudage, fonderie, fabrication de poudre,...) dans lesquelles les co-expositions diffèrent. De plus les groupes d'étude sont souvent jeunes (autour de 40 ans en moyenne) et la probabilité d'une exposition antérieure à d'autres neurotoxiques susceptible de confondre les relations trouvées est faible. On peut cependant préciser que la faible taille des groupes étudiés et le manque de standardisation entre études ne permet pas de définir des atteintes spécifiques, ni des relations exposition-risque utilisables dans une perspective d'évaluation quantitative des risques, même si certaines études ont mis en évidence une corrélation entre la fréquence de ces atteintes et les teneurs urinaires et plasmatiques en aluminium. Dans l'interprétation globale de ces études, il faut envisager également la possibilité que les résultats soient plus souvent les résultats « positifs » (biais de publication) et que plusieurs autres études similaires portant sur de petits groupes de sujets mais n'ayant pas mis en évidence d'association ne soient pas connues.

➤ En *population générale*, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de relier ces troubles des fonctions psychomotrices avec une exposition à l'aluminium par voie alimentaire seule.

➤ *Concernant l'alimentation parentérale*, une réflexion au niveau européen dans le cadre de l'établissement de valeurs limites en aluminium dans les solutés de nutrition

parentérale est en cours. Par ailleurs, une baisse de score du développement mental (index de *Bayley*) a été mise en évidence à l'âge de 18 mois chez des enfants nés prématurément et ayant reçu à la naissance une nutrition parentérale prolongée (supérieure à 10 jours), avec des solutions contenant 250 µg d'aluminium par litre. Ce résultat qui repose sur un essai randomisé, soulève la question des conséquences sur le développement neurologique de forts apports en aluminium par voie parentérale chez des nouveau-nés. Il faut préciser que cette observation ne repose que sur une seule étude et que la valeur prédictive de l'indice utilisé à l'âge de 18 mois sur le devenir intellectuel à plus long terme n'est pas connue. Ces éléments rendent difficile l'évaluation au final du risque lié à une telle exposition.

9.4.1.2 Atteinte du tissu osseux : Aluminium induced bone disease (AIBD)

Le squelette, représentant le site principal de dépôt de l'aluminium, constitue un réservoir de relargage, à partir duquel ce dernier sera progressivement libéré dans la circulation.

Un dépôt excessif d'aluminium au sein du squelette peut conduire à l'instauration d'un syndrome, communément appelé « *aluminum induced bone disease* », correspondant à la survenue d'ostéodystrophie à bas niveau de remodelage osseux, qui présente chez l'homme deux types d'expressions histologiques :

- l'ostéomalacie, caractérisée par des lésions présentant de larges cicatrices du tissu osseux, peu d'ostéoblastes et ostéoclastes, suggérant un défaut primaire de minéralisation,
- « *l'adynamic bone disease* » (ABD), dont la largeur des cicatrices du tissu osseux est normale ou diminuée, et le nombre d'ostéoclastes et ostéoblastes considérablement réduit. Cette diminution est caractérisée par un défaut primaire de formation osseuse, accompagnée secondairement par une réduction de la minéralisation.

Dans les descriptions originelles de la pathologie osseuse liée à l'aluminium, la majorité des patients présentaient des lésions osseuses de type ostéomalacie. Néanmoins, depuis environ deux décennies, il semble qu'il y ait une diminution des cas observés d'ostéomalacie au profit de ceux d'ABD, ce qui pourrait être une conséquence d'une exposition plus faible à l'aluminium, de l'utilisation de la vitamine D -1,25(OH)D₃- ou bien de tampons phosphate contenant du calcium.

La toxicité osseuse de l'aluminium est reconnue tant chez l'animal que chez l'homme, mais le mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement élucidé. Les données animales montrent clairement que l'insuffisance rénale est un facteur déterminant mais cependant inconstant de l'impact de l'aluminium sur l'os. Il convient de remarquer que les voies d'administration utilisées (intra-veineuse ou intra-péritonéale), la durée d'expérience, l'absence d'étude sur une espèce de choix (singe), rendent difficiles l'extrapolation à l'homme, surtout concerné par l'exposition chronique de la voie orale. Enfin, il apparaît difficile de faire la distinction entre l'ostéomalacie et « *l'adynamic bone disease* », même si elles correspondent à des manifestations histologiques différentes.

Les mécanismes d'action évoqués semblent faire intervenir à la fois des propriétés directes et indirectes. Toutefois, il paraît clair que la toxicité osseuse de l'aluminium est en partie liée à la difficulté d'incorporation du calcium dans l'hydroxyapatite en raison de la présence d'un dépôt d'aluminium. Cependant, les rôles indirects de la parathormone (PTH) et de la vitamine D ne sont pas clairement identifiés.

➤ Chez les patients dialysés, les ostéodystrophies liées à l'aluminium ont été associées initialement à un tableau clinique incluant une encéphalopathie et une anémie hypochrome. Ces dernières années, des études ont permis de mettre en évidence une nette diminution des ostéomalacies associées à la diminution des concentrations sériques des sujets dialysés et des teneurs dans les liquides de dialyse. Cependant, à partir des études publiées, il n'a

pas été possible de définir de concentration sérique correspondant à une absence d'effet osseux, l'étude de *Kausz* (1999) est notamment en faveur d'un effet sans seuil (une augmentation de 10 µg/L d'aluminium plasmatique étant associée à une augmentation de 40% du risque de maladie osseuse). S'il est difficile à ce jour de proposer un seuil sans effet toxique, certains auteurs ont estimé une valeur d'Al dans l'eau de dialyse à ne pas dépasser pour éviter une surcharge de l'organisme en Al. Celle-ci serait de 3-4 µg/L compte tenu de la proportion d'aluminium ultrafiltrable et des apports incompressibles d'aluminium par les concentrés utilisés pour la dialyse.

➤ En population générale, des cas exceptionnels d'ostéomalacies ont été signalés à la suite d'une prise orale pendant plusieurs années de fortes quantités d'anti-acides contenant des sels d'aluminium (plusieurs grammes par jour). La rareté de ces observations pour les sujets qui en plus de leur exposition alimentaire sont soumis à de fortes doses d'aluminium par voie orale (100 à 1000 fois plus), n'est pas en faveur d'un excès de risque aux niveaux d'aluminium fournis par l'alimentation.

9.4.1.3 Atteinte du système hématopoïétique

Les expérimentations animales ont pu mettre en évidence lors d'expositions à long terme par voie orale, l'existence d'une altération de l'érythropoïèse. Les études cliniques humaines soulignent, quant à elles, la prévalence d'une anémie microcytaire hypochrome chez les insuffisants rénaux chroniques présentant une charge importante en aluminium alors que les patients insuffisants rénaux dialysés présentent habituellement une anémie normochrome normocytaire. La sévérité de l'anémie est corrélée aux niveaux plasmatiques et érythrocytaires en aluminium ; cette anémie est réversible à l'arrêt de l'exposition en aluminium et lors de traitements chélateurs de l'aluminium.

Ce type d'effet n'a pas été observé chez l'homme ou l'animal présentant une fonction rénale normale.

9.4.2 Effets suspectés chez l'homme

9.4.2.1 Atteinte du système nerveux central : Maladie d'Alzheimer

Des études épidémiologiques se sont intéressées à l'aluminium en tant que potentiel facteur de risque de maladies neurodégénératives, et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer. Il apparaît, à la lumière de l'ensemble des données bibliographiques disponibles chez l'homme, qu'on ne peut pas à ce jour retenir la maladie d'Alzheimer comme effet de l'exposition à l'aluminium.

➤ Chez les patients dialysés, les résultats n'apportent pas d'argument en faveur d'un lien entre aluminium et maladie d'Alzheimer et les atteintes histopathologiques à l'origine de l'encéphalopathie, observées chez certains d'entre eux, sont différentes de celles de la maladie d'Alzheimer.

➤ En milieu professionnel, les manifestations n'ont pas de caractère spécifique, l'évolution de l'atteinte neurologique centrale reste indépendante de l'exposition au métal et il existe, pour tous les sujets, d'autres explications possibles de la maladie telles que l'exposition à d'autres neurotoxiques.

➤ En population générale, Contrairement à l'ensemble des autres effets potentiels de l'aluminium qui ont tous été explorés dans des populations particulièrement et fortement exposées à l'aluminium (patients dialysés et professions exposées), le rôle potentiel de l'aluminium dans la survenue de maladies dégénératives du système nerveux central et en particulier la maladie d'Alzheimer, a été exploré presque exclusivement en population générale et via une source d'exposition considérée comme mineure par rapport aux autres apports alimentaires : l'eau de distribution.

Certaines de ces études concluent en faveur d'une relation entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer, d'autres pas. Aucun sous-groupe à risque n'a été identifié. Toutes les études ont des méthodologies critiquables. Cependant les travaux des 3 études les plus récentes qui observent des associations positives entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer (*Mc Lachlan 1996 - Rondeau 2000 - Gauthier 2000*) sont mieux menés et analysés que ceux qui les ont précédés. Il existe une bonne concordance entre les résultats des études française (*Rondeau 2000*) et canadienne (*Mc Lachlan 1996*) : le risque n'est pas détecté en dessous de 0,1 mg/L et un risque relatif d'environ 2 (respectivement 1,5 à 2,6 et 2,2) est estimé pour les concentrations supérieures à 0,1 mg/L. Mais cette limite, choisie arbitrairement, ne correspond pas à un niveau de toxicité connu et n'a pas été utilisé dans les études les plus anciennes. Par ailleurs, les auteurs ne mettent pas en évidence de gradient de risque avec la dose qui aurait pu être un argument en faveur du rôle de l'aluminium. La troisième étude positive (*Gauthier 2000*) est la seule qui s'intéresse à différentes formes d'aluminium et l'augmentation du risque qui y est décrite porte sur la forme monomérique d'Al et non pas sur l'aluminium total. Le risque décrit dans cette étude est du même ordre de grandeur que dans les deux autres études positives cités ci-dessus pour l'Al total. Le problème de fond qui réside dans les études qui concluent positivement est celui de la plausibilité d'un tel risque compte tenu du faible apport de l'aluminium par l'eau potable (moins de 5 à 10% des apports alimentaires en aluminium).

Dans ce contexte, l'association causale entre aluminium et maladie d'Alzheimer ne semble donc pouvoir être envisagée à partir des études réalisées jusqu'ici sur l'eau. Les études positives ne peuvent néanmoins être ignorées : elles suggèrent alors la possibilité d'un « tiers facteur », facteur ou contaminant associé à la fois aux eaux riches en aluminium et à la maladie d'Alzheimer.

Les données les plus récentes ne sont donc pas à même de modifier les conclusions de l'IPCS (*International Program on Chemical Safety, OMS, 1997*) qui indiquaient que les données existantes ne permettaient pas de « donner corps à l'hypothèse selon laquelle l'exposition à l'aluminium des personnes vivant dans des régions où l'eau a une forte teneur en aluminium pourrait exacerber la maladie d'Alzheimer ou en accélérer l'évolution ».

9.4.2.2 Atteinte du système respiratoire

Les effets observés dans l'industrie de l'aluminium sont essentiellement l'asthme ou équivalents asthmatiques (symptômes asthmatiformes, hyper-réactivité bronchique), la bronchite chronique et les perturbations de la fonction ventilatoire.

Le «*potroom asthma*» - asthme professionnel des travailleurs exposés lors des émissions des vapeurs des cuves à électrolyse utilisées pour la fabrication de l'aluminium - est un syndrome connu depuis au moins les années 60, qui se caractérise par la survenue de crises d'asthme caractéristiques, avec des troubles ventilatoires réversibles s'associant parfois à une hyper-réactivité bronchique. Il ne s'agit pas d'un asthme allergique, mais d'un asthme induit par les irritants.

Toutefois, même si certaines associations ont été observées entre ces affections respiratoires et l'exposition aluminique en milieu professionnel, celles-ci peuvent être également attribuées à des co-expositions toujours présentes. Les niveaux d'aluminium rencontrés en population professionnelle sont bien supérieurs à ceux de la population générale.

9.4.2.3 Atteinte hépatique

L'exposition à l'aluminium dans les études animales sur les effets hépatiques a été réalisée par voie d'administration parentérale, ce qui rend difficile l'extrapolation au risque humain. Au vu de ces données et des quelques données de clinique humaine, il semble qu'au niveau digestif, l'aluminium soit capable d'inhiber l'absorption de la vitamine D et interférer au niveau hépatique en majorant l'excrétion biliaire de la transferrine, sa protéine de transport majoritaire. Ce type d'effets hépatiques, se manifestant cliniquement par une hépatite

cholestatique, a été rapporté dans de rares observations chez des enfants alimentés par voie parentérale et ne saurait être extrapolé en population générale.

9.4.2.4 Atteinte du système immunitaire

L'étude de l'interrelation entre l'aluminium et le système immunitaire revêt un caractère particulier dans la mesure où 40% des vaccins en France sont additionnés d'aluminium utilisé en tant qu'adjuvant afin qu'il renforce la réponse immunitaire vis à vis de la substance immunogène.

De nombreuses études animales relatent le caractère modulateur, stimulant ou inhibiteur, de l'aluminium sur le système immunitaire, qui semble cependant dépendre de la dose, de la voie d'administration et du temps d'exposition.

Peu de données cliniques humaines sont disponibles en ce qui concerne les effets de l'aluminium, par voie orale, chez les sujets sains. Par contact, ou lors de vaccinations ou désensibilisations à l'aide d'extraits antigéniques, l'aluminium peut être à l'origine de cas d'allergie ou d'hypersensibilité se manifestant cliniquement essentiellement par des symptômes au point de contact : irritations cutanées, indurations, granulome.

Le rôle de l'aluminium dans le développement d'une myofasciite à macrophage et d'un syndrome clinique systémique n'est pas établi et est en cours d'exploration.

9.4.2.5 Fonctions de reproduction

Les seules données disponibles sur les fonctions de reproduction sont issues d'études animales qui révèlent une inconstance des résultats. Il semble que la voie d'exposition, la forme chimique de l'aluminium administré, ainsi que l'espèce et la souche animale étudiées, jouent un rôle prépondérant sur la toxicité de l'aluminium. De plus, il est important de souligner que les études de reprotoxicité nécessitent une méthodologie élaborée. Au cours de ces dernières années, les méthodes d'investigation en matière de reproduction ont été codifiées, permettant une interprétation beaucoup plus fine et rigoureuse des résultats obtenus avec les techniques actuelles. Ainsi, les résultats des études présentées, relativement anciennes, sont à prendre avec prudence, et ne peuvent en aucun cas, soutenir de manière rationnelle l'hypothèse d'un impact fort de l'aluminium sur les fonctions de reproduction.

9.4.2.6 Effets cancérigènes

Le risque potentiel d'une exposition à l'aluminium dans la survenue de cancers est très peu documenté chez l'animal. Aucune étude pertinente, réalisée selon une méthodologie appropriée, n'a été conduite de manière claire. Les résultats des quelques études présentées n'aboutissent pas à la notion de causalité entre aluminium et cancer.

Il n'existe aucune étude en population humaine qui explore l'hypothèse d'un risque cancérigène directement lié à l'aluminium métal ou à ses composés. Les études qui ont conduit le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) à classer en 1987 dans le groupe 1 (cancérogène pour l'homme) le processus de production d'aluminium ont mis en évidence des excès de risque de cancer (urothéliaux et pulmonaires essentiellement) chez des travailleurs exposés au procédé électrolytique utilisant des anodes constituées de brai de houille, un possible agent causal étant alors la fumée de brai. Plus rarement, et de façon moins constante des associations ont été décrites dans d'autres secteurs d'activités, sans que la responsabilité toxique de l'aluminium ait été mise en cause. En effet, le rôle de l'aluminium n'est envisagé en propre dans aucune des publications, y compris les plus récentes et il existe systématiquement d'autres facteurs susceptibles d'expliquer les excès de risque observés (tabac, amiante, amines aromatiques, silice, dérivés nitrés).

En 1997, l'OMS concluait qu'en l'état actuel des connaissances, on ne pouvait considérer l'aluminium comme un toxique cancérigène (IPCS, 1997). Cette conclusion est toujours valable à ce jour.

10. RECOMMANDATIONS

Les effets cliniques avérés de l'aluminium sur la santé humaine ont toujours été observés dans des situations engendrant une forte accumulation d'aluminium dans l'organisme, un contact direct avec du sang ou des structures nerveuses. Dans ce cas, les effets décrits sont essentiellement neurologiques et osseux. Cependant, à partir de l'ensemble des données disponibles, rien ne permet à ce jour d'affirmer que l'exposition à l'aluminium par l'eau, les aliments ou les produits de santé aux doses habituellement consommées par la population française soit associée à une augmentation de risque pour la santé.

Toutefois, à ce jour, l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à l'aluminium se heurte à un certain nombre de difficultés, liées à la fois à la mesure de l'exposition à l'aluminium et à la mauvaise connaissance de la cinétique, métabolisme et toxicité des différentes formes chimiques de l'aluminium. Par ailleurs, les principales pathologies mises en cause présentent des difficultés d'analyse épidémiologique. A partir de l'expertise scientifique mise en place par les trois agences de sécurité sanitaires et en l'état actuel des connaissances, un certain nombre de recommandations peuvent être formulées.

10.1 Cinétique et métabolisme

Les études disponibles sur la cinétique et le métabolisme de l'aluminium ont montré que son absorption est multifactorielle. L'exposition, principalement digestive, peut être majorée par les voies respiratoire et cutanée. La connaissance des coefficients d'absorption et leurs variations est fondamentale pour estimer l'exposition à l'aluminium à l'origine du risque que l'on veut évaluer et connaître la part respective de chaque type d'apport dans un objectif de prévention du risque.

En terme de recommandations il conviendra de :

- *Clarifier les rôles du pH, de la spéciation et de l'effet matrice, en procédant à des études conformes aux exigences réglementaires actuelles et en explorant la combinaison et l'influence de chacun de ces facteurs.*
- *Approfondir les connaissances sur le métabolisme et la toxicité des diverses formes chimiques de l'aluminium (spéciation), susceptibles d'être retrouvées dans l'eau, en comparaison avec celles retrouvées dans d'autres milieux dans l'optique de valider ou d'exclure la plausibilité d'une plus grande toxicité de l'aluminium hydrique.*
- *Déterminer le choix de la forme chimique de l'aluminium la plus pertinente à utiliser dans les études de toxicologie expérimentale. C'est un pré-requis indispensable pour l'extrapolation des données animales à la situation humaine.*
- *La voie cutanée doit faire l'objet d'une démarche particulière compte tenu de l'absence actuelle de données publiées pour cette voie. Mettre au point une méthode validée, faisant appel à un modèle expérimental se comportant à l'identique de la peau humaine, ou à des résultats d'études réalisées chez l'homme sur un nombre suffisant de sujets, permettant une évaluation rigoureuse du passage transcutané de l'aluminium.*
- *Sachant que la signification des concentrations biologiques (sérique, urinaire ou osseuse) en aluminium utilisées comme indicateurs témoignant du reflet de l'exposition aiguë, chronique ou de la charge corporelle en aluminium n'est pas à l'heure actuelle clairement établie, il est recommandé d'apporter des précisions, notamment sur la distribution des valeurs dans la population générale, et leur variabilité intra-individuelle avant de les utiliser comme références dans l'analyse de risques sanitaires.*

10.2 Toxicité de l'aluminium

A/ Etudes animales

La toxicité aiguë de l'aluminium semble très faible chez l'animal comme chez l'homme. La toxicité chronique de l'aluminium, indiscutablement observée dans certaines populations particulièrement exposées, conduit à s'interroger sur la pertinence de mener de nouvelles études toxicologiques dans ce domaine. En particulier, les études toxicologiques réalisées jusqu'ici ne permettent pas d'analyser si les effets sont observés pour des formes spécifiques d'aluminium et pour les mêmes doses, ni d'évaluer quel organe cible est le plus rapidement atteint.

Afin de permettre une extrapolation à l'homme, il conviendra de mettre en œuvre des expérimentations animales, faisant appel à une espèce pertinente (modèles transgéniques validés scientifiquement si nécessaire), et prenant en compte les voies d'exposition majoritaires.

Les protocoles expérimentaux devront inclure la détermination des paramètres pharmacocinétiques et métaboliques, de façon à définir le risque réel d'exposition, ainsi que la définition des critères d'effets pertinents, en vue d'une extrapolation du modèle animal à l'homme.

Il conviendra de déterminer l'organe cible correspondant à l'effet critique (effet survenant aux doses d'exposition les plus faibles) et l'existence de seuil sans effet.

Un travail complémentaire serait d'établir une Valeur Toxicologique de Référence à partir des études toxicologiques appropriées.

B/ Etudes cliniques et épidémiologiques

Les effets avérés associés à l'aluminium relevés à partir de la littérature sont essentiellement de type neurologiques (encéphalopathies, troubles psychomoteurs) et osseux (ostéodystrophies).

Les apports d'aluminium se font donc essentiellement par l'alimentation, l'eau, les produits de santé et peuvent être appréhendés dans ces médias ou au niveau biologique.

Pour poursuivre des études épidémiologiques, il faut pouvoir disposer de groupes d'expositions contrastées ou identifier une forme d'aluminium particulièrement toxique. Actuellement les groupes pour lesquels une « surexposition » à l'aluminium total reçu par l'organisme peut être identifiable sont : les professionnels oeuvrant dans l'industrie de l'aluminium, les patients en dialyse chronique, les consommateurs chroniques et au long cours d'anti acides contenant de l'aluminium.

En dehors de ces groupes de population spécifiques, les études en population générale restent fortement limitées en l'absence d'un indicateur d'exposition permettant de tenir compte de l'ensemble des apports en aluminium de l'organisme qui contribuent à la survenue de l'effet sanitaire.

En effet, à partir de la principale source d'aluminium que représente l'alimentation (90-95% des apports quotidiens), il n'a pas été identifié jusqu'ici de catégories d'aliments permettant de définir un groupe de population notablement plus exposé à l'aluminium.

De même, les contrastes d'exposition liés aux différents teneurs en aluminium de l'eau de boisson sont insuffisants pour permettre l'identification de sous-groupes de population que l'on puisse considérer comme globalement « sur exposés » à l'aluminium. En effet, les plus fortes variations temporelles et géographiques observées actuellement entre deux prélèvements dans les réseaux de distribution restent inférieures aux fluctuations journalières individuelles considérées comme habituelles dans l'alimentation. De fait, en constituant moins de 5 à 10% des apports oraux journaliers en aluminium, et en l'absence de corrélation géographique entre les concentrations en aluminium dans l'eau et dans les aliments consommés, l'aluminium dans l'eau de boisson ne peut être considéré comme un

indicateur pertinent à prendre en compte isolément dans la recherche des risques sanitaires liés à l'aluminium, à moins de présenter une toxicité particulière au regard des autres sources.

En population générale

Les doses d'aluminium ayant conduit à l'observation d'encéphalopathie chez les sujets dialysés sont bien supérieures aux doses susceptibles d'être reçues par voie alimentaire. Ces éléments permettent d'être confiant sur l'absence d'excès de risque d'encéphalopathie par ingestion pour la population générale et ne nécessitent pas de recommandations particulières. Aucun argument nouveau ne permet d'étayer le rôle causal de l'aluminium dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. Seuls quelques troubles psychomoteurs ont été signalés exceptionnellement. En conséquence, seules des études adaptées permettraient de confirmer l'innocuité des niveaux d'exposition d'aluminium rencontrés en population générale pour ce type de pathologies neurologiques.

Au niveau osseux, aucun effet n'est rapporté lors de situations habituelles, mais les études sont rares. Toutefois, les très rares cas d'ostéomalacie signalés chez les personnes sous traitement antiacides ne sont pas en faveur d'un excès de risque aux niveaux d'aluminium apportés par l'alimentation.

Il existe indiscutablement des difficultés à mener des travaux épidémiologiques sur l'aluminium et particulièrement d'étudier certains effets lorsqu'ils nécessitent des batteries de tests complexes ou des examens invasifs (maladie d'Alzheimer, troubles psychomoteurs, troubles osseux).

Ces difficultés sont principalement liées à l'absence d'une mesure pertinente universellement reconnue et non invasive de l'exposition à l'aluminium et pour la maladie d'Alzheimer, aux problèmes diagnostics et cognitifs qui lui sont propres. Sur ce dernier point, rappelons qu'il n'existe pas de diagnostic certain du malade de son vivant, ni de test simple clinique, biologique ou radiologique ; par ailleurs, les mécanismes concourant à la survenue de la maladie d'Alzheimer, et notamment la période d'exposition qui est la plus pertinente à prendre en compte dans le déterminisme de la pathologie ne sont pas établis.

Déficit d'indicateurs d'exposition comme déjà cité ci-dessus.

- Il n'est pas recommandé d'entreprendre d'autres études épidémiologiques en population générale sur les risques sanitaires liés à l'aluminium en l'absence d'indicateurs pertinents d'exposition (biomarqueurs, ou quantification de l'exposition individuelle dans chacun des milieux). Les seules études épidémiologiques qui pourraient être envisagées concernent des populations que l'on sait particulièrement exposées (cf. ci-dessous)

- La plausibilité d'une plus grande toxicité de l'aluminium hydrique doit être vérifiée avant d'envisager d'autres études (cf. recommandations cinétique et métabolisme).

- En s'appuyant sur l'hypothèse que l'exposition hydrique à l'aluminium pourrait être un indicateur d'une contamination plus globale de l'alimentation, il serait pertinent d'étudier si les zones riches en aluminium hydrique sont également les zones où l'apport alimentaire en aluminium est plus important.

- En l'absence d'une toxicité plus importante de l'aluminium hydrique par rapport à l'aluminium apporté par l'alimentation, l'association entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer ne peut être expliquée par un rôle causal de l'aluminium. Une des hypothèses serait alors la présence d'autres paramètres hydriques, associés d'une part à la maladie d'Alzheimer et d'autre part aux concentrations hydriques en aluminium. Pour valider cette hypothèse, des études sur l'Al et d'autres composants de l'eau pouvant lui être associés sont nécessaires.

Populations particulièrement exposées

Les populations les plus exposées sont : les personnes dialysées, les professionnels de l'industrie et les personnes sous traitement anti-acides au long cours.

- Patients dialysés

Chez les dialysés, le suivi des recommandations actuelles de la pharmacopée européenne (10 µg/L dans l'eau pour dilution des solutions utilisées pour l'hémodialyse) paraît efficace pour prévenir la survenue d'encéphalopathie.

Aucune recommandation complémentaire ne s'impose donc pour ce type d'effet..

Les ostéodystrophies attribuées à l'aluminium, observées de façon importante autrefois chez les dialysés ont diminué également avec le contrôle des apports. Cependant les études épidémiologiques publiées ne permettent pas de se prononcer sur la disparition d'effets osseux aux niveaux d'expositions auxquels conduit le respect de la norme actuellement définie pour les apports dans l'eau.

Une évaluation de ce risque pourrait être conduite au sein de cette population (fréquence des lésions osseuses liées à l'aluminium / concentrations sériques/apports en aluminium). Il est évident que dans le cadre de l'hémodialyse, l'apport quotidien en aluminium, qui peut représenter jusqu'à 4 à 10 fois la dose journalière tolérable définie par l'OMS, doit être pris en compte au regard de l'indication thérapeutique revendiquée. Dans la population de nouveaux patients dialysés exposés au long cours, la pertinence et la faisabilité de conduire une étude de prévalence d'ostéodystrophie lié à la présence d'aluminium (Al bone disease) pourraient être évaluées dans le cadre d'un groupe d'experts chargé d'émettre des propositions sur ce sujet, mais il faut souligner la difficulté d'un tel diagnostic reposant sur une biopsie osseuse, ainsi que la présence d'autres facteurs de risque.

- Professionnels de l'industrie de l'aluminium

Des troubles psychomoteurs ont été mis en évidence dans différentes populations professionnellement exposées à l'aluminium. Cependant, la relation dose-effet n'a pas été quantifiée et un seuil sans effet n'a pas été formellement déterminé. Par ailleurs, la réversibilité des troubles à l'arrêt de l'exposition n'est pas connue.

*- L'exploration de la relation dose-effet pourrait être approfondie et réalisée entre autres par une analyse avec la mise en commun des données d'origine des différentes études, sous condition de la faisabilité d'une telle entreprise.
- Par ailleurs, certains auteurs proposent un seuil qui est proche des valeurs limites proposées par les hygiénistes Allemands et Finlandais d'aluminium dans les urines (respectivement 200 µg/L et 160 µg/L). Une évaluation de l'exposition des professionnels français de l'aluminium peut être proposée afin de vérifier si ce seuil est souvent atteint.
- Des études longitudinales permettant d'analyser les effets à long terme sur la cognition (troubles psychomoteurs et pathologies neuro-dégénératives) en population professionnelle doivent être également encouragées.*

- Personnes sous traitement anti-acide au long cours

Si les anti-acides à base d'aluminium ont longtemps été le traitement de base de nombreuses affections peptiques, on assiste actuellement à une diminution très importante de leur prescription dans le traitement des troubles digestifs hauts (reflux gastro-

oesophagien), et à leur quasi-disparition dans le traitement de l'ulcère peptique. Les seules indications au long cours, concernent les argiles, spécialités pauvres en aluminium, utilisées pour le traitement des troubles digestifs bas (colopathies). Cependant pour ce type de thérapeutiques, il existe une part non négligable d'automédication, dont les conditions d'administration sont plus difficiles à appréhender. Toutefois, jusqu'à ce jour, aucun signal, aucune alerte n'a permis de remettre en cause le profil de sécurité d'emploi, et n'a conduit à envisager de modifier les conditions de prescription et d'utilisation des anti-acides à base d'aluminium.

10.3 Recommandations concernant les différentes sources d'exposition

A/ Recommandations concernant les eaux destinées à la consommation humaine

La présence d'aluminium dans les eaux distribuées peut provenir principalement :

- d'une part, de la ressource elle-même et notamment de ses caractéristiques hydro-géologiques,
- d'autre part, d'ajout de produits de potabilisation de l'eau.

La valeur de 0,2 mg/L d'aluminium figurant dans l'annexe 13-1-II du Code de la santé publique ne constitue pas une limite de qualité dans la mesure où elle n'a pas été fixée par rapport à un risque sanitaire, mais est considérée comme une référence de qualité correspondant à un indicateur d'efficacité de traitement. Cette position reprend les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé établies en 1994 et 1998 dans ses directives pour les eaux de boisson.

- Dans l'état actuel des connaissances et au vu de l'évaluation des risques effectuée, il n'apparaît pas nécessaire de fixer, pour les eaux destinées à la consommation humaine, une référence de qualité inférieure à celle de 0,2 mg/L en vigueur actuellement ni d'interdire l'emploi de produits à base d'aluminium dans le traitement de production d'eaux d'alimentation.

Cependant, dans la mesure où :

- l'aluminium constitue un indicateur de traitement notamment d'efficacité des étapes de coagulation – floculation – décantation – filtration,
- un objectif poursuivi actuellement est d'obtenir la meilleure efficacité possible de ces traitements qui jouent un rôle important dans la qualité de l'eau finale que ce soit sur la teneur en matière organique, dans la réduction de la formation de sous produits notamment de chloration ou pour la qualité microbiologique notamment parasitologique, ce qui a déjà conduit en particulier à réduire le niveau de turbidité en sortie des installations de traitement d'eau,

il est nécessaire que les installations de traitement soient conçues et exploitées pour assurer en permanence le respect de la valeur de référence de 0,2 mg/L. Des progrès devraient être effectués notamment dans les installations pour lesquelles l'enquête a montré des dépassements de cette valeur.

La mise en place des dispositions récentes introduites notamment par l'article R 1321-23 du Code de la santé publique concernant la surveillance de l'eau doit conduire le producteur d'eau à expliciter sa démarche. Une analyse de risque des processus de production d'eau réalisée suivant des méthodologies adaptées devrait être développée sur ces parties de traitement (lorsque celle-ci n'a pas déjà été réalisée) et conduire à la détermination des moyens de surveillance des teneurs en aluminium permettant de dresser des bilans de qualité exprimés en durée de satisfaction aux valeurs de qualité. Le paramètre pris en compte dans ces évaluations serait l'aluminium ou un autre paramètre si des études locales

l'ont montré représentatif de la teneur en aluminium pour l'installation concernée. Cette approche est d'autant plus importante que les analyses effectuées par les DDASS au titre du contrôle sanitaire seront toujours ponctuelles, alors que les variations de la qualité de l'eau peuvent être très rapides et importantes. Seule une traçabilité efficace des performances des traitements peut permettre d'apprécier de façon détaillée le niveau réel de sécurité sanitaire.

La teneur en aluminium de l'eau en sortie de traitement dépend de plusieurs de ses caractéristiques, lorsqu'un coagulant à base d'aluminium est utilisé, il doit être fait appel à un produit techniquement adapté (notamment plus ou moins pré-polymérisé) en fonction en particulier du pH de l'eau.

Il apparaît souhaitable :

- *Par référence aux recommandations de l'OMS, de viser un haut niveau de performances avec un objectif de 0,1 mg/L d'aluminium en sortie des installations de traitement.*
- *D'apprécier l'état de la situation par rapport aux deux niveaux de 0,1 et 0,2 mg/L dans les bilans périodiques effectués sur la qualité des eaux distribuées.*

B/ Recommandations concernant l'alimentation et les emballages

Tous les aliments d'origine végétale ou animale contiennent de l'aluminium. Les enquêtes de consommation réalisées à travers le monde montrent que l'apport en aluminium lié aux denrées alimentaires (à l'exclusion de l'eau de boisson) se situe majoritairement entre 5 et 12 mg/j soit entre 8 à 20% de la dose journalière tolérable (DJT). Cette DJT, fixée par l'OMS est de 60 mg/j pour un adulte de 60 kg. En France, en l'état actuel des données disponibles, l'apport moyen lié aux denrées alimentaires est de 2 à 2,8 mg/j pour la population adulte et environ 1,80 mg/j pour les enfants de 3 à 14 ans ce qui représente respectivement de l'ordre de 4,1 % et 6,4% de la DJT.

L'estimation des apports en aluminium par les additifs peut être considérée en France comme négligeable. Les apports liés à la migration de l'aluminium à partir des emballages, des ustensiles et des conditionnements des boissons ont été estimés et dans un scénario d'exposition très maximaliste, ils représenteraient une augmentation de 4 à 13 mg/j soit une contribution supplémentaire à la DJT de 6 % à 22 %.

La situation de l'exposition alimentaire à l'aluminium de personnes non exposées professionnellement n'est pas jugée préoccupante. Aucune recommandation particulière n'apparaît nécessaire concernant l'alimentation et les emballages.

C/ Recommandations concernant les produits anti-acides et les produits cosmétiques

En matière de produits de santé, il est indispensable de rappeler que l'évaluation des risques liés à la présence d'aluminium doit prendre en compte les bénéfices attendus de ces produits de santé, mais doit aussi intégrer la notion de bénéfice/risque des autres stratégies thérapeutiques disponibles.

- Concernant les produits anti-acides, dont les indications actuelles résident principalement dans le traitement épisodique des troubles dyspeptiques modérés, il n'y a pas lieu d'émettre de réserves, sauf à inciter les patients à respecter les conditions d'autorisation de mise sur le marché, notamment en matière de posologie, et à renouveler les mises en garde et précautions d'emploi en cas d'insuffisance rénale.

- Dans le contexte des produits cosmétiques, en raison de l'absence de données fiables et pertinentes sur le passage transcutané de l'aluminium, seule une étude faisant, soit appel à un modèle expérimental validé reproduisant les caractéristiques de la peau humaine, soit réalisée chez l'homme sur un nombre suffisant de sujets, pourra permettre une évaluation rigoureuse de l'absorption cutanée de ce métal et donc une estimation fiable de l'exposition de la population exposée aux antiperspirants; une telle étude a été demandée par l'Afssaps aux industriels.

11. BIBLIOGRAPHIE

11.1. Méthodes de dosage de l'aluminium dans l'eau et les matrices biologiques et alimentaires

Allen J.L. & Cumming F.J. (1998). Aluminium in the Food and Water Supply: An Australian Perspective. Edited by the Water Services Association of Australia (WSAA, Melbourne), Research Report N° 202, 87 pp.

Arnaud J., Ducros V. & Poupon J. (1997). Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Contrôle de l'analyse. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 13, 203-212.

Arnaud J., Guillard O. & Pineau A. (1990). Détermination de l'aluminium : les résultats de contrôle de qualité pose le problème de la transférabilité du dosage. Communication aux XIII^{es} Journées nationales de biologie, Lyon, 26-27 janvier 1990.

Arnaud J. & Accominotti M. (1997). Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 9, 123-145.

Baruthio F. & Ducros V. (1997). Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Contaminations - Pollutions. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 4, 35-57.

Bi S-P., Yang X-D., Zhang F-P., Wang X-L. & Zou G-W. (2001). Analytical methodologies for aluminium speciation in environmental and biological samples - a review. *Fresenius J. Anal. Chem.* 370, 984-996.

Biego G. H., Joyeux M., Hartemann P. & Debry G. (1998). Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France. *Sci Total Environ* 217, 27-36.

Chappuis P., Pineau A., Guillard O., Arnaud J. & Zawislak R. (1994). Conseils pratiques concernant le recueil des liquides biologiques pour l'analyse des éléments-trace. *Ann. Biol. Clin.* 52, 103-109.

Cornelis R., Crews H., Donard O.F.X., Ebdon L., Quevauviller P. (2001). Trends in certified reference materials for the speciation of trace elements. *Fresenius J Anal Chem* 370, 120-125.

Datta A. K., Wedlund P. J. & Yokel R. A. (1990). Investigating aluminium citrate speciation by high performance liquid chromatography. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 4, 107-14.

Ducros V., Ruffieux D., Leloup C. & Dall'ava D. (1997). Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 11, 167-182.

Ellen G., Egmond E., Van Loon J. W., Sahertian E. T. & Tolsma K. (1990). Dietary intakes of some essential and non-essential trace elements, nitrate, nitrite and N-nitrosamines, by Dutch adults: estimated via a 24-hour duplicate portion study. *Food Addit Contam* 7, 207-21.

FD T90-119 (Fascicule de documentation) - Qualité de l'eau – Dosage d'éléments minéraux (Al, Sb, Ag, As, ...Ti,V) (SAA).

Gauthier E., Fortier I., Courchesne F., Pepin P., Mortimer J. & Gauvreau D. (2000). Aluminium forms in drinking water and risk of Alzheimer's Disease. *Environmental Research Section A* 84, 234-246.

Gramiccioni L., Ingrao G., Milana M. R., Santaroni P. & Tomassi G. (1996). Aluminium levels in Italian diets and in selected foods from aluminium utensils. *Food Addit Contam* 13, 767-74.

Guillard O., Pineau A., Baruthio F., & Arnaud J. (1988). An International Quality-Assessment Program for Measurement of Aluminium in Human Plasma: A progress Report. *Clin. Chem.* 34(8), 1603-1604.

Guillard O., Piriou A. & Pineau A. (1996). French external quality assessment schemes for lead and aluminium blood in plasma and dialysis water. *Ann. Ist. Super. Sanita* 32, 241-245.

Guillard O., Tiphaneau K., Reiss D., & Piriou A. (1984). Improved determination of aluminium in serum by electrothermal atomic absorption spectrometry and zeeman background correction: *Analytical Letters* 17(B14), 1593-1605.

Harris W.R., Berthon G., Day J.P., Exley C., Flaten T.P., Forbes W.F., Kiss T., Orvig C., Zatta P.F. (1996). Speciation of aluminium in biological systems. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 48, 543-568.

IPCS (1997). Environmental Health Criteria 194. Aluminium. World Health Organization, Geneva, (ISBN: 0250-863X), chap. 2.3, 23-32.

ISO 10566 (1994). - Qualité de l'eau – Dosage de l'aluminium – Méthode par spectrométrie à l'aide du violet de pyrocatechol

ISO 17294-2 (2003) – Qualité de l'eau - Application de la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) – Dosage de 62 éléments

ISO Guide 43 (1997). Essais d'aptitude des laboratoires par intercomparaison -- Partie 1 : Développement et mise en oeuvre de systèmes d'essais d'aptitude Partie 2 : Sélection et utilisation de systèmes d'essais d'aptitude par des organismes d'accréditation de laboratoires.

ISO/AOAC/IUPAC (1993). International Harmonised Protocol for Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories. *Pure Applied Chemistry* 65, 2123-2144. (or Thompson M. & Wood R. (1993). *Journal of AOAC International* 76, 926-940)

ISO/AOAC/IUPAC (1995). international Harmonised Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Laboratories. *Pure Applied Chemistry* 67, 649-666.

Jaudon M.C. (1991). Les oligoéléments en médecine et biologie. Chappuis P. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 13, 625-643.

Jaudon M.C & Poupon J. (1995). Technique d'analyse des oligoéléments chez l'homme - Détermination de l'aluminium. Chappuis P. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Vol. 1, Chap. 2, 33-50.

Liu J., Wang X., Chen G., Gan N. & Bi S. (2001). Speciation of aluminium(III) in natural waters using differential pulse voltammetry with a pyrocatechol violet-modified electrode. *Analyst* 126, 1404-1408.

Menditto A., Patriarca M., Chido F. & Morisi G. (1996). The Italian external quality assessment scheme for trace element analysis in body fluids. *Ann. Ist. Super. Sanita* 32, 261-270.

Mitrovic B. & Milacic R. (2000). Speciation of aluminium in forest soil extracts by size exclusion chromatography with UV and ICP-AES detection and cation exchange fast protein liquid chromatography with ETAAS detection. *Sci Total Environ* 258, 183-194.

Muñoz-Olivas M. and Camara C. (2001). Speciation related to human health. Trace element speciation for environment food and Health. Edited by R.S.C (Cambridge), Chap. 23, 331-353.

NF EN ISO 12020 (2000) – Qualité de l'eau – Dosage de l'aluminium – Méthode par spectrométrie d'absorption atomique (SAAF et SAAET).

NF EN ISO 11885 (1998) – Qualité de l'eau – Dosage de 33 éléments par spectroscopie d'émission atomique avec plasma couplé par induction (ICP-AES).

NF ISO 5725 (1994). Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesures.

NF EN 13804 (2002) – Produits alimentaires – Dosage des éléments traces – Critères de performance, généralités et préparation des échantillons.

NF EN 13805 (2002) - Produits alimentaires – Détermination des éléments traces – Digestion sous pression.

Noël L., Leblanc J.C. & Guérin T. (2003). Determination of several elements in duplicate meals from catering establishment using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of dietary intake. *Food Additives and Contaminants*, 20 (1):44-56.

Pennington J. A. & Schoen S. A. (1995). Estimates of dietary exposure to aluminium. *Food Addit Contam* 12, 119-128.

Perl D.P. (2001). The association of Aluminium and Neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease, a personal perspective. Aluminium and Alzheimer's disease - The science that describes the Link. Exley C. Editor, edited by Elsevier Science B.V. (Amsterdam), Chap. 6, 133-146.

Pineau A., Guillard O., Arnaud J. & Chappuis P. (1992). Aluminium in plasma and dialysis water: analysis of the results of an experience in international quality control. Communication au VIII^e Colloque International "Biologie Prospective", Pont à Mousson, 14-18 septembre 1992 Ann. Biol. Clin. 50, 471.

Pineau A., Guillard O., Baruthio F. & Chappuis P. (1997). Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie - Contrôles de qualité interne et externe. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 12, 183-202.

Pineau A., Guillard O., Chappuis P., Arnaud J. & Zawislak R. (1993). Sampling Conditions for Biological Fluids for Trace Elements Monitoring in Hospital Patients: A critical Approach. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 30(3), 203-222.

Pinta M. (1962). Recherche et dosage des éléments traces. Spectrométrie de fluorescence - Spectrométrie X - Méthodes radioactives et isotopiques. Edited by DUNOD (Paris) Chap XXIII, 622-657.

Poupon J. (1997). Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Prélèvement. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 7, 71-101.

Poupon J. & Buneaux F. (1997). Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Spectrométrie d'émission atomique à plasma induit par haute fréquence. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), Chap. 10, 146-166.

Pr NF EN ISO 15586 (2001) (Projet) - Qualité de l'eau – Dosage des éléments-traces par spectrométrie d'absorption atomique en four graphite.

Schaller K-H., Letzel S. & Angerer J. (1994). Handbook on metals and clinical and analytical chemistry - Aluminium. edited by Seiler H. G., Sigel A. & Sigel E. (Marcel Dekker), Chap. 16, 217-226.

Taylor A. & Briggs R. (1986). An external quality assessment scheme for trace elements biological fluids. J. Anal. Spectrosc. 1, 391-395.

Templeton D. M., Ariese F., Cornelis R., Danielsson L-G., Muntau H., van Leeuwen H.P. and Lobinski R. (2000). Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of elements. Definitions, structural aspects, and methodological approaches (IUPAC Recommendations 2000). Pure Appl. Chem., 72(8), 1453-1470.

Thomas P., (1990). Détermination de l'aluminium dans les laits en poudre et additifs du lait par spectrométrie d'émission dans un plasma à couplage inductif. Analisis 18, 562-564.

Vahter M. (1982). Assessment of human exposure to lead and cadmium through biological monitoring. National Swedish Institute for Environmental Medicine and Department of Environmental Hygiene. Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

Wang L., Su D. Z. & Wang Y. F. (1994). Studies on the aluminium content in Chinese foods and the maximum permitted levels of aluminum in wheat flour products. Biomed Environ Sci 7, 91-99.

Witters H. E. (1998). Chemical speciation dynamics and toxicity assessment in aquatic systems. Ecotoxicol Environ Saf 41, 90-95.

Yeoman W.B. (1983). Internal and external quality control with special reference to lead and cadmium. In: Facchetti: Analytical techniques for heavy metals in biological fluids. Occupational and environmental commission of the European communities. Joint Research Center, ISPRA, Italy, 22-26 juin 1981. Facchetti Elsevier, Amsterdam, 273-284.

Ysart G., Miller P., Croasdale M., Crews H., Robb P., Baxter M., de L'Argy C. & Harrison N. (2000). 1997 UK Total Diet Study - dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. Food Addit Contam 17, 775-786.

11.2. Contexte réglementaire

11.2.1 Aliments

Directive 89/109/CEE du Conseil du 21 décembre 1989 relative au rapprochement des législations des Etats-membres concernant les matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires. JOCE L 347 du 28/11/89 p37.

Directive 94/35/CE du Parlement européen et du Conseil du 30 juin 1994 concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. JOCE du 10/9/1994, L 237 p.3.

Directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil du 30 juin 1994 concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. JOCE L 237 du 10/9/1994, p.13.

Directive 95/2/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants. JOCE L 61 du 18/3/1995, p.1.

Décret n° 92-631 du 8 juillet 1992 relatif aux matériaux et objets destinés à être mis au contact des denrées, produits et boissons pour l'alimentation humaine ou des animaux. JO du 10 juillet 1992.

Arrêté du 2 octobre 1997 relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. JO du 08-11-1997.

NF EN 601 Décembre 1994. Aluminium et alliages d'aluminium – Pièces moulées- Composition chimique des pièces moulées destinées à entrer en contact avec les aliments.

NF EN 602 Décembre 1994. Aluminium et alliages d'aluminium – Produits corroyés- Composition chimique des demi-produits utilisés pour la fabrication d'articles destinés à entrer en contact avec les aliments.

11.2.2 Eaux

Directives de qualité pour l'eau de boisson – Deuxième édition – volume 1 : Recommandations – OMS, 1994 et mise à jour 1996 et 1998,

Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, JOCE L 330 du 5/12/1998, p 32.

Code de la santé publique, partie réglementaire consacrée aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles ; articles R 1321-1 et suivants, Journal officiel de la République française - 26 et 27 mai 2003, Légifrance, CSP, nouvelle partie réglementaire.

Arrêté du 29 mai 1997 modifié relatif aux matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine, Journal officiel de la République française – 1^{er} juin 1997.

11.2.3 Produits de santé

Décret n°95-278 du 13/03/95 sur la pharmacovigilance

Norme 1167 de la Pharmacopée Européenne (1992) sur la teneur maximale en aluminium autorisée dans l'eau pour la dilution des solutions concentrées pour l'hémodialyse.

Directive 76/768/CEE de la Commission Européenne sur les produits cosmétiques.

11.3. Exposition

11.3.1 Aliments

Afssa 2002. Estimation de l'exposition à l'aluminium à travers l'alimentation chez les adultes et chez les enfants. Note technique OCA n° 2002-418V2, 7 octobre 2002

Abercrombie D.E. and Fowler R.C.. Possible aluminum content of canned drinks. Toxicol. Ind. Hlth; 13 (5): 649-654, 1997
Allen J.L., Cumming F. Aluminium in the food and water supply : an Australian perspective. Water Services Association of Australia, Research report n° 202, 79 p., Melbourne, Australia, 1998 (ISBN: 1876088-53-2)

- Biego G.H., Joyeux M., Hartemann P., and Debry G. Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France. *Sci. Total. Environ.* 217: 27-36, 1998
- Fernandez-Lorenzo J.R., Cocho J.A., Rey-Goldar M.L., Couce M. and Fraga J.M. Aluminum contents of human milk, cow's milk, and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 28:270-275, 1998
- Gramiccioni L., Ingraio G., Milana M.R., Santaroni P. and Tomassi G. Aluminium levels in Italian diets and in selected foods from aluminium utensils. *Food Addit. Contam.* 13 (7): 767-774, 1996
- Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA), J.L. Volatier, Coordonateur, Technique et Documentation 2000
- IPCS. Environmental Health Criteria 194. Aluminium. World Health Organization, Geneva, 1997 (ISBN: 0250-863X)
- MAFF. Aluminium in food. Food Surveillance paper n° 39. HMSO. 1993. ISBN 0 11 242962 9
- Müller M., Anke M. and Illing-Günther H. Aluminium in foodstuffs. *Food Chemistry* ; 61 (4) 419-428, 1998
- Noël L., Leblanc J.C. and Guérin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishment using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection : estimation of dietary intake. *Food Additives and contaminants*, 20 (1):44-56, 2003.
- Pennington J.A. and Schoen S.A. Estimates of dietary exposure to aluminium. *Food Addit. Contam.* 12 (1): 119-128, 1995
- Rajwanshi P., Singh V., Gupta M.K., Shrivastav R., Subramanian V., Prakash S., and Dass S. Aluminum leaching from surrogate aluminum food containers under different pH and fluoride concentration. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 63: 271-276, 1999
- Rao K.S. and Rao G.V. Aluminium leaching from utensils - a kinetic study. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 46: 31-38, 1995
- Sepe A., Costantini S., Ciarilli L., Ciprotti M. and Giordano R. Evaluation of aluminium concentrations in samples of chocolate and beverages by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Food Additives and Contaminants*, 18 (9): 788-796, 2001
- Seruga, M., Grgic, J., Grgic, Z., and Seruga, B. Aluminium content of beers. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 204: 226, 1997
- Soni M.D., White S.M., Flamm W.G. and Burdock G.A. Safety evaluation of dietary aluminium. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 33: 66-79, 2001
- Vela M.M, Toma R.B., Reiboldt W. Pierri A. Detection of aluminium residue in fresh and stored canned beer. *Food Chemistry*; 63 (2) 235-239, 1998
- Wang L., Su D.Z., and Wang Y.F. Studies on the aluminium content in Chinese foods and the maximum permitted levels of aluminum in wheat flour products. *Biomed. Environ. Sci.* 7: 91-99, 1994
- Wilhelm M., Lombeck I., Kouros B., Wuthe J. and Ohnesorge F.-K. Duplicate study on the dietary intake of some metals/metalloids by German children. Part II: Aluminium, cadmium and lead. *Zentr. Hyg. Umweltmed.* 197: 357-369, 1995
- World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants. 33rd Report of the Joint Committee on Food additives. WHO Technical Series 776, WHO, Geneva, Switzerland, 1989
- Ysart, G., Miller, P., Crews, H., Robb, P., Baxter, M., de L'Argy, C., Lofthouse, S., Sargent, C. and Harrison, N. Dietary exposures estimates of 30 elements from the UK Total Diet Study. *Food Addit Contam.* 16 (9): 391-403, 1999
- Ysart G., Miller P., Croasdale M., Crews H., Robb P., Baxter M., de L'Argy C. and Harrison N. 1997 UK Total Diet Study-dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. *Food Addit Contam.* 17 (9): 775-786, 2000

11.3.2. Produits de santé

Allwood MC, Sizer T, Driscoll DF, Ball PA. Aluminium in parenteral nutrition admixtures: an unnecessary risk?. [Review] [9 refs]. *Nutrition* 1999; 15:958-959

Dollinger HC, Holzberg E. Do antacids with a high acid-binding capacity influence mineral metabolism ? *Med. Klin.* 1986 ; 81 : 15-9.

Flarend, R., et al., A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol*, 2001. **39**(2): p. 163-8.

Gelox®: Etude d'efficacité et tolérance

Guillard O, et al. Absence of gastro-intestinal absorption or urinary excretion of aluminium from allantoinate complex contained in two antacid formulations in patients with normal renal function. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996 ; 34 : 609-612.

Graske, A., et al., Influence of aluminium on the immune system--an experimental study on volunteers. *Biometals*, 2000. **13**(2): p. 123-33.

Kirschbaum BB et al. Acute aluminium toxicity associated with oral citrate and aluminium-containing antacids. *Am. J. Med. Sci* 1989 ; 297 : 9-11

Klein GL. Aluminum in parenteral solutions revisited-again. *Am J Clin Nutr*, 1995. 61:449-456.

Maton, P.N. and M.E. Burton, Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs*, 1999. **57**(6): p. 855-70.

Nathan E et al. Dialysis encephalopathy in a non-dialysed uraemic boy treated with aluminium hydroxyde orally. *Acta Paediatr. Scand.* 1980 ; 69 : 793-796]

Nauert C et Sewing KF. Serum and urine électrolytes after intake of aluminium-magnesium containing antacids in therapeutic doses. 1994

Piriou A et Guillard O. Evaluation de l'absorption gastro-intestinale d'aluminium entre 2 formulations de Phosphalugel® (avec et sans sorbitol) après prise unique. Etude réalisée en 1990 (pas de publication)

Piriou A et Guillard O. Evaluation de l'absorption gastro-intestinale d'aluminium entre Phosphalugel® (avec sorbitol) et Maalox®, après prise unique. Etude réalisée en 1990 (pas de publication)

Stengel, B. and P. Landais, [Data collection about the case management of end-stage renal insufficiency. Feasibility study. Nephrology Epidemiologic and information Network (REIN)]. *Nephrologie*, 1999. **20**(1): p. 29-40.

Winterberg B, et al. Differences in plasma and tissue aluminium concentrations due to different aluminium-containing drugs in patient with renal insufficiency and with normal renal function. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 1987 ; 69-72.

Zumkley H, et al. Aluminium concentrations in bone and brain tissue after administration of antiacids. *Fortschr. Med.* 1987 ; 105 suppl.19 ; 15-18.

11.4. Cinétique et Métabolisme de l'aluminium

Adler, A.J. et G.M. Berlyne. 1985. Duodenal aluminum absorption in the rat: effect of vitamin D, *Am. J. Physiol*, 249: G209-G213.

Aluminium (Environmental Health Criteria ; 194). IPCS, 1997.

Anane, R., et al., Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. *Arch Toxicol*, 1995. **69**(8): p. 568-71.

- Anane R, Bonini M, Creppy EE. Transplacental passage of aluminum from pregnant mice to fetus organs after maternal transcutaneous exposure. *Hum Exp Toxicol*. 1997. 16501-504.
- Anane, R., M. Bonini, and E.E. Creppy, Transplacental passage of aluminum from pregnant mice to fetus organs after maternal transcutaneous exposure. *Hum Exp Toxicol*, 1997. 16(9): p. 501-4.
- Alfrey, A.C., A. Hegg, and P. Craswell, Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr*, 1980. 33(7): p. 1509-16.
- Alfrey AC. 1986. Aluminum metabolism *Kidney Int* 29:S-8 to S-11.
- Allain, P., et al., Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after administration of sucralfate. *Br J Clin Pharmacol*, 1990. 29(4): p. 391-5.
- Allain, P., F. Gauchard, and N. Krari, Enhancement of aluminum digestive absorption by fluoride in rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1996. 91(2): p. 225-31.
- Altmann, P., Al-Salihi, F., Butter, K., Cutler, P., et al. (1987). Serum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N. Eng. J. Med.* 317:80-84.
- Beynon, H. and M.J. Cassidy, Gastrointestinal absorption of aluminium. *Nephron*, 1990. 55(2): p. 235-6.
- Bishop, N., M. McGraw, and B. Ward, Aluminium in infant formulas. *Lancet*, 1989. 1(8637): p. 565.
- Brown, T.S. et R. Schwartz. 1992. Aluminum accumulation in serum, liver and spleen of Fe-depleted and Fe-adequate rats, *Biol. Trace Elem. Res.*, 34: 1-10.
- Cannata, J.B., I. Fernandez-Soto, M.J. Fernandez-Menendez, J.L. Fernandez-Martin, S.J. McGregor; J.H. Brock; et D. Halls. 1991. Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum, *Kidney Int.*, 39: 799-803.
- Cefali, E.A., et al., Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminum hydroxide in dogs. *Pharm Res*, 1995. 12(2): p. 270-4.
- Chlorure d'aluminium, nitrate d'aluminium et sulfate d'aluminium, Environnement Canada Santé Canada, Décembre 2000.
- Coburn, J.W., M.G. Mischel, W.G. Goodman et I.B. Salusky. 1991. Calcium citrate markedly enhances aluminum absorption from aluminum hydroxide, *Am. J. Kidney Dis.*, 17: 708-711.
- Crapper DR, De Boni U. 1980. Aluminum In: Spencer PS, Schaumburg HH, eds. *Experimental and clinical neurotoxicology*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 326-335.
- Day JP, Barker J, Evans WA, et al. 1991. Aluminum absorption studied by 26Al tracer. *Lancet* 337:1345.
- Day, J.P., J. Barker, S.J. King, R.V. Miller, J. Templar, J.S. Lilley, P.V. Drumm, G.W.A. Newton, L.K. Fifield, J.O.H. Stone, G.L. Allan, J.A. Edwardson, P.B. Moore, I.N. Ferrier, N.D. Priest, D. Newton, R.J. Talbot, J.H. Brock, L. Sánchez, C.B. Dobson, R.F. Itzhaki, A. Radunovi et M.W.B. Bradbury. 1994. Biological chemistry of aluminum studied using 26 Al and accelerator mass spectrometry, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, B92: 463-468.
- Deloncle R, Guillard O. 1990. Mechanism of Alzheimer's disease: Arguments for a Neurotransmitteraluminum complex implication. *Neurochem Res* 15 : 1239- 1245.
- Deloncle, R., et al., Modification of the blood-brain barrier through chronic intoxication by aluminum glutamate. Possible role in the etiology of Alzheimer's disease. *Biol Trace Elem Res*, 1995. 47(1-3): p. 227-33.
- Dinman B.D. Aluminium In *Patty's toxicology*. E. Bingham, B. Cohns, Ch. Powell. 5ème Ed. J. Wiley. 2001;2:353-415.
- Dollinger, H.C. and E. Holzberg, [Do antacids with high acid binding ability modify mineral homeostasis?]. *Med Klin (Munich)*, 1986. 81(1): p. 15-9.

- Domingo, J.L., M. Gomez, J.M. Llobet et J. Corbella. 1991. Influence of some dietary constituents on aluminum absorption and retention in rats, *Kidney International*, 39: 598-601.
- Domingo, J.L., M. Gomez, J.M. Llobet, D. del Castillo et J. Corbella. 1994. Influence of citric, ascorbic and lactic acids on the gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats, *Nephron*, 66: 108-109.
- Driscoll, C.T., J.P. Baker, J.J. Bisogni et C.L. Schofield. 1980. Effect of aluminum speciation on fish in dilute acidified waters, *Nature (Londres)*, 284: 161-164.
- Driscoll CT, Letterman RD.. Chemistry and fate of aluminum (III) in treated drinking water. *J Environ Eng.* 1988. 114:21-37.
- Driscoll, C.T. et K.M. Postek. 1996. *The chemistry of aluminum in surface waters. In : G. Sposito (éd.), The environmental chemistry of aluminum*, 2 e éd., CRC Press, Boca Raton (Fla.), p. 363- 418.
- Drueke, T.B., et al., Effects of silicon, citrate and the fasting state on the intestinal absorption of aluminium in rats. *Clin Sci (Lond)*, 1997. 92(1): p. 63-7.
- Drueke, T.B., Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. 17 Suppl 2: p. 13-6.
- Edwardson, J.A., P.B. Moore, I.N. Ferrier, J.S. Lilley, G.W.A. Newton, J. Barker, J. Templar et J.P. Day. 1993. Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminum, *Lancet*, 342(8865): 211-212.
- Farag, A.M., D.F. Woodward, E.E. Little, B. Steadman et F.A. Vertucci. 1993. The effects of low pH and elevated aluminum on Yellowstone cutthroat trout (*Oncorhynchus clarki bouvieri*), *Environ. Toxicol. Chem.*, 12: 719-731.
- Fasman, G.D. and C.D. Moore, *The solubilization of model Alzheimer tangles: reversing the beta-sheet conformation induced by aluminum with silicates*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(23): p. 11232-5.
- Fatemi SJA, Kadir FHA, Moore GR. 1991. Aluminum transport in blood serum - binding of aluminum by human transferrin in the presence of human albumin and citrate. *Biochem J* 280:527-532.
- Flarend, R., et al., A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol*, 2001. 39(2): p. 163-8.
- Ganrot, P.O., Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environ Health Perspect*, 1986. 65: p. 363-441.
- Flaten TP, Alfrey AC, Birchall JD, et al. 1996. Status and future concerns of clinical and environmental aluminum toxicology. *J Toxicol Environ Health* 48:527-541.
- Florence, A.L., A. Gauthier, C. Ponsar, P. Van den Bosch de Aguilar et R.R. Crichton. 1994. An experimental animal model of aluminum overload, *Neurodegeneration*, 3: 315-323.
- Froment, D.H., B. Buddington, N.L. Miller et A.C. Alfrey. 1989a Effect of solubility on the gastrointestinal absorption of aluminum from various aluminum compounds in the rat, *J. Lab. Clin. Med.*, 114: 237-242.
- Froment, D.P.H., B.A. Molitoris, B. Buddington, N. Miller et A.C. Alfrey. 1989b. Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate, *Kidney Int.*, 36: 978-984.
- Gardner, M.J. et A.M. Gunn. 1995. Speciation and bioavailability of aluminum in drinking water, *Chem. Spec. Bioavail.*, 7(1): 9-16.
- Gitelman, H.J., et al., Serum and urinary aluminium levels of workers in the aluminium industry. *Ann Occup Hyg*, 1995. 39(2): p. 181-91.
- Glynn, A.W., A. Sparen, L.-G. Danielsson, G. Haegglund et L. Jorhem. 1995. Bioavailability of labile aluminum in acidic drinking water: a study in the rat, *Food. Chem. Toxic.*, 33(5): 403-408.
- Gomez, M., J.L. Domingo, J.M. Llobet, C. Richart et J. Corbella. *Effect of frequent dietary organic constituents on the gastrointestinal absorption of aluminum. In : P. Collery, L.A. Poirier, N.A. Littlefield et J.C. Etienne (éd.), Metal Ions in Biology and Medicine*, John Libbey Eurotext, Paris (France), p. 91-95.

- Greger, J.L., Aluminum metabolism. *Annu Rev Nutr*, 1993. 13: p. 43-63.
- Greger, J.L. and J.E. Sutherland, Aluminum exposure and metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1997. 34(5): p. 439-74.
- Gupta, A. et G.S. Shukla. 1995. Effect of chronic aluminum exposure on the levels of conjugated dienes and enzymatic antioxidants in hippocampus and whole brain of rat, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 55: 716-722.
- Haram, E.M., R. Weberg, and A. Berstad, Urinary excretion of aluminium after ingestion of sucralfate and an aluminium-containing antacid in man. *Scand J Gastroenterol*, 1987. 22(5): p. 615-8.
- Harris, W.R., et al., Speciation of aluminum in biological systems. *J Toxicol Environ Health*, 1996. 48(6): p. 543-68.
- Hohl, C., P. Gerisch, G. Korschinek, E. Nolte et T.H. Ittel. Medical application of ²⁶Al, *Nucl. Inst. Meth. Phys. Res.*, 1994. B92: 478-482.
- Hongve, D., et al., Determination of aluminium in samples from bone and liver of elderly Norwegians. *J Trace Elem Med Biol*, 1996. 10(1): p. 6-11.
- Hutchinson, N.J. et J.B. Sprague. 1987. Reduced lethality of Al, Zn and Cu mixtures to American flagfish by complexation with humic substances in acidified soft waters, *Environ. Toxicol. Chem.*, 6: 755-765.
- Ittel, T.H., B. Buddington, N.L. Miller et A.C. Alfrey. 1987. Enhanced gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats, *Kidney Int.*, 32: 821-826.
- Ittel, T.H., R. Kluge et H.G. Sieberth. 1988. Enhanced gastrointestinal absorption of aluminum in uremia: time course and effect of vitamin D, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 3: 617-623.
- Ittel, T.H., A. Griessner et H.G. Sieberth. 1991. Effect of lactate on the absorption and retention of aluminum in the remnant kidney rat model, *Nephron*, 57: 332-339.
- Jouhannau, P., B. Lacour, G. Raisbeck, F. Yiou, H. Banide, E. Brown et T. Drüeke. 1993. Gastrointestinal absorption of aluminum in rats using ²⁶Al and accelerator mass spectrometry, *Clinical Nephrology*, 40: 244-248.
- Jouhannau, P., et al., Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using ²⁶Al. *Clin Chem*, 1997. 43(6 Pt 1): p. 1023-8.
- Kaehny, W.D., A.P. Hegg, and A.C. Alfrey, Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *N Engl J Med*, 1977. 296(24): p. 1389-90.
- Knoll, O., et al., Gastrointestinal absorption of aluminium in chronic renal insufficiency. *Contrib Nephrol*, 1984. 38: p. 24-31.
- Kullberg, A., K.H. Bishop, A. Hargeby, M. Jansson et R.C. Peterson. 1993. The ecological significance of dissolved organic carbon in acidified waters, *Ambio*, 22(5): 331-337.
- Lindberg, J.S., et al., Effect of citrate on serum aluminum concentrations in hemodialysis patients: a prospective study. *South Med J*, 1993. 86(12): p. 1385-8.
- Long, J.F., G. Renkes, C.L. Steinmeyer et L.A. Nagode. 1991. Effect of calcitriol infusions on serum aluminum in vitamin D-depleted rabbits fed an aluminum-supplemented ration, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 74: 89-104.
- Long, J.F., L.A. Nagode, C.L. Stemeyer et G. Renkes. 1994. Comparative effects of calcitriol and parathyroid hormone on serum aluminum in vitamin D-depleted rabbits fed an aluminum-supplemented diet, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 83: 3-14.
- Lovell, M.A., W.D. Ehmann et W.R. Markesbery. 1993. Laser microprobe analysis of brain aluminum in Alzheimer's disease, *Ann. Neurol.*, 33: 36-42.
- Martin, R.B., The chemistry of aluminum as related to biology and medicine. *Clin Chem*, 1986. 32(10): p. 1797-806.
- Nestel, A.W., A.M. Meyers. J. Paiker et H.B. Rollin. 1994. Effect of calcium supplement preparation containing small amounts of citrate on the absorption of aluminum in normal subjects and in renal failure patients, *Nephron*, 68: 197-201.

- Nolan, C.R., J.J. DeGoes, and A.C. Alfrey, Aluminum and lead absorption from dietary sources in women ingesting calcium citrate. *South Med J*, 1994. 87(9): p. 894-8.
- Olaizola, I., J.L. Fernandez Martin, M.J. Fernandez Menédez, F.J. Vizoso Piñero, M.J. Virgós, I. Fernández Soto, M. Roza Suárez et J.B. Cannata, 1989. Aluminium hydroxide absorption: Effect of age, renal failure and aluminum overload, *Kidney Int.*, 36: 147.
- O'Mahony D, Denton J, Templar J, et al. 1995. Bone aluminum content in Alzheimer's disease. *Dementia* 6:169-72.
- Pailler, F.M., et al., [Aluminum, hypothetic cause of Alzheimer disease]. *Presse Med*, 1995. 24(10): p. 489-90.
- Parent, L., M.R. Twiss et P.G.C. Campbell. 1996. Influences of natural dissolved organic matter on the interaction of aluminum with the microalga *Chlorella*: a test of the free-ion model of trace metal toxicity, *Environ. Sci. Technol.*, 30: 1713-1720.
- Partridge, N.A., F.E. Regnier, J.L. White et S.L. Hem. 1989. Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminum, *Kidney Int.*, 35: 1413-1417.
- Pierre, F., et al., Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med*, 1995. 52(6): p. 396-403.
- Powell, J.J., Whitehead, M.W., Ainley, C.C., and Kendall, M.D., et al. (1999). Dietary minerals in the gastrointestinal tract: hydroxypolymerization of aluminum is regulated by luminal mucins. *J. Inorg. Biochem.* 75:167-180.
- Priest, N.D., The bioavailability and metabolism of aluminium compounds in man. *Proc Nutr Soc*, 1993. 52(1): p. 231-40.
- Priest, N.D., R.J. Talbot, J.G. Austin, J.P. Day, S.J. King, K. Fifield et R.G. Cresswell. 1996. The bioavailability of ²⁶Al-labelled aluminum citrate and aluminum hydroxide in volunteers, *BioMetals*, 9: 221-228.
- Priest, N.D., et al., Uptake by man of aluminium in a public water supply. *Hum Exp Toxicol*, 1998. 17(6): p. 296-301.
- Provan, S.D. et R.A. Yokel. 1990. Reduced intestinal calcium and dietary calcium intake increase aluminum absorption and tissue concentrations in the rat, *Biol. Trace Elem. Res.*, 23: 119-132.
- Pullen, R.G., et al., Gallium-67 as a potential marker for aluminium transport in rat brain: implications for Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 1990. 55(1): p. 251-9.
- Quarterly, B., G. Esselmont, A. Taylor et M. Dobrota. 1993. Effect of oral aluminum citrate on short-term tissue distribution of aluminum. *Food Chem. Toxicol.*, 31: 543-548.
- Riihimaki, V., et al., *Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders*. *Scand J Work Environ Health*, 2000. 26(2): p. 118-30.
- Rodger, R.S., et al., Ranitidine suppresses aluminium absorption in man. *Clin Sci (Lond)*, 1991. 80(5): p. 505-8.
- Rudy, D., D.A. Sica, T. Comstock, J. Davis, J. Savory et A.C. Schoolwerth. 1991. Aluminum-citrate interaction in end-stage renal disease, *Int. J. Artif. Organs*, 14: 625-629.
- Şahin, G., T. Ta kin, K. Benli et S. Duru. 1995. Impairment of motor coordination in mice after ingestion of aluminum chloride, *Biol. Trace Elem. Res.*, 50 (1): 79-85.
- Schindler, D.W. 1988. Effect of acid rain on freshwater ecosystems, *Science*, 239: 149-157.
- Schonholzer, K.W., et al., Intestinal absorption of trace amounts of aluminium in rats studied with ²⁶aluminium and accelerator mass spectrometry. *Clin Sci (Lond)*, 1997. 92(4): p. 379 83.
- Simon, P., et al., [Tissue overload of aluminum in hemodialysis patients. The desferrioxamine test]. *Nouv Presse Med*, 1982. 11(3): p. 209.
- Slanina, P. W. Frech, L.G. Ekstrom, L. Loof, S. Slorach et A. Cedergren. 1986. Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids, *Clin. Chem.*, 32: 539-541.

- Smans, K.A., et al., *Transferrin-mediated uptake of aluminium by human parathyroid cells results in reduced parathyroid hormone secretion*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15**(9): p. 1328-36.
- Sparling, D.W. et T.P. Lowe. 1996. Environmental hazards of aluminum to plants, invertebrates, fish, and wildlife, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 145: 1-127.
- Spencer, H., L. Kramer, C. Norris et E. Wiatrowski. 1981. Effect of aluminum hydroxide on plasma fluoride and fluoride excretion during a high fluoride intake in man, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 58: 140-144.
- Stauber, J.L., T.M. Florence, C.M. Davies, M.S. Adams et S.J. Buchanan. Bioavailability of Al in alum-treated drinking water, *J. A. Water Works Assoc.*, 1999. 91(11): 84-93.
- Stokes, P.M., R.C. Bailey, and G.R. Groulx, Effects of acidification on metal availability to aquatic biota, with special reference to filamentous algae. *Environ Health Perspect*, 1985. 63: p. 79-87.
- Talbot RJ, Newton D, Priest ND, et al. 1995. Inter-subject variability in the metabolism of aluminum following intravenous injection as citrate. *Hum Exp Toxicol* 14:595-599.
- Taneda, M. 1984. Effect of aluminum on rat brain. Enhancement by calcium deficiency, *Hokkaido Igaku Zasshi*, 59: 312-337.
- Taylor, G.A., et al., Gastrointestinal absorption of aluminium in Alzheimer's disease: response to aluminium citrate. *Age Ageing*, 1992. 21(2): p. 81-90.
- Taylor, G.A., P.B. Moore, I.N. Ferrier, S.P. Tyrer et J. A. Edwardson. 1998. Gastrointestinal absorption of aluminum and citrate in man, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 69: 165-169.
- Teraoka, H., Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan. *Arch Environ Health*, 1981. 36(4): p. 155-65.
- Valkonen S , Aitio A. 1997. Analysis of aluminum in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. *Sci Total Environ* 199:103-110.
- van der Meulen, J., et al., Individual differences in gastrointestinal absorption of aluminum. *N Engl J Med*, 1984. **311**(20): p. 1322-3.
- van der Voet, G.B. and F.A. de Wolff, Intestinal absorption of aluminum in rats: effect of intraluminal pH and aluminum concentration. *J Appl Toxicol*, 1986. 6(1): p. 37-41.
- van Landeghem, G.F., et al., Low serum aluminum values in dialysis patients with increased bone aluminum levels. *Clin Nephrol*, 1998. 50(2): p. 69-76.
- van Landeghem, G.F., M.E. de Broe, and P.C. D'Haese, Al and Si: their speciation, distribution, and toxicity. *Clin Biochem*, 1998. 31(5): p. 385-97.
- Walker, J.A., R.A. Sherman et R.P. Cody. 1990. The effect of oral bases on enteral aluminum absorption, *Arch. Intern. Med.*, 150: 2037-2039.
- Walton, J., et al., Uptake of trace amounts of aluminum into the brain from drinking water. *Neurotoxicology*, 1995. 16(1): p. 187-90.
- Weberg, R. and A. Berstad, Gastrointestinal absorption of aluminium from single doses of aluminium containing antacids in man. *Eur J Clin Invest*, 1986. 16(5): p. 428-32.
- Wilhelm, M., et al., Single-dose toxicokinetics of aluminum in the rat. *Arch Toxicol*, 1992. 66(10): p. 700-5.
- Wills, M.R. and J. Savory, Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1989. 27(1): p. 59-107.
- Yokel, R.A. et P.J. McNamara. 1988. Influence of renal impairment, chemical form, and serum protein binding on intravenous and oral aluminum kinetics in the rabbit, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 95: 32-43.

Yokel RA. 1989. Aluminum produces age related behavioral toxicity in the rabbit. *Neurotoxicol Teratol* 11:237-242.

Yokel RA, McNamara PJ. Aluminum bioavailability and disposition in adult and immature rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985. 77:344-352.

Yokel RA, McNamara PJ.. Influence of renal impairment, chemical form, and serum protein binding on intravenous and oral aluminum kinetics in the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1988. 95:32-43.

Yokel, R.A. and P.J. McNamara, Aluminium toxicokinetics: an updated minireview *Pharmacol Toxicol*, 2001. 88(4): p. 159-67.

Zumkley, H., et al., [Aluminum concentration in the bones and brain following the administration of antacids]. *Fortschr Med Suppl*, 1987. 19: p. 15-8.

11.5. Toxicité de l'aluminium

Abd El-Fattah, A.A., H.M. Al-Yousef, A.M. Al-Bekairi et H.A. Al-Sawaf. 1998. Vitamin E protects the brain against oxidative injury stimulated by excessive aluminum intake, *Biochemistry and Molecular Biology International*, 46(6): 1175-1180.

Abreo, K. and H.H. Malluche, Effect of 1,25-vitamin D and parathyroidectomy on the uptake of aluminum in bone of rats with renal insufficiency. *Am J Nephrol*, 1988. 8(5): p. 426-30.

Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, et al. 1996. Evaluation of the developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminum *Food Chem Toxicol* 34:49-53.

Aitio A, Riihimäki V, Valkonen S. Aluminium. In *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace*, WHO, Genève. 1996 ; 2 : 1-17.

Akila R, Stollery BT, Riihimaki V. Decrements in cognitive performance in metal inert gas welders exposed to aluminium. *Occupational & Environmental Medicine* 1999;56(9):632-9.

Alfrey AC, Hegg A, Craswell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *American Journal of Clinical Nutrition* 1980;33(7):1509-16.

Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *New England Journal of Medicine* 1976;294(4):184-8.

Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, Holmes JH. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 1972;18:257-61.

Allain P, Mauras Y, Krari N, Duchier J, Cournot A, Larcheveque J. Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after administration of sucralfate [see comments]. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;29:391-5.

Allen J.L. & Cumming F.J. Aluminium in the Food and Water Supply: An Australian Perspective. Edited by the Water Services Association of Australia (WSAA, Melbourne), Research Report. 1998;202:87p.

Almkvist O, Basun H, Frech W, Ljunggren KG, Sjögren B. Aluminosis and dementia. *Lancet* 1994;344:1154.

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 [see comments]. *BMJ* 1999;319(7213):807-11.

Altmann P, Dhanesha U, Hamon C, Cunningham J, Blair J, Marsh F. Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity [see comments]. *Lancet* 1989;2(8653):7-12.

Allwood MC, Sizer T, Driscoll DF, Ball PA. Aluminium in parenteral nutrition admixtures: an unnecessary risk?. [Review] [9 refs]. *Nutrition* 1999; 15:958-959

Amaducci La, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieshi C et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease : a case-control study of an Italian population. *Neurology* 1986;36:922-931.

- Anane R, Bonini M, Creppy EE. 1997. Transplacental passage of aluminum from pregnant mice to fetus organs after maternal transcutaneous exposure. *Hum Exp Toxicol* 16:501-504.
- Andersen A, Dahlberg BE, Magnus K, Wannag A. Risk of cancer in the Norwegian aluminium industry. *International Journal of Cancer* 1982;29:295-8.
- Arispe, N., E. Rojas et H.B. Pollard. 1993. Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tomethamine and aluminum, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 567-571.
- ATSDR. Toxicological Profile for Aluminium. July 1999.
- Bakir AA, Hryhorczuk DO, Ahmed S, Hessel SM, Levy PS, Spengler R, Dunea G. Hyperaluminemia in renal failure: the influence of age and citrate intake. *Clinical Nephrology* 1989;31:40-4.
- Bakir AA. Acute aluminemic encephalopathy in chronic renal failure: the citrate factor. *International Journal of Artificial Organs* 1989;12(12):741-3.
- Banks WA, Kastin AJ. 1983. Aluminum increased permeability of the blood-brain barrier to labelled DSIP and beta-endorphin: Possible implications for senile and dialysis dementia. *Lancet* 2:1227-1229.
- Banks WA, Kastin AJ, Fasold MB. 1988. Differential effect of aluminum on the blood-brain barrier transport of peptides, technetium and albumin. *J Pharmacol Exp Ther* 244:579-585.
- Barbaud A, Schmutz JL, Mougeolle JM. [Cutaneous immunoallergic reactions caused by vaccines]. [Review] [120 refs] [French]. *Annales de Dermatologie et de Venereologie* 1995;122(3):129-38.
- Baruthio F. & Ducros V. Assurance de Qualité de l'Analyse des Éléments Trace en Biologie – Contaminations - Pollutions. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier) 1997;Chap. 4:35-57.
- Bast-Pettersen R, Skaug V, Ellingsen D, Thomassen Y. Neurobehavioral performance in aluminum welders. *Am J Ind Med* 2000 ; 37:184-192.
- Bast-Pettersen R, Drablos PA, Goffeng LO, Thomassen Y, Torres CG. Neuropsychological deficit among elderly workers in aluminum production. *American Journal of Industrial Medicine* 1994;25(5):649-62.
- Bellows, C.G., J.N. Heersche, and J.E. Aubin, Aluminum accelerates osteoblastic differentiation but is cytotoxic in long-term rat calvaria cell cultures. *Calcif Tissue Int*, 1999. 65(1): p. 59-65.
- Berr C. Combien de démences dans 20 ans? Actes du 9ème Congrès de la Fondation Nationale de Gérontologie. "Démences et Longévité". Paris". In: F Forette et coll, editor. 1998:173-5.
- Bi S-P., Yang X-D., Zhang F-P., Wang X-L. & Zou G-W. Analytical methodologies for aluminium speciation in environmental and biological samples - a review. *Fresenius J. Anal. Chem.* 2001;370:984-96.
- Bilkei-Gorzó, A. 1993. Neurotoxic effect of enteral aluminum, *Food Chem. Toxicol.*, 31(5): 357-361.
- Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous- feeding solutions [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1997;336(22):1557-61.
- Bjertness E, Candy JM, Torvik A, Ince P, Mc Arthur F, Taylor GA, Johansen SW, Alexander J, Gronnesby JK, Bakketeig LS, and Edwardson JA. Content of brain aluminium is not elevated in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 1996 ; 10(3):171-4.
- Bohler-Sommeregger K, Lindemayr H. Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* 1986;15:278-81.
- Bolla KI, Briefel G, Spector D, Schwartz BS, Wieler L, Herron J, Gimenez L. Neurocognitive effects of aluminum. *Archives of Neurology* 1992;49:1021-6.
- Borak J, Wise JPS. 1998. Does aluminum exposure of pregnant animals lead to accumulation in mothers or their offspring? *Teratology* 57:127-139.

- Bouras C, Giannakopoulos P, Good PF, Hsu A, Hof PR, Perl DP. A laser microprobe mass analysis of brain aluminum and iron in dementia pugilistica: comparison with Alzheimer's disease. *European Neurology* 1997;38:53-8.
- Bourdeau, A.M., et al., Parathyroid response to aluminum in vitro: ultrastructural changes and PTH release. *Kidney Int*, 1987. 31(1): p. 15-24.
- Brewer, J.M., et al., Aluminium hydroxide adjuvant initiates strong antigen-specific Th2 responses in the absence of IL-4- or IL-13-mediated signaling. *J Immunol*, 1999. 163(12): p. 6448-54.
- Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, Longley W, Anthony JC. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990;40:1698-707.
- Bush, A.I., W.H. Pettingell, G. Multhaup, M.D. Paradis, J.-P. Vonsattel, J.F. Gusella, K. Beyreuther, C.L. Masters et R.E. Tanzi. 1994. Rapid induction of Alzheimer A Amyloid formation by zinc, *Science*, 265: 1464-1467.
- Campbell., A. and Bondy, S.C. (2000). Aluminum induced oxidative events and its relation to inflammation: a role for the metal in Alzheimer's disease. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 46:721-730.
- Candy JM, Oakley AE, Edwardson JA. Amorphous aluminosilicates promote nucleation of amyloid beta protein and tachykinins. *Biochemical Society Transactions* 1993;21(1):53S.
- Candy JM, McArthur FK, Oakley AE, Taylor GA, Chen CP, Mountfort SA, Thompson JE, Chalker PR, Bishop HE, Beyreuther K, et al. Aluminium accumulation in relation to senile plaque and neurofibrillary tangle formation in the brains of patients with renal failure. *Journal of the Neurological Sciences* 1992;107:210-8.
- Candy JM, Oakley AE, Mountfort SA, Taylor GA, Morris CM, Bishop HE, Edwardson JA. The imaging and quantification of aluminium in the human brain using dynamic secondary ion mass spectrometry (SIMS). *Biology of the Cell* 1992;74(1):109-18.
- Candy JM, Oakley AE, Klinowski J, Carpenter TA, Perry RH, Atack JR, Perry EK, Blessed G, Fairbairn A, Edwardson JA. Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Lancet* 1986;1(8477):354-7.
- Cannata Andia JB. Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. [Review] [47 refs]. *American Journal of the Medical Sciences* 2000 Aug;320(2):81-4 2000; 320:81-84.
- Cannata-Andia, J.B. and J.L. Fernandez-Martin, *The clinical impact of aluminium overload in renal failure*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. 17 Suppl 2: p. 9-12.
- Chafi AH, Haww JJ, Rancurel G, Berry JP, Galle C. Absence of aluminium in Alzheimer's disease brain tissue: electron microprobe and ion microprobe studies. *Neuroscience Letters* 1991;123(1):61-4.
- Chan MK, Varghese Z, Li MK, Wong WS, Li CS. Newcastle bone disease in Hong Kong: a study of aluminum associated osteomalacia. *International Journal of Artificial Organs* 1990;13(3):162-8.
- Chan S, Gerson B. Technical aspects of quantification of aluminum. [Review] [26 refs]. *Clinics in Laboratory Medicine* 1990;10(2):423-33.
- Chan-Yeung M, Wong R, MacLean L, Tan F, Schulzer M, Enarson D, Martin A, Dennis R, Grzybowski S. Epidemiologic health study of workers in an aluminum smelter in British Columbia. Effects on the respiratory system. *American Review of Respiratory Disease* 1983;217(4):465-9.
- Chappuis P., Pineau A., Guillard O., Arnaud J. & Zawislak R. Conseils pratiques concernant le recueil des liquides biologiques pour l'analyse des éléments-trace. *Ann. Biol. Clin.* 1994;52:103-9.
- Chopra JS, Kalra OP, Malik VS, et al. Aluminium phosphide poisoning : A prospective study of 16 cases in one year. *Postgrad Med J* 1986;62:1113-6.
- Clayton, R.M., Sedowofia, S.K.A., Rankin, J.M., and Manning, A. (1992). Long-term effects of aluminum on the fetal mouse brain. *Life Sci.* 51:1921-1928.

- Clemmensen O, Knudsen HE. Contact sensitivity to aluminium in a patient hyposensitized with aluminium precipitated grass pollen. *Contact Dermatitis* 1980;6(5):305-8.
- Clonfero E, Mastrangelo G, Cortese MS. Cross sectional study on chronic bronchitis and air flow obstruction in three Italian aluminium smelting plants. *Medicina del Lavoro* 1981;72(4):301-5.
- Colin-Jones D, Langman MJ, Lawson DH, Vessey MP. Alzheimer's disease in antacid users [letter]. *Lancet* 1989;1(8652):1453.
- Connor MO, Garrett P, Dockery M, Donohoe JF, Doyle GD, Carmody M, et al. Aluminum-related bone disease. Correlation between symptoms, osteoid volume, and aluminum staining. *American Journal of Clinical Pathology* 1986;86(2):168-74.
- Cornelis R., Crews H., Donard O.F.X., Ebdon L., Quevauviller P. Trends in certified reference materials for the speciation of trace elements. *Fresenius J Anal Chem.* 2001;370:120-5.
- Cournot-Witmer G, Zingraff J, Plachot JJ, Escaig F, Lefevre R, Boumati P, et al. Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: relationship to matrix mineralization. *Kidney International* 1981; 20:375-8.
- Corrigan F.M., Finlayson J.D., Stevenson G. et al. Aluminium, zinc and other elements in serum in senile dementia of Alzheimer's type. *Trace Elem. Med.* 1987;4:117-9.
- Cox, K.A. and M.A. Dunn, Aluminum toxicity alters the regulation of calbindin-D28k protein and mRNA expression in chick intestine. *J Nutr*, 2001. 131(7): p. 2007-13.
- Cranmer, J.M., Wilkins, J.D., Cannon, D.J., et al. (1986). Fetal-placental-maternal uptake of aluminum in mice following gestational exposure: Effect of dose and route of administration. *Neurotoxicology* 7:601-608.
- Crapper DR, Quittkat S, Krishnan SS, Dalton AJ, De Boni U. Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy, and experimental aluminum encephalopathy. *Acta Neuropathologica* 1980;50:19-24.
- Crapper DR, DeBoni U. 1978. Brain aging and Alzheimer's disease. *Can Psychiatr Assoc J* 23:229-233.
- Crapper DR, Krishnan SS, Quittkat S. Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. *Brain* 1976;99(1):67-80.
- Crapper DR, Dalton AJ. Aluminum induced neurofibrillary degeneration, brain electrical activity and alterations in acquisition and retention. *Physiology & Behavior* 1973;10(5):935-45.
- Crapper DR, Dalton AJ. Alterations in short-term retention, conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminum induced neurofibrillary degeneration. *Physiology & Behavior* 1973;10(5):925-33.
- Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science* 1973;180(85):511-3.
- Cullen MR, Checkoway H, Alexander BH. Investigation of a cluster of pituitary adenomas in workers in the aluminum industry. *Occupational & Environmental Medicine* 1996;53(11):782-6.
- Cumming RG, Klineberg RJ. Aluminium in antacids and cooking pots and the risk of hip fractures in elderly people. *Age & Ageing* 1994;23(6):468-72.
- Datta A. K., Wedlund P. J. & Yokel R. A. (). Investigating aluminium citrate speciation by high performance liquid chromatography. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1990;4:107-14.
- Davidson D.L.W., Ward N.I. Abnormal aluminium, cobalt, manganese, strontium and zinc concentrations in untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1988;2: 323-30.
- Delaney JF. Spinal fluid aluminum levels in patients with Alzheimer disease. *Annals of Neurology* 1979;5(6):580-1.
- Deloncle R, Guillard O. 1990. Mechanism of Alzheimer's disease: Arguments for a Neurotransmitteraluminum complex implication. *Neurochem Res* 15 : 1239- 1245.

- Deloncle, R., et al., Modification of the blood-brain barrier through chronic intoxication by aluminum glutamate. Possible role in the etiology of Alzheimer's disease. *Biol Trace Elem Res*, 1995. **47**(1-3): p. 227-33.
- Deloncle, R., et al., Chronic administration of aluminium L-glutamate in young mature rats: effects on iron levels and lipid peroxidation in selected brain areas. *Toxicol Lett*, 1999. **104**(1-2): p. 65-73.
- Demircan M, Ergun O, Coker C, et al. 1998. Aluminum in total parenteral nutrition solutions produces portal inflammation in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 26:274-278.
- Dick RB, Krieg EF Jr, Sim MA, Bernard BP, Taylor BT. Evaluation of tremor in aluminum production workers. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:447-53.
- Dinman B.D. Aluminium In *Patty's toxicology*. E. Bingham, B. Cohns, Ch. Powell. 5ème Ed. J. Wiley. 2001;2:353-415.
- Dixon RL, Sherins RJ, Lee IP. 1979. Assessment of environmental factors affecting male fertility. *Environ Health Perspect* 30:53-68.
- Domingo, J.L., Paternain, J.L., Llobet, J.M., and Corbella, J. (1987). The effects of aluminum ingestion on reproduction and postnatal survival. *Life Sci*. 41:1127-1131.
- Domingo JL. 1995. Reproductive and developmental toxicity of aluminum: A review. *Neurotoxicol Teratol* 17:515-521.
- Drew RT, Gupta BN, Bend JR, et al. 1974. Inhalation studies with a glycol complex of aluminumchloride-hydroxide. *Arch Environ Health* 28:321-326.
- Dunea G, Mahurkar SD, Mamdani B, Smith EC. Role of aluminum in dialysis dementia. *Annals of Internal Medicine* 1978;88(4):502-4.
- Edling C, Jarvholm B, Andersson L, Axelson O. Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *British Journal of Industrial Medicine* 1987;44(1):57-9.
- Edwardson JA, Oakley AE, Taylor GA, McArthur FK, Ward MK, Bishop HP, Candy JM. Role for aluminum and silicon in the pathogenesis of senile plaques: studies in chronic renal dialysis. *Advances in Neurology* 1990;51:223-6.
- Elinder CG, Ahrengart L, Lidums V, Pettersson E, Sjogren B. Evidence of aluminium accumulation in aluminium welders. *British Journal of Industrial Medicine* 1991;48(11):735-8.
- Elliott HL, Macdougall AI, Fell GS. Aluminium toxicity syndrome [letter]. *Lancet* 1978;1(8075):1203.
- Elliott HL, Macdougall AI, Haase G, Cumming RL, Gardiner PH, Fell GS. Plasmapheresis in the treatment of dialysis encephalopathy [letter]. *Lancet* 1978;2(8096):940-1.
- Elliott HL, Macdougall AI. Aluminium studies in dialysis encephalopathy. *Proceedings of the European Dialysis & Transplant Association* 1978;15:157-63.
- Ellis HA, McCarthy JH, Herrington J. Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride: relationship to impaired bone mineralisation. *Journal of Clinical Pathology* 1979;32(8):832-44.
- Ellis H, Scurr JH. Axillary hyperhidrosis - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. *Postgraduate Medical Journal* 1979;55(654):868-9.
- Exley C. Amyloid, aluminum and the aetiology of Alzheimer's disease [letter; comment]. *Medical Journal of Australia* 1996;164(4):252-3.
- Exley, C., L. Schley, S. Murray, C.M. Hackney et J.D. Birchall. 1995. Aluminum, beta-amyloid and non-enzymatic glycosylation, *FEBS Lett.*, 364: 182-184.
- Exley, c., n.c. Price, s.m. Kelly et j.d. Birchall. 1993. An interaction of beta-amyloid with aluminum in vitro, febs lett., 324: 293-295.**
- Farrar, G., et al., Gallium (aluminium) transferrin binding in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1992. 339(8788): p. 302-3.

- Fawcett HA, Smith NP. Injection-site granuloma due to aluminum. *Archives of Dermatology* 1984;120(10):1318-22.
- Fernandez-Martin JL, Canteros A, Serrano M, Gonzalez-Carcedo A, Diaz-Corte C, Cannata Andia JB. Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1998;13(Suppl 3):78-81.
- Ferrier IN, Leake A, Taylor GA, McKeith IG, Fairbairn AF, Robinson CJ, Francis RM, Edwardson JA. Reduced gastrointestinal absorption of calcium in dementia. *Age & Ageing* 1990;19(6):368-75.
- Flaten TP, Glatte E, Viste A, Sooreide O. Mortality from dementia among gastroduodenal ulcer patients. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1991;45(3):203-6.
- Flaten TP, Bolviken B Geographical associations between drinking water chemistry and the mortality and morbidity of cancer and some other diseases in Norway. *Sci Total Environ.* 1991 Feb;102:75-100
- Flaten TP. Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Environ Geochem Health* 1990;12:152-67.
- Forster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England [see comments]. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1995;49(3):253-8.
- Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Lobo A, MartinezLage J, Soininen H, Hofman A.. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000a;54:S10-S15.
- Fratiglioni L. Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurol.Scand.* 1996;93:33-40.
- Frecker MF. Dementia in Newfoundland: identification of a geographical isolate? *Journal of Epidemiology & Community Health* 1991;45(4):307-11.
- Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA, Nielsen MH. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40(5):368-72.
- Gallego H, Lewis EJ, Crutchfield CE3. Crystal deodorant dermatitis: irritant dermatitis to alum- containing deodorant. *Cutis* 1999;64(1):65-6.
- Ganchev, T., et al., *Influence of aluminium on erythropoiesis, iron metabolism and some functional characteristics of erythrocytes in rats.* *Acta Physiol Pharmacol Bulg*, 1998. **23**(1): p. 27-31.
- Gane E, Sutton MM, Pybus J, Hamilton I. Hepatic and cerebrospinal fluid accumulation of aluminium and bismuth in volunteers taking short course anti-ulcer therapy. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1996;11(10):911-5.
- Garcia-Patos V, Pujol RM, Alomar A, Cistero A, Curell R, Fernandez-Figueras MT, de Moragas JM. Persistent subcutaneous nodules in patients hyposensitized with aluminum-containing allergen extracts. *Archives of Dermatology* 1995;131(12):1421-4.
- Garruto RM, Fukatsu R, Yanagihara R, Gajdusek DC, Hook G, Fiori CE. Imaging of calcium and aluminum in neurofibrillary tangle-bearing neurons in parkinsonism-dementia of Guam. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984;81(6):1875-9.
- Gauthier E., Fortier I., Courchesne F., Pepin P., Mortimer J. & Gauvreau D. Aluminium forms in drinking water and risk of Alzheimer's Disease. *Environmental Research Section A.* 2000;84:234-46.
- Gherardi, R.K., et al., *Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Francaise contre les Myopathies (AFM).* *Lancet*, 1998. **352**(9125): p. 347-52.

Gherardi, R.K. and P. Cherin, [Macrophagic fasciitis: a new entity. Groupe d'etudes et recherche sur les maladies musculaires acquises et disimmunitaires (GERMMAD) de l'association française contre les myopathies (AFM)]. *Rev Med Interne*, 1998. 19(9): p. 617-8.

Gibbs GW. Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1977. *J Occup Med* 1985;27:761-70.

Golub MS, Keen CL, Gershwin ME. 1992. Neurodevelopmental effect of aluminum in mice: fostering studies. *Neurotoxicol Teratol* 14:177-182.

Golub, M.S., Takeuchi, P.T., Gershwin, M.E., and Yoshida, S.H. (1993). Influence of dietary aluminum on cytokine production by mitogen-stimulated spleen cells from Swiss Webster mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 15:605-619.

Golub MS, Domingo JL. 1996. What we know and what we need to know about developmental aluminum toxicity. *J Toxicol Environ Health* 48:585-597.

Gomez M, Domingo JL, Llobet JM. 1991. Developmental toxicity evaluation of oral aluminum in rats: influence of citrate. *Neurotoxicol Teratol* 13:323-328.

Gomez, M., Domingo, J.L., Llobet, J.M., Thomas, J.M., and Corbella, J. (1986). Short-term oral toxicity study of aluminum in rats. *Arch. Pharmacol. Toxicol.* 12:145-151.

Gomez-Alonso, C., Mendez-Rodriguez, P., Virgos-Soriano, M.J., Fernandez-Martin, J.L., et al. (1999). Aluminum-induced osteogenesis in osteopenic rats with normal renal function. *Calcif. Tissue Int.* 64:534-541.

Good PF, Olanow CW, Perl DP. Neuromelanin-containing neurons of the substantia nigra accumulate iron and aluminum in Parkinson's disease: a LAMMA study. *Brain Research* 1992;593(2):343-6.

Good PF, Perl DP, Bierer LM, Schmeidler J. Selective accumulation of aluminum and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: a laser microprobe (LAMMA) study. *Annals of Neurology* 1992;31(3):286-92.

Goodman, W.G., Thyroparathyroidectomy modifies the skeletal response to aluminum loading in the rat. *Kidney Int.* 1987. 31(4): p. 923-9.

Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occupational & Environmental Medicine* 1998;55(9):627-33.

Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB. The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Epidemiology* 1990;43(1):35-44.

Graske, A., et al., Influence of aluminium on the immune system--an experimental study on volunteers. *Biometals*, 2000. 13(2): p. 123-33.

Greger, J.L., Bula, E.N., and Gum, E.T. (1985). Mineral metabolism of rats fed moderate levels of various aluminum compounds for short periods of time. *J. Nutr.* 115:1708-1716.

Guo G, Ma H, Wang X, Liang Y. Age-dependent differences of neurobehavioural function among workers exposed to aluminium. *J Environ Med* 1999;1:81-5.

Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Blood pressure and dementia in the elderly: Epidemiologic perspectives. *Biomed.Pharmacother.* 1997;51:68-73.

Hackenberg U. 1972. Chronic ingestion by rats of standard diet treated with aluminum phosphide. *Toxicol Appl Pharmacol* 23:147-158.

Hanninen H, Matikainen E, Kovala T, Valkonen S, Riihimaki V. Internal load of aluminum and the central nervous system function of aluminum welders. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1994;20(4):279-85.

Hansson L.I., Ceder L, Svensson K., Thorngren K-G. Incidence of fractures of the distal radius and proximal femur. Comparison of patients in a mental hospital and the general population. *Acta Orthop. Scand.* 1982;53(5):721-26.

- Hantson Ph, Mahieu P, Gersdorff M, Sindic CJM, Lauwerys R. Encephalopathy with seizures after use of aluminium-containing bone cement. *Lancet* 1994;344:1647.
- Harris WR, Berthon G, Day JP, Exley C, Flaten TP, Forbes WF, Kiss T, Orvig C, Zatta PF. Speciation of aluminum in biological systems. [Review] [132 refs]. *Journal of Toxicology & Environmental Health* 1996;48(6):543-68.
- Hart M.M et al. (1971). Toxicity and antitumor activity of gallium nitrate and periodically related metal salts. *J. Natl. Cancer Inst.* 47:1121. [cited in Sorenson et al., 1974]
- Healy J, Bradley SD, Northage C, Scobbie E. Inhalation exposure in secondary aluminium smelting. *Ann Occup Hyg* 2001;45:217-25.
- Hemmer W, Wantke F, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Evaluation of cutaneous hypersensitivity to aluminum by routine patch testing with A1C1(3). *Contact Dermatitis* 1996;34(3):217-8.
- Hermenegildo, C., R. Sàez, C. Minoia, L. Manzo et V. Felipo. 1999. Chronic exposure to aluminum impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in the rat in vivo, *Neurochem. Int.*, 34(3): 245-253.
- Hershey C.O., Hershey L.A., Varnes A., Vibhakar S.D., Lavin P., Strain W.H. Cerebrospinal fluid trace element content in dementia : Clinical, radiologic and pathologic correlations. *Neurology.* 1983;33:1350.
- Heyman A, Wilkinson WE , Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease : a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 1984;15:335-341.
- Hicks, J.S., D.S. Hackett, and G.L. Sprague, Toxicity and aluminium concentration in bone following dietary administration of two sodium aluminium phosphate formulations in rats. *Food Chem Toxicol*, 1987. 25(7): p. 533-8.
- Hoang-Xuan K, Perrotte P, Dubas F, Philippon J, Poisson FM. Myoclonic encephalopathy after exposure to aluminium. *Lancet* 1996;347:910-1
- Hodsman AB, Sherrard DJ, Wong EG, Brickman AS, Lee DB, Alfrey AC, Singer FR, Norman AW, Coburn JW. Vitamin-D-resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Annals of Internal Medicine* 1981;94(5):629-37.
- Hosovski E, Mastelica Z, Sunderic D, Radulovic D. Mental abilities of workers exposed to aluminium. *Medicina del Lavoro* 1990;81(2):119-23.
- Huang, Y., M.M. Herman, J. Liu, C.D. Katsetos, M.R. Wills et J. Savory. 1997. Neurofibrillary lesions in experimental aluminum-induced encephalopathy and Alzheimer's disease share immunoreactivity for amyloid precursor protein, A β , a 1-antichymotrypsin and ubiquitin-protein conjugates, *Brain Res.*, 771: 213-220.
- Iregren A, Sjögren B, Gustafsson K, Hagman M, Nylén L, Frech W, Andersson M, Ljunggren KG, Wennberg A. Effects on the nervous system in different groups of workers exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 2001;58:453-60.
- Jacobs RW, Duong T, Jones RE, Trapp GA, Scheibel AB. A reexamination of aluminum in Alzheimer's disease: analysis by energy dispersive X-ray microprobe and flameless atomic absorption spectrophotometry. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1989;16(Suppl):498-503.
- Jacqmin H, Commenges D, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly [see comments]. *American Journal of Epidemiology* 1994;139(1):48-57.
- Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Letenneur L, Dartigues JF. Silica and aluminum in drinking water and cognitive impairment in the elderly. *Epidemiology* 1996;7(3):281-5.
- Jaudon M.C & Poupon J. Technique d'analyse des oligoéléments chez l'homme - Détermination de l'aluminium. Chappuis P. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier). 1995;1(Chap. 2):33-50.
- Johnson, G.V.W., A.L. Watson Jr., R. Lartius, E. Uemura et R.S. Jope (1992). Dietary aluminum selectively decreases MAP-2 in brains of developing and adult rats, *Neurotoxicology*, 13: 463- 474.
- Jope, R.S. et G.V.W. Johnson. 1992. Neurotoxic effects of dietary aluminum, *Ciba Foundation Symposium* 169, p. 245-267.

Jorgetti V, Lopez BD, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menendez P, Douthat W, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata J. Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *American Journal of the Medical Sciences* 2000 Aug;320(2):76-80.

Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *New England Journal of Medicine* 1977;296(24):1389-90.

Kamboj, U. and Kar, A. (1964). Antitesticular effects of metallic and rare earth salts. *J. Reprod. Fert.* 7:21-28.

Kanwar VS, Jenkins JJ3, Mandrell BN, Furman WL. Aluminum toxicity following intravesical alum irrigation for hemorrhagic cystitis. *Medical & Pediatric Oncology* 1996;27(1):64-7.

Kapaki EN, Zournas CP, Segdistsa IT, Xenos DS, Papageorgiou CT. Cerebrospinal fluid aluminum levels in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 1993;33(8-9):679-81.

Kasa P, Szerdahelyi P, Wisniewski HM. Lack of topographical relationship between sites of aluminum deposition and senile plaques in the Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathologica* 1995;90(5):526-31.

Katyal, R., B. Desigan, C.P. Sodhi et S. Ojha. 1997. Oral aluminum administration and oxidative injury, *Biol. Trace Elem. Res.*, 57: 125-130.

Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G, Pei Y, Weiss NS, Emerson S, Sherrard DJ. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 1999;34(4):688-93.

Kavoussi LR, Gelstein LD, Andriole GL. Encephalopathy and an elevated serum aluminum level in a patient receiving intravesical alum irrigation for severe urinary hemorrhage. *Journal of Urology* 1986;136(3):665-7.

Khosla SN, Nand N, Khosla P. Aluminium phosphide poisoning. *J Trop Med Hyg* 1988;91:196-98.

Kilburn KH. Neurobehavioral impairment and symptoms associated with aluminum remelting [see comments]. *Archives of Environmental Health* 1998;53(5):329-35.

Kilburn KH, Warshaw RH. Irregular opacities in the lung, occupational asthma, and airways dysfunction in aluminum workers. *American Journal of Industrial Medicine* 1992;21(6):845-53.

Klatzo I., Wisniewski H., Streicher E. Experimental production of neurofibrillary degeneration : 1. Light microscopic observation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1965;24:187-99.

Klein GL. Aluminium in parenteral solutions revisited-again-. *Am J Clin Nutr* 1995;61:449-56.

Klein, G.L., et al., Increased biliary transferrin excretion following parenteral aluminium administration to rats. *Pharmacol Toxicol*, 1993. 72(6): p. 373-6.

Klein, G.L., et al., Altered glycine and taurine conjugation of bile acids following aluminum administration to rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989. 9(3): p. 361-4.

Kobayashi S, Hirota N, Saito K, Utsuyama M. Aluminum accumulation in tangle-bearing neurons of Alzheimer's disease with Balint's syndrome in a long-term aluminum refiner. *Acta Neuropathol* 1987;74:47-52.

Kongerud J, Gronnesby JK, Magnus P. Respiratory symptoms and lung function of aluminum potroom workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1990;16(4):270-7.

Kongerud J, Vale JR, Aalen OO. Questionnaire reliability and validity for aluminum potroom workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1989;15(5):364-70.

Krasovskii, J.N., Vasukovich, L.Y., and Clarie, O.G. (1979). Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ. Health Perspect.* 30:47-51.

Kumar, S. 1998. Biphasic effect of aluminum on cholinergic enzyme of rat brain, *Neuroscience Letters*, 248: 121-123.

Landsberg JP, McDonald B, Watt F. Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease [see comments]. *Nature* 1992;360(6399):65-8.

Llansola, M., Minana, M.D., Montoliu, C., Saez, R., et al. (1999). Prenatal exposure to aluminum reduces expression of neuronal nitric oxide synthase and of soluble guanylate cyclase and impairs glutamatergic neurotransmission in rat cerebellum. *J. Neurochem.* 73:712-718.

Larsson K, Eklund A, Arns R, Lowgren H, Nystrom J, Sundstrom G, Tornling G. Lung function and bronchial reactivity in aluminum potroom workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1989;15(4):296-301.

Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, KraghSorensen P, et coll. . Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease - Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999;52:78-84.

Lauricella, A.M., G. Garbossa, and A. Nesse, Dissimilar behavior of lymph cells in response to the action of aluminium. In vitro and in vivo studies. *Int Immunopharmacol*, 2001. 1(9-10): p. 1725-32.

Lauwerys R.R., Hoet P. *Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring.* Lewis publishers. 3rd Ed. 2001;638p.

Leitch IH, Knowelden J., Seddon H.J. Incidence of fractures, particularly of the neck of the femur, in patients in mental hospitals. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1964;18:142-45.

Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, KraghSorensen P, Baldereschi M, Brayne C, et coll. Education and the risk for Alzheimer's disease: Sex makes a difference. *EURODEM pooled analyses. Amer J Epidemiol* 2000;151:1064-71.

Letzel S, Lang CJ, Schaller KH, Angerer J, Fuchs S, Neundorfer B, Lehnert G. Longitudinal study of neurotoxicity with occupational exposure to aluminum dust. *Neurology* 2000 Feb 22;54(4):997-1000.

Letzel S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Weber A, Schmid K, Wettle D. Biological monitoring of occupational aluminium powder exposure. *Occup Hyg.* 1996;3:271-80.

Liu J., Wang X., Chen G., Gan N. & Bi S. Speciation of aluminium(III) in natural waters using differential pulse voltammetry with a pyrocatechol violet-modified electrode. *Analyst* 2001;126:1404-8.

Ljunggren KG, Lidums V, Sjogren B. Blood and urine concentrations of aluminium among workers exposed to aluminium flake powders. *British Journal of Industrial Medicine* 1991;48(2):106-9.

Longstreth WT, Jr., Rosenstock L, Heyer NJ. Potroom palsy? Neurologic disorder in three aluminum smelter workers. *Archives of Internal Medicine* 1985;145(11):1972-5.

Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C. Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium- precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* 1994;31(1):37-40.

Lovell MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Laser microprobe analysis of brain aluminum in Alzheimer's disease [see comments]. *Annals of Neurology* 1993;33(1):36-42.

Magour, S. and H. Maser, Effect of acute treatment with aluminium chloride on brain microsomal protein synthesis of immature rats. *Biochem Soc Trans*, 1981. 9(1): p. 100-1.

McLaughlin AIG, Kazantzis G, King E, et al. 1962. Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminum dust. *Br J Ind Med* 19:253-263.

Makjanic J, McDonald B, Li-Hsian Chen CP, Watt F. Absence of aluminium in neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1998;240(3):123-6.

Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, Faugere MC. The use of deferoxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure. *New England Journal of Medicine* 1984;311(3):140-4.

Malluche, H.H., *Aluminium and bone disease in chronic renal failure.* *Nephrol Dial* Transplant*, 2002. 17 Suppl 2: p. 21-4.

- Malluche, H.H. and H. Mawad, *Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. 17(7): p. 1170-5.
- Mantyh, P.W., J.R. Ghilardi, S. Rogers, E. Demaster, J.A. Clark, E.R. Stimson et J.E. Maggio. 1993. Aluminum, iron, and zinc ions promote aggregation of physiological concentrations of β -amyloid peptide, *J. Neurochem.*, 61: 1171-1174.
- Mark A, Granstrom M. The role of aluminium for adverse reactions and immunogenicity of diphtheria-tetanus booster vaccine. *Acta Paediatrica* 1994;83(2):159-63.
- Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, Young WF. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997;8(3):281-6.
- Martyn CN, Barker DJ, Osmond C, Harris EC, Edwardson JA, Lacey RF. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water [see comments]. *Lancet* 1989;1(8629):59-62.
- Mazzaferro S, Perruzza I, Costantini S, Pasquali M, Onorato L, Sardella D, Giordano R, Ciaralli L, Ballanti P, Bonucci E, Cinotti GA, Coen G. Relative roles of intestinal absorption and dialysis-fluid- related exposure in the accumulation of aluminium in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1997;12(12):2679-82.
- McDermott JR, Smith AI, Iqbal K, Wisniewski HM. Brain aluminum in aging and Alzheimer disease. *Neurology* 1979;29(6):809-14.
- McDermott JR, Smith AI, Ward MK, Parkinson IS, Kerr DN. Brain-aluminium concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet* 1978;1(8070):901-4.
- McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories [see comments]. *Neurology* 1996;46(2):401-5.
- McLaughlin AIG, Kazantzis G, King E, Teare D, Porter RJ, Owen R. Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. *Br J Ind Med* 1962;9:253-63.
- McMillan TM, Freemont AJ, Herxheimer A, Denton J, Taylor AP, Pazianas M, Cummin AR, Eastwood JB. Camelford water poisoning accident: serial neuropsychological assessments and further observations on bone aluminium. *Human & Experimental Toxicology* 1993;12(1):37-42.
- Milham S. Mortality in aluminum reduction plant workers. *J Occup Med* 1979;21:475-80.
- Misawa T, Shigeta S. 1992. Behavioral effects of repeated aluminum administration in the rat. *Tokai J Exp Clin Med* 17:155-159.
- Mitrovic B. & Milacic R. Speciation of aluminium in forest soil extracts by size exclusion chromatography with UV and ICP-AES detection and cation exchange fast protein liquid chromatography with ETAAS detection. *Sci Total Environ*. 2000;258:183-94.
- Mjoberg B, Hellquist E, Mallmin H, Lindh U. Aluminum, Alzheimer's disease and bone fragility. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1997;68(6):511-4.
- Moreno A, Dominguez P, Dominguez C, Ballabriga A. High Serum aluminium levels and acute reversible encephalopathy in a 4-year-old boy with acute renal failure. *Eur J Pediatr* 1991;150:513-4.
- Morton MS, Elwood PC, Abernethy M. Trace elements in water and congenital malformations of the central nervous system in South Wales. *British Journal of Preventive & Social Medicine* 1976;30(1):36-9.
- Moulin JJ, Clavel T, Buclez B, Laffite-Rigaud G. A mortality study among workers in a french aluminium reduction plant. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:323-30.
- Murphy CP, Cox RL, Harden EA, Stevens DA, Heye MM, Herzry RH. Encephalopathy and seizures induced by intravesical alum irrigations. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10:383-5
- Nakamura H, Rose PG, Blumer JL, Reed MD. Acute encephalopathy due to aluminum toxicity successfully treated by combined intravenous deferoxamine and hemodialysis. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000 Mar;40(3):296-300.

- Nayak P. Aluminium : Impacts and Disease. *Environmental Research Section A*. 2002;89:101-115.
- Nayak, P. and A.K. Chatterjee, Effects of aluminium exposure on brain glutamate and GABA systems: an experimental study in rats. *Food Chem Toxicol*, 2001. 39(12): p. 1285-9.
- Naylor G.J., Smith A.H.W., McHarg A., Walker P.J., Shepherd B., Ward N.J., Harper M. Raised serum aluminium concentration in Alzheimer's disease. *Trace Element Med*. 1989;6:93-5.
- Nicklas, W., Aluminum salts. *Res Immunol*, 1992. 143(5): p. 489-94; discussion 574.
- Nieboer E., Gibson B.L., Oxman A.D. Kramer J.R. Health effects of aluminium : a critical review with emphasis in drinking water. *Environ. Rev*. 1995;3:29-85.
- Nielsen J, Dahlgvist M, Welinder H, Thomassen Y, Alexandersson R, Skerfving S. Small airways function in aluminium and stainless steel welders. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1993;65(2):101-5.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). California Environmental Protection Agency. Public Health Goal for Aluminium in Drinking Water, April 2001.
- O'Mahony D, Denton J, Templar J, O'Hara M, Day JP, Murphy S, Walsh JB, Coakley D. Bone aluminium content in Alzheimer's disease. *Dementia* 1995;6(2) :69-72.
- Ondreicka R, Ginter E, Kortus J. 1966. Chronic toxicity of aluminum in rats and mice and its effects on phosphorus metabolism *Br J Ind Med* 23:305-312.
- Oneda S, Takasaki T, Kurowaki K, et al. 1994. Chronic toxicity and tumorigenicity study of aluminum potassium sulfate in B6C3F1 mice. *In Vivo* 8:271-278.
- Organisation Mondiale de la Santé. Sécurité des vaccins - Comité Consultatif pour la Sécurité des Vaccins. *REH*.1999;74:337-40.
- Ott, S.M., et al., Development and reversibility of aluminum-induced bone lesion in the rat. *J Lab Clin Med*, 1987. 109(1): p. 40-7.
- Pailler FM, Bequet D, Corbe H, Giudicelli CP. [Aluminum, hypothetic cause of Alzheimer disease]. [French]. *Presse Medicale* 1995;24(10):489-90.
- Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RW, Kerr DN. Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey. *Lancet* 1979;1(8113):406-9.
- Perazella M, Brown E. Acute aluminum toxicity and alum bladder irrigation in patients with renal failure. [Review] [11 refs]. *American Journal of Kidney Diseases* 1993;21(1):44-6.
- Perl D.P. The association of aluminium and neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease, a personal perspective. In : *Aluminium and Alzheimer's disease*. C. Exley ed. Elsevier. 2001 ; 133-146.
- Perl D.P., Good P.F. Laser Microprobe Mass (LAMMA) Analysis evidence that aluminium (Al) selectively accumulates in the neurofibrillary tangle (NFT). *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1988;47:318.
- Perl DP. Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. *Environmental Health Perspectives* 1985;63:149-53.
- Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, Gibbs CJ. Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia of Guam. *Science* 1982;217(4564):1053-5.
- Perry TL, Yong VW, Kish SJ, Ito M, Foulks JG, Godolphin WJ, Sweeney VP. Neurochemical abnormalities in brains of renal failure patients treated by repeated hemodialysis. *Journal of Neurochemistry* 1985;45(4):1043-8.
- Petterson, J.C., Hackett, D.S., Zwicker, G.M., and Sprague, G.L. (1990). Twenty-six week toxicity study with KASAL (basic sodium aluminum phosphate) in beagle dogs. *Environ. Geochem. Health* 12:121-123.
- Phelps KR, Naylor K, Brien TP, Wilbur M, Haggie SS. Encephalopathy after bladder irrigation with alum : Case report and literature review. *Am J Med Sci* 1999;318:181-5.

Pineau A, Guillard O, Huguet F, Speich M, Gelot S, Boiteau HL. An evaluation of the biological significance of aluminium in plasma and hair of patients on long-term hemodialysis. *European Journal of Pharmacology* 1993;228(5-6):263-8.

Platt, B., et al., Aluminium toxicity in the rat brain: histochemical and immunocytochemical evidence. *Brain Res Bull*, 2001. 55(2): p. 257-67.

Platts MM, Owen G, Smith S. Water purification and the incidence of fractures in patients receiving home haemodialysis supervised by a single centre: evidence for "safe" upper limit of aluminium in water. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1994;1984(6422):969-72.

Poupon J. & Buneaux F. Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Spectrométrie d'émission atomique à plasma induit par haute fréquence. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier), 1997 ; Chap. 7, 71-101 et Chap. 10, 146-166.

Priest ND, Talbot RJ, Newton D, Day JP, King SJ, Fifield LK. Uptake by man of aluminium in a public water supply. *Human & Experimental Toxicology* 1998;17(6):296-301.

Quarles, L.D., et al., Aluminum-induced DNA synthesis in osteoblasts: mediation by a G-protein coupled cation sensing mechanism. *J Cell Biochem*, 1994. 56(1): p. 106-17.

Radon K, Nowak D, Heinrich-Ramm R, Szadkowski D. Respiratory health and fluoride exposure in different parts of the modern primary aluminum industry [published erratum appears in *Int Arch Occup Environ Health* 1999 Nov;72(8):560]. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1999;72(5):297-303.

Ramanathan, V.D., P. Badenoch-Jones, and J.L. Turk, Complement activation by aluminium and zirconium compounds. *Immunology*, 1979. 37(4): p. 881-8.

Renard JL, Felten D, Bequet D. Post-otoneurosurgery aluminium encephalopathy [letter] [see comments]. *Lancet* 1994;344(8914):63-4.

Rifat SL, Eastwood MR, McLachlan DR, Corey PN. Effect of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet* 1990;336(8724):1162-5.

Riihimaki V, Hanninen H, Akila R, Kovala T, Kuosma E, Paakkulainen H, Valkonen S, Engstrom B. Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 2000 Apr;26(2):118-30.

Roberts NB, Clough A, Bellia JP, Kim JY. Increased absorption of aluminium from a normal dietary intake in dementia. *Journal of Inorganic Biochemistry* 1998;69(3):171-6.

Rockette HE, Arena VC. Mortality studies of aluminum reduction plant workers: potroom and carbon department. *J Occup Med* 1983;25:549-57.

Rodriguez M., Felsenfeld A.J. Llach F. Aluminium administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization. *J. Bone Miner. Res.* 1990;5(1):59-67.

Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age & Ageing* 1999;28(2):205-9.

Rollin HB, Theodorou P, Cantrell AC. Biological indicators of exposure to total and respirable aluminium dust fractions in a primary aluminium smelter. *Occupational & Environmental Medicine* 1996;53(6):417-21.

Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *American Journal of Epidemiology* 2000 Jul 1;152(1):59-66.

Ronneberg A, Haldorsen T, Romundstad P, Andersen A. Occupational exposure and cancer incidence among workers from an aluminum smelter in western Norway. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:207-14.

Rosenberg N. Asthme, alvéolite, fibrose pulmonaire dans l'industrie de l'aluminium et de ses sels. Fiche d'allergologie respiratoire professionnelle n°21. INRS. Tiré à part des Documents pour le médecin du travail, n°46, 2^e trimestre 1991. 46 TR 21.

- Salib E, Hillier V. A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *British Journal of Psychiatry* 1996;168(2):244-9.
- San LN, Uysal H, Gokbel H, Bediz CS, Sayal A. Pulmonary function of workers in the aluminum industry. *American Journal of Industrial Medicine* 1998;33(3):305-7.
- Sarin, S., V. Gupta et K.D. Gill. 1998. Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminum exposure, *Biol. Trace Elem. Res.*, 59 (1-3): 133-143.
- Schreeder MT, Favero MS, Hughes JR, Petersen NJ, Bennett PH, Maynard JE. Dialysis encephalopathy and aluminum exposure: an epidemiologic analysis. *Journal of Chronic Diseases* 1983;36(8):581-93.
- Schroeder JC, Tolbert PE, Eisen EA, Monson RR, Hallock MF, Smith TJ, Woskie SR, Hammond SK, Milton DK. Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. IV: A case-control study of lung cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 1997;31(5):525-33.
- Schroeder H.A. and Mitchener M. (1975). Life-term studies in rats: Effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. *J. Nutr.* 105:421-427.
- Schrooten, I., et al., Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int*, 1998. 54(2): p. 448-56.
- Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, Miller NL, Weber KO, Gill WL, Anand H, Alfrey AC. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *New England Journal of Medicine* 1985;312(21):1337-43.
- Seear MD, Dimmick JE, Rogers PC. Acute aluminum toxicity after continuous intravesical alum irrigation for hemorrhagic cystitis. *Urology* 1990;36(4):353-4.
- Selden AI, Westberg HB, Axelson O. Cancer morbidity in workers at aluminum foundries and secondary aluminum smelters. *American Journal of Industrial Medicine* 1997;32(5):467-77.
- Sharp CA, Perks J, Worsfold M, Day JP, Davie MW. Plasma aluminium in a reference population: the effects of antacid consumption and its influence on biochemical indices of bone formation. *European Journal of Clinical Investigation* 1993;23(9):554-60.
- Shigematsu, K. et P.L. McGeer. 1992. Accumulation of amyloid precursor protein in damaged neuronal processes and microglia following intracerebral administration of aluminum salts, *Brai Res.*, 593: 117-123.
- Shin, R.W., V.M. Lee et J.Q. Trojanowski. 1995. Neurofibrillary pathology and aluminum in Alzheimer's disease, *Histol Histopathol.*, 10: 969-978.
- Shore D., Wyatt R. J. Aluminium and Alzheimer's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1983;171(9):553.
- Short AI, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proceedings of the European Dialysis & Transplant Association* 1980;17:226-33.
- Shosker DA, Radzinski CA, Struthers NW, Honey RJ. Aluminium toxicity and death following intravesical alum irritation in a patient with renal impairment. *J Urol* 1992;147:697-9.
- Sim M, Dick R, Russo J, Bernard B, Grubb P, Krieg E Jr, Mueller C, McCammon C. Are aluminium potroom workers at increased risk of neurological disorders ? *Occup Environ Med* 1997;54:229-35.
- Sing K, Ahmed S, Mooner Y, Johnson B, Erickson T, Hryhorczuk D. Hyperaluminemia following bladder irrigation with alum : a case report. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:340.
- Sjögren B, Ljunggren KG, Basun H, Frech W, Nennesmo I. Reappraisal of aluminosis and dementia [letter; comment]. *Lancet* 1999;354(9189):1559.
- Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occupational & Environmental Medicine* 1996;53(1):32-40.

- Sjögren B, Ljunggren KG, Almkvist O, Frech W, Basun H. A follow-up study of five cases of aluminosis. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1996;68(3):161-4.
- Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C. Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *British Journal of Industrial Medicine* 1990;47(10):704-7.
- Sjögren B, Elinder CG, Lidums V, Chang G. Uptake and urinary excretion of aluminum among welders. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1988;60(2):77-9.
- Sjögren B, Lidums V, Hakansson M, Hedstrom L. Exposure and urinary excretion of aluminum during welding. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1985;11(1):39-43.
- Sjögren B, Ulfvarson U. Respiratory symptoms and pulmonary function among welders working with aluminum, stainless steel and railroad tracks. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1985;11(1):27-32.
- Sjögren B, Lundberg I, Lidums V. Aluminium in the blood and urine of industrially exposed workers. *Br J Ind Med* 1983;40:301-4.
- Smans, K.A., et al., *Transferrin-mediated uptake of aluminium by human parathyroid cells results in reduced parathyroid hormone secretion*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15(9): p. 1328-36.
- Somova, L.I., A. Missankov et M.S. Khan. 1997. Chronic aluminum intoxication in rats: Dose dependent morphological changes, *Meth. Find. Exp. Pharmacol.*, 19(9): 599-604.
- Sorenson, J.R., Campbell, J.R, Tepper, L.B., and Lingg, R.D. (1974). Aluminum in the environment and human health. *Environ. Health Perspect.* 8:3-95.
- Sorgdrager B, de Loeff AJ, de Monchy JG, Pal TM, Dubois AE, Rijcken B. Occurrence of occupational asthma in aluminum potroom workers in relation to preventive measures. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1998;71(1):53-9.
- Soyseth V, Kongerud J, Aalen OO, Botten G, Boe J. Bronchial responsiveness decreases in relocated aluminum potroom workers compared with workers who continue their potroom exposure. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1995;67(1):53-7.
- Spector, W.S., ed. (1956). *Handbook of Toxicology: Acute Toxicities of Solids, Liquids and Gases to Laboratory Animals*. Vol. 1. W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 408 pp.
- Spinelli JJ, Band PR, Svirchev LM, Gallagher RP. Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *Journal of Occupational Medicine* 1991;33(1):1150-5.
- Spofforth J. Case of aluminium poisoning. *Lancet* 1921;2:1301.
- Steinhagen WH, Cavender FL, Cockrell BY. 1978. Six month inhalation exposures of rats and guinea pigs to aluminum chloride. *J Environ Pathol Toxicol* 1:267-277.
- Stone CJ, McLaurin DA, Steinhagen WH, et al. 1979. Tissue deposition patterns after chronic inhalation exposures of rats and guinea pigs to aluminum chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 49:71-76.
- Swain, C. and Chainy, G.B.N. (1998). Effects of aluminum sulphate and citric acid ingestion on lipid peroxidation and on activities of superoxide dismutase and catalase in cerebral hemisphere and liver of developing young chicks. *Mol. Cell. Biochem.* 187:163-172.
- Tanino, H., et al., Increase in phospholipase C-delta1 protein levels in aluminum-treated rat brains. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000. 271(3): p. 620-5.
- Taylor GA, Newens AJ, Edwardson JA, Kay DW, Forster DP. Alzheimer's disease and the relationship between silicon and aluminium in water supplies in northern England [see comments]. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1995;49(3):323-4.
- Taylor G.A., Ferries I.N., McLoughlin I.J., Fairbairn A.F., McKeith I.G., Kett D., Edwardson J.A. Gastrointestinal absorption of aluminium and Alzheimer's disease : response to aluminium citrate. *Age Ageing*. 1992;21:81-90.

- Templeton D. M., Ariese F., Cornelis R., Danielsson L-G., Muntau H., van Leeuwen H.P. and Lobinski R. Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of elements. Definitions, structural aspects, and methodological approaches (IUPAC Recommendations 2000). *Pure Appl. Chem.* 2000;72(8):1453-70.
- Theriault G, De Guire L, Cordier S. Reducing aluminum: an occupation possibly associated with bladder cancer. *CMAJ* 1981;124(4):419-22.
- Thomson SM, Burnett DC, Bergmann JD, et al. 1986. Comparative inhalation hazards of aluminum and brass powders using bronchopulmonary lavage as an indicator of lung damage. *J Appl Toxicol* 6:197-209.
- Tielemans C, Collart F, Wens R, Smeyers-Verbeeke J, van Hooff I, Dratwa M, Verbeelen D. Improvement of anemia with deferoxamine in hemodialysis patients with aluminum-induced bone disease. *Clinical Nephrology* 1985;24(5):237-41.
- Tielemans C, Kalima L, Collart F, Wens R, Smeyers-Verbeke J, Verbeelen D, Dratwa M. Red blood cells indices and aluminium toxicity in haemodialysis patients. *Proceedings of the European Dialysis & Transplant Association - European Renal Association* 1985;21:395-8.
- Tielemans C, Wens R, Collart F, Dratwa M, Smeyers-Verbeke J, van Hooff I, De Roy G, Bergmann P, Verbeelen D. Bone scan in haemodialysis patients: relation to hyperparathyroidism and aluminium toxicity. *Proceedings of the European Dialysis & Transplant Association - European Renal Association* 1985;21:399-402.
- Townsend MC, Enterline PE, Sussman NB, Bonney TB, Rippey LL. Pulmonary function in relation to total dust exposure at a bauxite refinery and alumina-based chemical products plant. *American Review of Respiratory Disease* 1985;132(6):1174-80.
- Trapp G.A., Miner G.D., Zimmerman R.L. Aluminium levels in brain in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* 1978;13:709-718.
- Traub RD, Rains TC, Garruto RM, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Jr. Brain destruction alone does not elevate brain aluminum. *Neurology* 1981;31(8):986-90.
- Tsunoda, M. and R.P. Sharma, Modulation of tumor necrosis factor alpha expression in mouse brain after exposure to aluminum in drinking water. *Arch Toxicol*, 1999. 73(8-9): p. 419-26.
- Valkonen S, Aitto A. Analysis of aluminium in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. *Science of the Total Environment* 1997;199(1-2):103-10.
- Van Rhijn A., Corrigan F.M., Ward N.I. Serum aluminium levels in senile dementia. *Trace Elem. Med.* 1989;6:24-6.
- Varma PP, Kumar R, Prasher PK, Roy ND. Hypochromic anaemia in chronic renal failure--role of aluminium. *Journal of the Association of Physicians of India* 1999;47(7):690-3.
- Varner, J.A., K.F. Jensen, W. Horvath et R.L. Isaacson. 1998. Chronic administration of aluminum-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity, *Brain Research*, 784(1-2): 284-298.
- Verstraeten, S.V., C.L. Keen, M.S. Golub et P.I. Oteiza. 1998. Membrane composition can influence the rate of Al³⁺ - mediated lipid oxidation: effect of galactolipids, *Biochem. J.*, 333(pt3): 833-838.
- Vittori, D., et al., Morphologic and functional alterations of erythroid cells induced by long-term ingestion of aluminium. *J Inorg Biochem*, 1999. 76(2): p. 113-20.
- Ward NI. 1989. Environmental contamination of aluminum and other elements in North Cornwall as a result of the Lower-moor water treatment works incident. In: Vernet J-P, ed. *Heavy metals in the environment*. Edinburgh: CEP Consultants, 118- 12 1.
- Wegman DH, Eisen EA. Causes of death among employees of a synthetic abrasive product manufacturing company. *Journal of Occupational Medicine* 1981;23(11):748-54.
- Wettstein A, Aeppli J, Gautschi K, Peters M. Failure to find a relationship between mnemonic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1991;63(2):97-103.
- White DM, Longstreth WT, Jr., Rosenstock L, Claypoole KH, Brodtkin CA, Townes BD. Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminum smelting plant [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1993 Dec 27; 153(24):2796]. *Archives of Internal Medicine* 1992;152(7):1443-8.

- Wilhelm M, Ohnesorge FK. 1990. Influence of storage conditions on aluminum concentrations in serum dialysis fluid, urine, and tap water. *J Anal Toxicol* 14:206-210.
- Wisniewski, H.M. et A. Rabe. 1992. Differences between aluminum encephalopathy and Alzheimer's disease. In : Gitelman, H.J. (éd.), *Proceedings of the second international conference on aluminum and health*, Tampa (Fla.), 2-6 février 1992, Aluminum Association, Washington (D.C.).
- Witters H. E. Chemical speciation dynamics and toxicity assessment in aquatic systems. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1998;41:90-5.
- Wood DJ, Cooper C, Stevens J, Edwardson J. Bone mass and dementia in hip fracture patients from areas with different aluminium concentrations in water supplies. *Age & Ageing* 1988;17(6):415-9.
- Woodson, G.C., An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminum in a patient with normal renal function. *Bone*, 1998. 22(6): p. 695-8.
- Xu N, Majidi V, Markesbery WR, Ehmann WD. Brain aluminum in Alzheimer's disease using an improved GFAAS method. *Neurotoxicology* 1992;13(4):735-43.
- Yokel, R.A., Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. *Environ Health Perspect*, 2002. 110 Suppl 5: p. 699-704.
- Yoshimasu F, Yasui M, Yase Y, Iwata S, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Jr., Chen KM. Studies on amyotrophic lateral sclerosis by neutron activation analysis--2. Comparative study of analytical results on Guam PD, Japanese ALS and Alzheimer disease cases. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1980;34(1):75-82.
- Zapatero MD, Garcia de Jalon A, Pascual F, Calvo ML, Escanero J, Marro A. Serum aluminum levels in Alzheimer's disease and other senile dementias. *Biological Trace Element Research* 1995;47(1-3):235-40.
- Zheng, Y.-X. et Y.-X. Liang. 1998. The antagonistic effects of L-dopa and eserine on Al-induced neurobehavioural deficits in rats, *Biomed. Environ. Sci.*, 11(4): 321-330.
- Zhu J-M, Huffer W., Alfrey A.C. Effect of aluminium on bone matrix inductive properties. *Kidney Int.* 1990;38(6):1141-5.

12- ANNEXE

Méthodes de dosage de l'aluminium dans l'eau et les matrices biologiques et alimentaires

12.1. Méthodes de détection et de quantification

Techniques d'analyse de l'aluminium total

- **l'activation neutronique (AAN)** : le principe consiste à activer l'échantillon par des neutrons puis à mesurer au spectromètre la radiation α . Lors de l'activation neutronique, l' ^{27}Al peut être transformé en ^{28}Al , ^{29}Al et ^{30}Al . Cette méthode est peu spécifique, car la mesure du rayonnement α ne peut être que globale et ne permet pas de rapporter ce rayonnement à tel ou tel élément. Ainsi, le ^{31}P , sous l'action de neutrons rapides générés par le réacteur nucléaire, est transformé en ^{28}Al et ce mécanisme en produit beaucoup plus que l'activation de ^{27}Al . Une étape de séparation radiochimique avant l'irradiation est obligatoire, ce qui augmente le risque de contamination. La mauvaise limite de détection ainsi que la lourdeur du protocole et de l'appareillage, donnent peu d'intérêt à cette méthode (Jaudon & Poupon 1995). Dans le cerveau, 30 à 50 % de l'activité α imputée à l' ^{28}Al peut en réalité être due au phosphore qui est abondant dans cet organe.

- **la polarographie impulsionnelle avec redissolution anodique** : cette technique est basée sur l'électroactivité entre l'aluminium et le solochrome. Il est nécessaire de détruire les substances organiques par la minéralisation et d'éliminer les produits gênants par extraction. Cette technique, peu spécifique, longue et délicate, est très peu utilisée en pratique courante.

- **la microsonde à impact laser (Lamma)** : La microsonde à impact laser emploie un faisceau pulsé de photons permettant d'évaporer 1 pg d'échantillon sur une toute petite région, de l'ordre de 0,5 μm de diamètre. Une fraction des atomes évaporés est ionisée par le rayon laser, accélérée à une énergie cinétique de 3 keV, et analysée à l'aide d'un spectromètre de masse à temps-de-vol. Cette méthode reste plutôt une méthode semi-quantitative qui nécessite une lyophilisation préalable de l'échantillon et présente une assez mauvaise limite de détection (de l'ordre du mg kg^{-1}). L'analyse quantitative est toutefois réalisable et basée sur l'utilisation de facteurs de sensibilité mais l'exactitude reste limitée. Les principales applications portent sur l'analyse de particules aussi petites que 200 nm de diamètre, l'analyse de cellules et de couches minces biologiques, ainsi que l'analyse de trace dans des matériaux.

- **la fluorimétrie** : On entend par fluorescence, le rayonnement émis par une substance qui revient à son état normal après avoir absorbé de l'énergie sous l'excitation de radiations données. L'appareillage fluorimétrique est très semblable au spectrophotomètre d'absorption classique (Pinta 1962) : la source de rayonnement continu est remplacée par une source ultra-violette (lampe de Wood, au xénon ou à vapeurs de mercure) qui envoie un rayonnement verticalement ou latéralement sur l'analyte étudié. La valeur propre de la fluorescence, à une longueur d'onde donnée, est la différence entre l'intensité de la radiation émise par la solution de l'élément et la radiation émise par le solvant ou toute solution témoin « à blanc », de composition analogue à l'échantillon étudié à l'exclusion de l'élément fluorescent. Les méthodes fluorimétriques sont des techniques peu sensibles et sont surtout applicables aux dosages de l'aluminium dans l'eau, les liquides et les concentrés de dialyse.

- **la spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS)** : cette technologie est basée sur la combinaison de 2 principes : l'ICP, source très efficace de production d'ions et la spectrométrie de masse pour séparer les ions formés. Elle présente 2 avantages : une très grande sensibilité, comparable à celle obtenue en SAAET, et la possibilité de l'analyse multiélémentaire et isotopique des éléments trace.

L'ICP-MS est un couplage formé à minima :

- d'un système d'introduction de l'échantillon et de production de l'aérosol : tube capillaire, nébuliseur et chambre de nébulisation ;
- d'une torche à plasma haute fréquence pour la production des ions, plasma d'argon à haute température (4000 à 8000 K) ;
- d'une interface pour extraire les ions avec le passage de la pression atmosphérique à un vide poussé (<

- 10-5 mbar) et le passage d'une température élevée à la température ambiante ;
- d'un analyseur de masse (quadripôle) qui sépare les ions selon leur rapport masse sur charge (m/z) ;
- d'un système de détection qui compte, en coups par secondes (cps), les ions à la masse considérée ;
- et d'un système informatique de traitement du signal.

Malgré ses qualités, cette technique est encore peu utilisée en analyse de routine, en raison notamment, de son coût en investissement et en fonctionnement, mais également parce qu'elle nécessite un personnel hautement qualifié.

- la spectrométrie d'émission atomique par plasma à couplage inductif (ICP-AES) : cette technique est basée sur la production d'atomes excités au sein d'un plasma d'argon (gaz partiellement ionisée dont la température se situe entre 3000 et 8000 K). Le plasma est généré par un champ électromagnétique produit par une bobine d'induction reliée à un générateur à haute fréquence. L'identification des éléments et leur quantification se fait par la mesure de l'intensité des raies lumineuses émises par les éléments excités à l'état neutre ou ionisé. Les limites de détection pour l'aluminium sont de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air et $3 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ d'eau.

L'ICP-AES est un couplage formé a minima :

- d'un système de production de l'aérosol et d'introduction de l'échantillon : passeur d'échantillons, capillaire, nébuliseur (pneumatique ou ultrasonique) et chambre de nébulisation ;
- d'une torche à plasma permettant d'atomiser l'échantillon et d'exciter les atomes de l'échantillon ;
- d'un système d'analyse comprenant un système dispersif, un système d'acquisition des signaux et d'un système informatique de traitement du signal.

- la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) : cette technique est composée de différents modules : spectromètre (lampe, monochromateur, détecteur, correcteur de fond, dispositif de traitement des signaux), four, refroidisseur en circuit fermé, hotte d'aspiration des fumées, passeur d'échantillons, informatique, enregistreur ou imprimante. L'échantillon introduit dans le four en graphite subit successivement les étapes de déshydratation et de minéralisation de la matrice, d'atomisation de l'élément et de pyrolyse. Cette dernière étape sert à nettoyer le four afin d'éviter les risques de contamination inter-échantillons.

L'atomisation s'effectue à une température comprise entre 2100 à 2600 °C, selon la technique choisie ; elle a pour rôle de porter l'élément à doser (Al) à l'état de vapeurs atomiques.

Pour accroître leur sélectivité, et s'affranchir des interférences, ces appareils sont équipés d'un système de correction d'absorption non spécifique (lampe au deutérium) et/ou un champ magnétique permettant de réaliser un effet Zeeman, c'est à dire une décomposition de la radiation électromagnétique. Les limites de détection ont évolué au cours des années et atteignent maintenant $1,9$ à $4 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ dans les liquides biologiques et $0,005$ à $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de poids sec dans les tissus.

Signalons enfin 2 techniques de microscopie électronique qui permettent la visualisation d'éléments au niveau sub-cellulaire : l'Electron Energy Loss Spectrometry (EELS), basée sur une perte d'énergie des électrons caractéristique de l'élément d'intérêt – qui permet en théorie une mesure quantitative mais avec une limite de détection trop élevée (10000 mg kg^{-1}) pour des applications pratiques - et l'Electron Spectroscopic Imaging (ESI), technique d'imagerie pouvant révéler, par exemple, l'accumulation d'Al dans les lysosomes de cellules hypothalamiques chez le rat intoxiqué (Jaudon & Poupon 1995).

12.2. Méthodes normalisées

Eaux

Pour les méthodes portant sur la qualité de l'eau, les exigences en terme de limites de quantification (LQ) vont de 5 à $100 \mu\text{g l}^{-1}$ et de 5 - 100 mg l^{-1} pour la flamme (SAAF).

La méthode colorimétrique ISO 10566:1994 est peu utilisée en routine mais son avantage réside dans le fait qu'elle ne dose que la forme ionisée de l'aluminium. Le principe est la formation d'un complexe coloré rouge violet en présence de l'ériochrome cyanide R à pH 5,5 ; la limitation de la méthode réside dans son manque de sensibilité qui est seulement de $50 \mu\text{g l}^{-1}$.

A l'aide des différentes techniques présentées, il est uniquement possible de faire la différence entre les formes particulaires et la forme dissoute en filtrant ou non l'échantillon avant l'analyse. En effet, le protocole opératoire préconisant l'acidification de l'échantillon à l'aide d'un acide à pH <2, l'analyse de l'échantillon brut acidifié donnera une valeur de Al total alors que le même échantillon filtré à 0,45 µm ou 0,22 µm et ensuite acidifié donnera une valeur de Al dissous. La valeur mesurée dépend donc de la forme de l'aluminium (soluble, colloïdale, insoluble..).

A titre d'exemple, le Tableau II indique les niveaux de concentration en aluminium mesurables dans les eaux (LD limite de détermination et LQ limite de quantification) à l'aide des principales méthodes utilisées au laboratoire du Département Eaux et Environnement de l'Institut Pasteur de Lille (données fournies par P. Thomas).

Tableau II : LD et LQ des différentes techniques de dosage d'Al dans les eaux

	SAAF	SAEET	ICP-AES	ICP-MS
LD (en µg l ⁻¹)	50	2	0,9 (λ =167 nm) 1,8 (λ =396 nm)	0,11
LQ (en µg l ⁻¹)	500	20	2,1 (λ =167 nm) 5 (λ =396 nm)	0,40

12.3. Qualité des résultats

Contrôle Qualité Interne (CQI)

Les matériaux de référence à teneurs certifiées (MRC) sont délivrés avec un certificat par un organisme reconnu tel que l'Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) (ex-BCR), l'International Atomic Energy Agency (IAEA), le National Institute of Standards and Technology (NIST), le National Institute for Environmental Studies (NIES) ou le National Research Council (NRC)..., indiquant une ou plusieurs valeurs certifiées. Les principales caractéristiques physico-chimiques du matériau de référence, les notions de stabilité, d'homogénéité, de reproductibilité ainsi que les recommandations de conservation et d'usage du MRC sont également mentionnés sur le certificat. Comparé à d'autres éléments, il existe finalement peu de MRC réellement certifiés en aluminium et, la plupart du temps, les valeurs indiquées pour cet élément sont seulement soit recommandées soit indicatives.

Les matériaux de référence externes (MRE) sont des matériaux dont la valeur de référence a été déterminée par consensus à la suite d'essais inter-laboratoires tels que les échantillons soumis à analyse lors d'essais d'aptitude organisés par un laboratoire de référence.

Les matériaux de référence internes (MRI) sont des matériaux dont la valeur de référence est attribuée par l'analyste soit par comparaison aux valeurs certifiées ou aux valeurs de consensus des matériaux de référence, soit par ajout d'une quantité connue de l'analyte à la matrice.

Contrôles Qualité Externes (CQE)

CQE dans les eaux

Les principaux organisateurs européens d'essais interlaboratoires d'aptitude pour l'analyse de l'aluminium dans les eaux sont présentés dans le Tableau III.

Tableau III : Principaux contrôles de qualité externes pour l'analyse de l'aluminium dans les eaux

(source EPTIS - The European Proficiency Testing Information System http://www.eptis.bam.de/eptis_start.htm)

Organisateur	Matrices	Périodicité
AQS-Leitstelle Bayern, Institut für Wasserforschung, München (D)	Effluents of waste water treatment plants Standard solutions	2 / an
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Außenstelle Aurich (D)	Water, drinking	4 / an
IFA Tulln; Analytikzentrum, Tulln (A)	Ground water (simulated) Surface water (simulated)	6 / an
CALITAX, Barcelona (E)	Water	3 / an
Laboratori Agrari - Generalitat de Catalunya, Barcelona (E)	Water	2 / an
WRc plc, Bucks (UK)	Water, waste Water, clean	?
BIPEA - Bureau InterProfessionnel d'Etudes Analytiques, Gennevilliers (F)	Water Sludge	4 / an
	Water (spiked) Water, drinking Water, waste	10 / an
	Ground water Water, drinking Surface water, fresh	1-3 / an
DHI Water and Environment, Hørsholm (DK)	Ground water Water, drinking Surface water, fresh	1-3 / an
Norwegian Institute for Water Research, Kjelsaas (N)	Water, surface	1 / an
KIWA, Nieuwegein (NL)	Drinking water Surface water	1 / an
	Water, waste Water, fresh Drinking water and ground water	12 / an

Les résultats de fidélité et de niveau de concentration ont été obtenus auprès de l'association française AGLAE qui organise des essais interlaboratoires d'aptitude. Le Tableau IV regroupe les résultats obtenus sur l'aluminium depuis le début de la mise en place de ces essais en 1994 (Source P. Thomas, Laboratoire du Département Eaux et Environnement de l'Institut Pasteur de Lille).

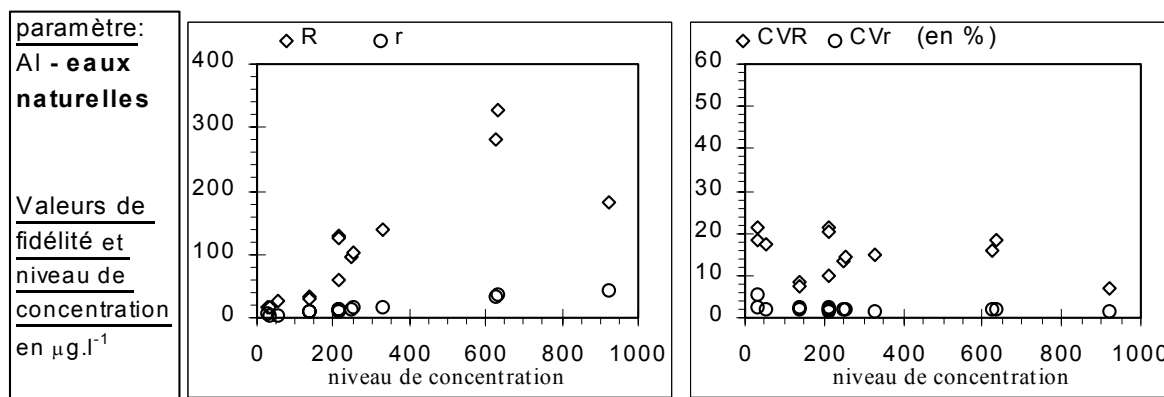
Il ressort de ce Tableau IV (qui donne successivement la répétabilité r ($r = 2,8 \times s_r$; $p = 0,95$), la reproductibilité R ($R = 2,8 \times s_R$; $p = 0,95$), les coefficients de variation de répétabilité CV_r et de reproductibilité CV_R et le rapport de l'écart type de reproductibilité sur l'écart type de répétabilité s_R/s_r) que le dosage de l'aluminium dans l'eau demeure un dosage difficile et cela malgré les améliorations technologiques de ces dernières années dans le domaine de l'instrumentation.

Tableau IV : Bilan des CQE AGLAE dans les eaux

Niveau de concentration (en $\mu\text{g Al l}^{-1}$)	r	R	CV_r	CV_R	s_R/s_r
29,5	5	18	5,5	21,5	4
33,8	3	18	2,5	18,5	7
52,2	3	26	2	17,5	9
138,3	10	33	2,5	8,5	3,5
139,8	9	30	2	7,5	3,5
213,1	12	60	2	10	5
213,4	14	130	2,5	21,5	9,5
213,5	10	124	1,5	20,5	12,5
247,5	13	95	2	13,5	7,5
251,7	15	102	2	14,5	7
329,3	16	139	1,5	15	8,5
625,7	32	281	2	16	9
633,3	38	327	2	18,5	8,5
923,2	43	181	1,5	7	4,5

Il faut également noter que les niveaux de concentration inférieure à 30 $\mu\text{g l}^{-1}$ n'ont pas fait l'objet de contrôle en terme de fidélité.

Les graphes 1 et 2 représentent respectivement la répétabilité r et la reproductibilité R ainsi que les coefficients de variation de ces grandeurs obtenues pour le paramètre aluminium toutes méthodes de dosage confondues.



Graphe 1

Graphe 2

En conclusion, les constatations que l'on peut faire sont les suivantes :

- les résultats dépendent de la fraction analysée (insoluble, colloïde, soluble),
- absence de données sur la fidélité de la mesure pour des concentrations $< 30 \mu\text{g l}^{-1}$,
- Les résultats peuvent dépendre de la technique de mesure utilisée. Dans le cas d'un échantillon contenant de l'aluminium colloïdal, il a été noté des écarts entre les valeurs ICP et SAAET.

CQE dans les matrices alimentaires

Pour contrôler sa compétence analytique, les laboratoires doivent participer à des essais d'aptitude organisés par des organismes indépendants comme, par exemple, le CSL du FAPAS (Ministère de l'agriculture britannique) dans les matrices alimentaires.

L'absence de normes officielles des teneurs en aluminium dans les denrées alimentaires, au niveau communautaire comme au niveau international explique sûrement pourquoi, à notre connaissance, il n'existe quasiment pas d'organisateur d'essais interlaboratoires d'aptitude, hormis le BIPEA (Gennevilliers, France) pour le contrôle des teneurs en aluminium dans la farine, le thym et les aliments pour bébé (périodicité de 4/an ; source EPTIS - The European Proficiency Testing Information System http://www.eptis.bam.de/eptis_start.htm).

Les techniques utilisées pour le dosage de l'aluminium dans ces matrices se font généralement dans un cadre de travaux de recherche appliquée (Etude plateaux-repas, étude du panier de la ménagère...) (Allen & Cumming 1998, Ellen et al. 1990, Gramiccioni et al. 1996, Pennington & Schoen 1995, Wang et al. 1994, Ysart et al. 2000, Biego et al. 1998, Noël et al. 2003), utilisant des techniques essentiellement basées sur la SAA et l'ICP, avec digestion préalable soit par calcination soit par voie humide (fours micro-ondes en système ouvert ou fermé).

CQE dans les milieux biologiques

La commission « Eléments trace » de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) organise depuis 1983 un circuit international de comparaisons interlaboratoires pour le dosage de l'aluminium plasmatique intitulé « Wordwile Interlaboratory Aluminium Quality Control » (Pineau et al. 1997, Guillard et al. 1984), circuit élargi en 1987 à la détermination de l'aluminium dans les liquides de dialyse. Il est reconnu par la CE et s'intègre parmi les autres contrôles de qualité internationaux présentés dans le Tableau V.

Tableau V : Principaux contrôles de qualité externes pour l'analyse de l'aluminium dans les milieux biologiques (Pineau et al. 1997)

<i>Organisateur</i>	Matrices	Périodicité Nombre
TEQAS Angleterre	Liquide dialyse Sérum Sang Urines	12 / an 3 éch.
Centre de Toxicologie du Québec	Sérum Sang Urines	6 / an 3 éch.
SFBC France (Hôpital Jean Bernard - Laboratoire de biochimie et de toxicologie, Poitiers)	Plasma Liquide Dialyse	6 / an 3 plas. / 2 liq.
German Society for Occupational and Environmental Medicine	Urine	3 / an 2 éch.
METOS Italie (ISS)	Sérum Sang Urines	4 / an 6 éch.
The Netherlands EQAS	Sérum Sang Urines	12 / an 1 éch.

Le protocole est le suivant (Pineau et al. 1997) :

Un pool de plasma humain de concentration inférieure à 0,2 µmol/l (soit environ 5,4 µg l⁻¹) est constitué après vérification de l'absence d'antigènes Hbs et d'anticorps anti-HIV III (Guillard et al. 1988 et 1996). Ce pool est divisé en 3 lots A, B et C et des quantités artificielles connues d'aluminium, sous forme de nitrate, sont ajoutées à 2 de ces pools (B et C). 2 pools E et F de bains de dialyse sont préparés de la même façon à partir d'un bain de dialyse dont la concentration en Al est inférieure ou égale à 0,1 µmol/l (soit environ 2,7 µg l⁻¹). L'aluminium étant un élément ubiquitaire, toutes les sources de contaminations doivent être maîtrisées (Poupon 1997, Chappuis et al 1994, Pineau et al 1993). Les échantillons sont expédiés aux participants tous les 2 mois.

Après chaque contrôle, au terme du délai de réponse prévu suivant un calendrier annuel pré-établi, chaque participant reçoit pour chaque échantillon, l'histogramme de distribution des valeurs retenues, son propre résultat, le nombre de résultats après élimination des résultats à plus ou moins 2 écart-types, la moyenne et l'écart-type tronqués. Un rapport annuel évalue la performance de chaque laboratoire.

La procédure d'évaluation des participants est celle élaborée et décrite pour le plomb (Vahter 1982 ; Yeoman 1983) dont le mode de calcul a été adopté par la CE et appliqué à d'autres éléments dont l'aluminium (Taylor & Briggs 1986). Le critère d'exactitude est jugé sur la capacité des participants à retrouver les valeurs des 4 échantillons (B, C, E et F). L'analyse des résultats obtenus entre 1987 et 1996 (Arnaud et al. 1990, Pineau et al. 1992, Menditto et al. 1996), permet de constater :

- une importante disparité des résultats notamment pour des concentrations inférieures à 1 µmol/l (soit environ 27 µg l⁻¹) ;
- cette disparité existe même au sein d'un même laboratoire, et met en évidence, pour certains, la difficulté de maîtriser toutes les étapes de l'analyse depuis la réception de l'échantillon jusqu'au dosage proprement dit ;
- que la fidélité (précision dans le texte) est supérieure avec les liquides de dialyse mais que l'exactitude est meilleure dans les plasmas ;
- que les laboratoires habituellement performants depuis plusieurs années restent régulièrement dans les meilleurs scores et rares sont les chutes brutales.

Le z-score individuel

Le résultat **m** d'un participant est converti en score **z**, donné par la formule (ISO Guide 43, 1997) :

$$z = \frac{(m - M)}{s}$$

où : **M** est la moyenne générale ou la valeur conventionnellement vraie de la teneur en analyte.

s est l'écart-type "idéal" de reproductibilité interlaboratoire qui reflète la variation maximale acceptée entre laboratoires.

Cette valeur **s** doit être déterminée en reliant la qualité requise des données avec l'objectif à atteindre. Il est d'usage de calculer **s** à partir de l'équation mathématique élaborée par Horwitz qui relie l'écart-type de reproductibilité interlaboratoire **s** et la valeur conventionnellement vraie **M** obtenue en analyte, suivant la formule :

$$s = 0,02 M^{0,8495}$$

où : **M** est la moyenne générale ou la valeur conventionnellement vraie de la teneur en analyte, exprimée en fraction ($1 \mu\text{g}/\text{kg} = 10^{-9}$).

s est l'écart-type "idéal" de reproductibilité.

Un z-score est attribué par élément. En pratique, l'interprétation d'un z-score **z** obtenu par un laboratoire est la suivante :

Si $|z| = 0$, la performance du laboratoire correspond exactement à la valeur conventionnellement vraie.

Si $0 < |z| \leq 2$, la performance du laboratoire est dite acceptable.

Si $2 < |z| \leq 3$, la performance du laboratoire est dite suspecte.

Si $|z| > 3$, la performance du laboratoire est dite inacceptable, ce qui entraîne la décision d'éliminer la série de données du laboratoire considéré.

Les résultats obtenus par les laboratoires seront représentés sous forme de graphique qui révélera la performance individuelle de chacun. On obtient par exemple, ce type de graphe :

