

Claire Gourier-Fréry, Nadine Fréry, Claudine Berr, Sylvaine Cordier,  
Robert Garnier, Hubert Isnard, Coralie Ravault, Claude Renaudeau

# Aluminium

## Quels risques pour la santé ?



### *Synthèse des études épidémiologiques*

Volet épidémiologique de l'expertise collective InVS-Afssa-Afssaps



## **Groupe d'experts**

- Daniel Bequet, neurologie, Hôpital Val de Grâce, Paris
- Claudine Berr, épidémiologie Inserm E 0361, pathologies du système nerveux : recherche épidémiologique et clinique, Montpellier
- Alain Besset, neurologie Inserm E 0361, pathologies du système nerveux : recherche épidémiologique et clinique, Montpellier
- Anne Castot, évaluation des médicaments et produits biologiques, Afssaps, Saint-Denis
- Daniel Commenges, épidémiologie, biostatistiques – épidémiologie, santé publique et développement - Inserm E03 38, Bordeaux
- Sylvaine Cordier, épidémiologie, Inserm U 435, Rennes
- Nadine Fréry, épidémiologie santé-environnement, InVS, Saint-Maurice
- Robert Garnier, toxicologie, Centre anti-poisons, Paris
- Claire Gourier-Fréry, 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

## **Coordination scientifique et technique**

- Claire Gourier-Fréry, Département santé-environnement, InVS, Saint-Maurice
- Nadine Fréry, Département santé-environnement, InVS, Saint-Maurice

## **Assistance bibliographique**

- Coralie Ravault, Département santé-environnement, InVS, Saint-Maurice
- Corinne Le Goaster, Service de documentation, InVS, Saint-Maurice



# Sommaire

<b>1. Avant-propos</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Matériel et méthodes</b> .....	<b>9</b>
Questions aux experts .....	9
Base bibliographique .....	10
Grille de lecture des articles .....	10
<b>3. Exposition à l'aluminium</b> .....	<b>11</b>
3.1. Généralités .....	11
3.2. Indicateurs d'exposition utilisés dans les études épidémiologiques : avantages et limites .....	13
3.2.1. Introduction .....	13
3.2.2. Mesures biologiques : les bioindicateurs .....	14
3.2.2.1. Métabolisme de l'aluminium dans l'organisme humain .....	15
3.2.2.2. Bioindicateurs utilisés .....	16
3.2.2.3. Conclusion concernant l'utilisation des bioindicateurs .....	25
3.2.3. Mesures environnementales .....	25
3.2.3.1. Au niveau individuel .....	25
3.2.3.2. Au niveau collectif .....	26
3.2.4. Questionnaire individuel .....	38
3.2.5. Techniques de dosage de l'aluminium dans les milieux biologiques et environnementaux .....	39
3.2.5.1. Introduction .....	39
3.2.5.2. Techniques d'analyse de l'aluminium total .....	39
3.2.5.3. Spéciation de l'aluminium .....	40
<b>4. Effets sanitaires de l'aluminium</b> .....	<b>41</b>
4.1. Historique .....	41
4.2. Système nerveux central .....	44
4.2.1. Introduction .....	44
4.2.2. Rappel sur les démences et la maladie d'Alzheimer .....	44
4.2.2.1. Données épidémiologiques .....	44
4.2.2.2. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) .....	44
4.2.3. Effets neurologiques chez les patients dialysés .....	46
4.2.3.1. Généralités .....	46
4.2.3.2. Encéphalopathies .....	48
4.2.3.3. Perturbations des fonctions psychomotrices .....	50
4.2.3.4. Lésions neurologiques évocatrices de maladie d'Alzheimer .....	51
4.2.3.5. Conclusion .....	52

4.2.4. Effets neurologiques chez les professionnels de l'aluminium .....	59
4.2.4.1. Généralités .....	59
4.2.4.2. Observations cliniques d'encéphalopathie .....	59
4.2.4.3. Perturbations des fonctions neurologiques centrales .....	59
4.2.4.4. Maladie d'Alzheimer .....	61
4.2.4.5. Conclusion .....	61
4.2.5. Effets neurologiques en population générale .....	70
4.2.5.1. Effets neurologiques et aluminium dans l'eau de consommation .....	70
4.2.5.2. Effets neurologiques et aluminium dans les aliments .....	81
4.2.5.3. Effets neurologiques et aluminium contenu dans les produits de santé et les cosmétiques ...	81
4.2.5.4. Maladie d'Alzheimer et indicateurs biologiques d'exposition à l'aluminium .....	91
4.2.5.5. Conclusion sur les effets neurologiques en population générale .....	112
<b>4.3. Effets osseux .....</b>	<b>114</b>
4.3.1. Introduction .....	114
4.3.2. Patients insuffisants rénaux .....	114
4.3.2.1. Osteodystrophie décrite chez les insuffisants rénaux .....	114
4.3.2.2. Osteodystrophie due à l'aluminium .....	115
4.3.3. Population professionnelle .....	116
4.3.4. Population générale .....	117
4.3.5. Conclusion .....	118
<b>4.4. Effets hématologiques .....</b>	<b>122</b>
<b>4.5. Système respiratoire .....</b>	<b>123</b>
4.5.1. Etudes de mortalité .....	123
4.5.2. Etudes de morbidité .....	127
4.5.2.1. Etude de l'asthme ou des équivalents asthmatiques .....	127
4.5.2.2. Etude de la bronchite chronique .....	127
4.5.2.3. Etude de la fonction ventilatoire .....	128
4.5.2.4. Fibrose pulmonaire .....	129
4.5.3. Conclusion .....	129
<b>4.6. Effets cancérogènes .....</b>	<b>136</b>
<b>5. Synthèse et discussion .....</b>	<b>143</b>
<b>6. Recommandations .....</b>	<b>151</b>
<b>7. Bibliographie .....</b>	<b>153</b>
<b>8. Annexes</b>	
Annexe 1. Grille de lecture .....	167
Annexe 2. Valeurs toxicologiques de références (VTR) .....	175

# 1. Avant-propos

Reconnu comme un métal non essentiel, l'aluminium a longtemps été considéré comme ayant une innocuité pour l'homme du fait notamment de sa très faible absorption intestinale par voie orale. De nombreuses études montrent à présent que l'aluminium peut être toxique pour les plantes, les animaux et l'homme. Cependant, la détermination de l'impact sur la santé de l'exposition humaine à l'aluminium reste encore extrêmement difficile et source de nombreuses controverses dans les dernières décennies. L'aluminium est le troisième élément le plus abondant de la surface terrestre et est contenu de façon naturelle dans de nombreux milieux. Il est également utilisé dans le traitement des eaux et comme additif alimentaire, il entre dans la composition de produits pharmaceutiques, cosmétiques ainsi que d'ustensiles, récipients et matériaux d'emballage de produits alimentaires.

En juillet 2000, l'unité 330 de l'Inserm a publié dans l'*American Journal of Epidemiology* les résultats du suivi à huit ans de la cohorte PAQUID<sup>1</sup>, 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 relance 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 Comité 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.

Dans ce contexte, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi le 12 septembre 2000 l'Institut de veille sanitaire (l'InVS) et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Elle souhaitait qu'une analyse critique des études portant sur la relation entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer soit réalisée afin d'évaluer les éléments de preuve 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<sup>2</sup>.

Cependant, 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. D'ailleurs, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) avait déjà engagé une réflexion concernant l'utilisation d'aluminium dans les produits de santé.

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

- *A l'ensemble des effets sanitaires<sup>3</sup> possibles de l'aluminium.* En effet, s'il s'avérait que la maladie d'Alzheimer est réellement une conséquence de l'exposition à l'aluminium, cette pathologie 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.
- *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.

<sup>1</sup> PAQUID est une étude épidémiologique dont l'objectif général est d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel après 65 ans. Cet objectif est réalisé au moyen de la mise en place d'une cohorte de 4 134 personnes âgées en Gironde et en Dordogne, suivies depuis 1988 et jusqu'à au moins 2003.

<sup>2</sup> La concentration maximale admissible de 0,2 mg/L dans l'eau n'est pas fondée sur des arguments sanitaires. Elle représente 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. La directive européenne 98/83 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 de 1998 la valeur de 0,2 mg/L, dans l'attente des conclusions des travaux demandés par la DGS.

Le décret de transposition n°2001-1220 du 20 décembre 2001 a suivi cet avis en fixant 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.

<sup>3</sup> 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.

Les trois agences Afssa, InVS et Afssaps se sont alors rapprochées. Un comité de pilotage inter-agences 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.

La démarche choisie a été celle de l'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). Les quatre étapes de l'EQRS sont classiquement :

1. L'identification des dangers (effets sanitaires, voies d'exposition et formes d'aluminium concernées).
2. L'étude et la sélection des valeurs toxicologiques de référence ou relations dose-réponse (DJA, RfD, RfC, Minimal Risk Level, ERU...). Elle s'appuie sur l'analyse combinée des études animales et humaines.
3. L'estimation de l'exposition des populations (combinaison de la connaissance des teneurs dans les milieux avec les activités des personnes ou mesures personnelles).
4. La caractérisation du risque (quantification ou jugement qualitatif).

Pour chacune de ces étapes, le travail a consisté à rassembler et analyser les données disponibles en pointant alors les lacunes éventuelles. 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.

Les travaux du groupe « épidémiologie » font l'objet de ce rapport.

## 2. Matériel et méthodes

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.

Une première réunion de ce groupe « épidémiologie » a permis 1) de formuler les objectifs de travail sous forme d'une liste de questions à traiter, 2) de définir la base bibliographique sur laquelle centrer l'expertise scientifique 3) et de valider une grille de lecture critique des articles, permettant un recueil standardisé de l'information utile.

### 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 visent à tester l'existence de facteurs de risque, à modéliser et quantifier 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-effet<sup>4</sup>, relations dose-réponse<sup>5</sup>), 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*<sup>6</sup> 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*<sup>7</sup> 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 ?

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> La validité d'une étude peut être définie comme sa capacité de rendre compte de l'*effet vrai*. Une distorsion entre les résultats de l'étude et l'*effet vrai*, l'étude reflétant alors un *faux effet*, peut résulter de biais méthodologiques (biais de sélection, biais de classement ou d'information, biais de confusion), d'un artefact de modélisation ou encore d'une erreur aléatoire.

<sup>7</sup> Les critères classiquement examinés pour établir qu'une relation est de nature causale sont ceux définis par Hill (*Hill 1965*) : force de la relation observée ; présence d'une relation dose-effet ou dose-réponse ; cohérence chronologique entre l'exposition et l'effet ; constance de l'association observée ; plausibilité de l'hypothèse ; cohérence des résultats ; spécificité de l'association.

# Base bibliographique

L'IPCS (*International Programme on Chemical safety*), issu de la coopération de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS), du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) et du Bureau international du travail (BIT) publie depuis 1976 des monographies concernant les effets sur la santé humaine et sur l'environnement d'agents chimiques, monographies reconnues et utilisées internationalement. En 1997, l'IPCS a publié une monographie sur l'aluminium. A partir d'une revue critique de la littérature scientifique publiée avant 1995, l'IPCS présente l'état des connaissances sur les propriétés physico-chimiques de l'aluminium, les méthodes analytiques en vigueur, les sources d'exposition environnementales et humaines et les niveaux d'exposition, les données de cinétique et de métabolisme ainsi que les effets sur l'animal, l'homme et l'environnement.

L'objet de l'expertise initié par les trois agences n'étant pas de reconduire des travaux déjà réalisés, l'intention du Comité de pilotage était de partir de la synthèse élaborée par l'IPCS et d'étendre l'analyse aux études publiées depuis 1995 et à celles antérieures, non citées par l'IPCS.

Le groupe « épidémiologie » a toutefois souhaité, sur les thématiques controversées, reprendre et analyser historiquement les publications originales.

La recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données Medline®, à partir des CD-Rom couvrant la période 1966-2000 (mise à jour de novembre 2000). Les critères de recherche ont été les suivants :

tous les mots clés du Medical Subject Heading se rapportant à l'aluminium (« aluminum », « alum compounds », « aluminum hydroxide », « aluminum oxide », « aluminum silicates », « aluminum compounds » et « sucralfate »), associés aux qualificatifs suivants : « adverse effects », « analysis », « blood », « cerebrospinal fluid », « poisoning », « toxicity » et « urine ».

La recherche a été limitée à l'homme et aux articles en anglais et en français.

Une base de données bibliographiques comprenant 2 510 références a été créée sous Reference Manager®, auxquelles sont venues s'ajouter 19 références citées dans l'IPCS, 1997 (1) mais non référencées sous Medline®, soit un total de 2 529 articles.

Pour la sélection des articles à expertiser, une première étape a consisté à sélectionner, à partir de cette base de données bibliographiques, les articles originaux dont l'objectif était l'étude de la relation entre une exposition à l'aluminium, quelle que soit la source, et un effet sanitaire, biologique, métabolique ou physiopathologique. Il pouvait s'agir d'études épidémiologiques, d'études cliniques ou d'études de cas : 224 articles ont ainsi été retenus.

Dans une seconde étape, cette liste de 224 articles a été soumise aux experts du groupe « épidémiologie », qui l'ont complétée et amendée. Une veille bibliographique a été réalisée jusqu'à fin 2002 permettant de prendre en compte les articles nouvellement publiés. Finalement, ont été retenus pour l'expertise la totalité des études épidémiologiques ainsi que les études de recherche clinique récentes et celles plus anciennes jugées importantes, soit un total de **270** articles.

Les articles ont été classés en fonction de la population étudiée : professionnels de l'industrie de l'aluminium, patients dialysés, population générale et par type de pathologie étudiée ou organe cible : atteintes du système nerveux central puis autres atteintes : atteintes osseuses, anémie, irritations cutanées, phénomènes d'hypersensibilité, pathologies des voies respiratoires, cancers.

## Grille de lecture des articles

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 (cf. annexe) présentant les critères communément utilisés dans l'analyse critique des études épidémiologiques.

# 3. Exposition à l'aluminium

## 3.1 Généralités

L'aluminium est le troisième élément constitutif de l'écorce terrestre. Il représente près de 8 % de la composition de la lithosphère après l'oxygène (42 %) et le silicium (28 %). Métal très réactif, il ne se rencontre pas à l'état libre dans l'environnement et se combine à d'autres éléments pour former des composés : le plus souvent sous forme d'oxydes tels que dans le minerai de bauxite, mais aussi sous forme d'aluminosilicates comme dans l'argile, les micas ; l'aluminium est alors insoluble dans l'eau. En revanche, en présence de matières organiques dissoutes, l'aluminium complexé aux nitrates, sulfates, chlorures est soluble dans l'eau.

De façon naturelle, l'aluminium contenu dans les sols se concentre dans les végétaux et ce de façon accrue lorsque les sols sont acides. Constituant naturel des eaux aussi bien souterraines que de surface, les plus fortes concentrations en aluminium se retrouvent dans les eaux de drainage des régions soumises aux pluies acides où l'acidité des roches facilite la mobilisation de l'aluminium à partir du sol. L'acidité entraîne une dissolution et un transport des sels d'aluminium en solution. Le relargage par les pluies acides d'aluminium favorise l'accumulation dans les végétaux et augmente les niveaux d'aluminium dans l'environnement. L'homme est ainsi exposé à l'aluminium d'origine naturelle par contact direct avec les sols, l'air, l'ingestion d'aliments provenant de la terre et l'eau de source.

Par ailleurs, 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 pour des applications diverses et variées dans l'industrie du bâtiment, des transports, dans l'agroalimentaire (conservation, colorants, additifs, etc.), l'emballage (boîtes-boisson, barquettes alimentaires), la fabrication d'ustensiles de cuisine, en pharmacie (pansements gastriques, antiacides, adjuvants de vaccins, verre pharmaceutique), chirurgie (céramiques en chirurgie orthopédique et dentaire, alliages dans les implants orthopédiques), en cosmétologie (antiperspirants, produits de maquillage...) ainsi que dans le traitement des eaux d'alimentation (agent floculant et clarifiant).

A partir de publications internationales, L'IPCS a estimé la concentration en aluminium dans différents milieux et en a déduit des niveaux quotidiens d'exposition pour l'homme. Ces informations ont été regroupées dans le tableau 1 suivant.

**Tableau 1.** Concentrations environnementales en aluminium et estimation des apports journaliers chez l'homme (tableau constitué à partir des données IPCS 1997)

	<b>Concentrations en aluminium dans les milieux*</b>	<b>Estimation de l'apport journalier en aluminium pour un adulte</b>	<b>Réglementation</b>
<b>Air</b>			
• Urbain	1 000 ng/m <sup>3</sup> (160-7 000)	Pour un débit ventilatoire de 20 m <sup>3</sup> / 24h <b>0,02 mg</b>	Valeur limite de moyenne d'exposition (VME)
• Rural	200 ng/m <sup>3</sup> (150-325)	<b>0,004 mg</b>	
• Milieu professionnel (industrie de l'aluminium)		Pour un débit ventilatoire de 10 m <sup>3</sup> / 8h et 8 heures de travail/24h avec 5 mg/ m <sup>3</sup> : <b>50 mg (soit 33 mg/j pour une exposition quotidienne 7j/7 12 mois/12)</b>	5 mg/m <sup>3</sup> (poussières inhalables ) 10 mg/m <sup>3</sup> (poussières totales )
<b>Sols</b>			
• Agricoles	70 000 mg/kg (10 000-300 000)	?	
• Villes	0,0037 à 0,0116 mg/kg	?	
<b>Eaux</b>			
• Pluies	50 µg/L (10-1 200)		
• Eau douce	50 µg/L (1-2 250)		
• Eau de mer	2 µg/L (1-5)		
• Distribution	100 µg/L (< 10-1 000)	Consommation : 2l/j <b>0,2 mg</b>	200 µg/L (valeur guide)
<b>Alimentation</b>	Variable selon aliment	<b>2,5 à 13 mg/j</b>	
<b>Antiacides</b>		<b>840 à 5 000 mg/j</b>	
<b>Antiperspirants</b>	?	?	
<b>Apports totaux</b>			Dose hebdomadaire tolérable (DHTP) :
• <b>Non professionnel</b>		<b>3 à 15 mg/j</b> (sans antiacide)	<b>420 mg/semaine</b> pour un adulte de 60 kg
• <b>Professionnel de l'aluminium</b>		<b>&lt; 50 mg/j</b> (sans antiacide)	

\* valeur moyenne de référence retenue pour des estimations globales  
( ) étendue des valeurs observées dans diverses études  
1g = 10<sup>3</sup> mg = 10<sup>6</sup> µg = 10<sup>9</sup> ng

Ces résultats 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 avant absorption par les barrières physiologiques, 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 antiacide, la dose journalière en aluminium dépassant alors d'un facteur 100, voir 1 000 l'apport alimentaire.

Pour les individus travaillant dans l'industrie de l'aluminium et exposés professionnellement, l'apport quotidien en aluminium pourrait être 3 à 10 fois supérieur à celui d'un non professionnel, si l'on considère la valeur limite de moyenne d'exposition<sup>8</sup> (VME) de 5 mg/m<sup>3</sup> établie pour les fumées et poussières inhalées.

<sup>8</sup> Les valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) sont destinées à protéger les travailleurs des effets à terme, mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures par jour, 5 jours sur 7.

L'ensemble de ces valeurs, estimées à partir de données internationales et souvent américaines, donnent des repères sur la contribution de différents milieux à l'apport quotidien en aluminium total. Cependant, compte tenu notamment de l'importance de la voie alimentaire dans ces apports et des différences notables dans les pratiques alimentaires selon les pays, il a paru souhaitable d'adapter au contexte français l'évaluation de ces apports en aluminium. Ce travail a été réalisé par le groupe « expositions » (cf. rapport de synthèse des trois agences).

## 3.2 Indicateurs d'exposition utilisés dans les études épidémiologiques : avantages et limites

### 3.2.1 Introduction

La notion d'exposition peut être définie comme le contact entre un agent dangereux chimique, physique ou biologique et l'organisme humain (Zartarian et al. 1998). Pour relier un état sanitaire à une exposition, il convient de caractériser au préalable cette exposition.

La caractérisation peut être qualitative : « présence ou absence de l'exposition » en est alors la plus simple expression. Mais pour des facteurs environnementaux qui concernent la quasi-totalité voir la totalité de la population d'étude et où l'absence d'exposition n'existe donc pas, la caractérisation passe par la détermination de niveaux d'exposition. L'approche peut rester qualitative ou semi-qualitative lorsque les niveaux d'exposition sont établis sans mesure des teneurs dans les milieux environnementaux ou biologiques, par exemple, exposition qualifiée de faible, moyenne, forte en fonction de la distance d'habitation par rapport à une source fixe de pollution. Cependant, si dans le cadre d'une étude cette caractérisation peut suffire à mettre en évidence une relation entre l'exposition au polluant et l'effet sanitaire étudié, elle ne permet pas de produire de relation dose-réponse utilisable en dehors de l'étude, à des fins d'évaluation quantitative de risque. En effet, le risque sanitaire (défini par la probabilité de survenue de l'effet sanitaire) est, sauf exception, lié à la quantité de la substance dangereuse en cause parvenant à l'organisme humain (*dose*). Si l'indicateur d'exposition choisi ne permet pas de rattacher les niveaux qu'il identifie à cette *dose* qui explique le *risque*, la prédiction du risque à partir de ce seul indicateur ne sera pas valide. C'est le cas de l'indicateur « distance par rapport à la source de pollution », qui d'une étude à l'autre peut correspondre à des doses très différentes en fonction notamment de la quantité de polluants émise par la source et des conditions de propagation. Un même « niveau » d'exposition ne correspondra donc pas au même risque.

Au total, la mesure du risque sera d'autant plus valide que l'indicateur d'exposition utilisé pour la produire est le reflet de la dose susceptible d'expliquer l'effet. Cette notion de dose combine classiquement plusieurs paramètres : *la teneur ou concentration* de la substance incriminée dans le milieu en contact avec l'individu (air, eau, aliment, sol, cosmétique, etc.), *la quantité de ce milieu* parvenant à l'organisme par unité de temps (dépendant du comportement ou de l'activité du sujet au moment de l'exposition, de paramètres physiologiques ou anthropomorphiques tels le débit ventilatoire, la surface cutanée, le poids...), *la durée* de l'exposition, *sa fréquence*.

Théoriquement, pour une précision maximale, l'estimation quantitative de l'exposition devrait passer par la mesure individuelle de chacun de ces paramètres. Or, pour de multiples raisons, notamment, pratiques, techniques, financières, éthiques, il n'est pas toujours possible d'accéder à ce niveau d'information. Par ailleurs, en fonction des caractéristiques physico-chimiques et toxiques de l'agent en cause, de son interaction avec les milieux environnementaux, de la population concernée, il n'est pas toujours utile de rechercher ce niveau de précision, un indicateur global et/ou collectif d'exposition pouvant suffire à exprimer avec suffisamment d'acuité l'exposition individuelle pertinente pour la quantification des risques.

Classiquement, l'exposition peut être appréhendée :

- par l'utilisation de biomarqueurs. Cette approche qui utilise des indicateurs d'exposition individuelle traduit le niveau interne –au niveau de l'organisme– de l'exposition de la population. Elle permet d'identifier les populations exposées et de caractériser leur exposition. Cependant, elle ne permet pas directement de faire la part de la contribution de telle ou telle source d'exposition. L'utilisation des biomarqueurs (contrairement aux autres approches) permet de confirmer la pénétration de l'agent toxique dans l'organisme et témoigne de l'exposition globale à cet agent toxique, toutes voies et vecteurs d'exposition confondus.

- par des indicateurs environnementaux utilisés à l'échelon collectif, tels que les concentrations des polluants dans les divers milieux air, eau, sols, aliments, produits de santé). Ce type d'approche est intéressant dans l'aide à la gestion puisqu'il permet, couplé à des données sur les quantités de milieux en contact (volume d'air respiré, quantité d'eau ou d'aliment consommé, etc.) et d'absorption, de distinguer la part contributive de différentes sources dans la quantité d'aluminium qui pénètre dans l'organisme. Utilisées seules, les mesures de polluants dans les milieux environnementaux ne constituent cependant qu'une approche incomplète de l'exposition, qui suppose pour être valide que l'ensemble de la population ait les mêmes comportements (quantités respirées, ingérées, consommations identiques) et le même métabolisme. Il est donc généralement souhaitable de coupler ces informations environnementales d'exposition à des données de comportements vis-à-vis de l'exposition pour mieux caractériser le risque des populations concernées, appréhendées notamment par un questionnaire individuel.
- par des indicateurs environnementaux individuels. Il est possible d'appréhender l'exposition à l'aluminium à l'échelle individuelle et de quantifier, pour chaque individu de l'étude, les doses reçues par les voies de pénétration potentielles (doses externes). Cette quantification peut se faire en mesurant la quantité d'aluminium au point de contact (mesures environnementales individuelles) ou pour certains vecteurs, tels les médicaments, en interrogeant le sujet sur sa consommation (questionnaire).

En évaluation de risque, il est classique de considérer, en l'absence d'information complémentaire, que la dose d'exposition à prendre en compte, pour une voie de pénétration donnée, correspond à la somme des quantités apportées par les différents vecteurs. Or, certains auteurs suggèrent que l'aluminium apporté par l'eau de boisson pourrait avoir un potentiel toxique plus important que l'aluminium apporté par les aliments (spéciation, biodisponibilité différente). Si tel était le cas, la dose biologique efficace, c'est à dire celle capable d'interagir avec les cellules ou l'organe cible et conduire à l'effet délétère ne serait pas liée directement à la somme des quantités apportées par ces différents vecteurs. La possibilité de quantifier et distinguer les apports des différents vecteurs et voies pour chaque individu est donc intéressante pour étudier le « rôle propre » de chacun dans la survenue de l'effet étudié, à condition toutefois que chacun de ces vecteurs soit associé à une forme d'aluminium spécifique.

Les études épidémiologiques sont une source potentielle d'information sur l'exposition des populations ; la qualité du recueil des paramètres d'exposition et le risque d'erreur de classification qui en découle conditionnent en partie la qualité de l'étude. Le groupe de travail « épidémiologie » a analysé les modalités utilisées dans les études épidémiologiques pour définir et caractériser l'exposition à l'aluminium. Les indicateurs d'exposition à l'aluminium utilisés dans ces études sont présentés avec leurs avantages et limites, leur validité, dans une perspective d'analyse de risque. On distingue ainsi : (3.2.2) les mesures biologiques ou biomarqueurs, (3.2.3) les mesures environnementales (au niveau individuel et collectif), (3.2.4) les données recueillies par interrogatoire individuel. Le paragraphe (3.2.5) s'appuie sur le travail réalisé par le groupe « exposition » pour décrire les techniques de dosages de l'aluminium dans les milieux biologiques et environnementaux. Ce dernier paragraphe, bien que ne découlant pas directement des travaux du groupe « épidémiologie » est intégré à ce rapport car les qualités et les limites de ces techniques contribuent à éclairer le jugement sur le niveau de confiance à accorder aux indicateurs d'exposition utilisés jusqu'ici et aux possibilités existantes pour poursuivre des investigations épidémiologiques complémentaires à l'aide de tels outils.

### 3.2.2 Mesures biologiques : les bioindicateurs

La mesure de marqueurs biologiques ou bioindicateurs a pour objectif de renseigner sur la quantité de substance ayant traversé les barrières biologiques, et traduit donc une dose dite interne. Elle présente l'avantage, contrairement aux mesures environnementales que nous verrons ultérieurement, de confirmer la pénétration de l'agent toxique dans l'organisme et de témoigner de l'exposition globale à cet agent toxique, toutes voies et vecteurs d'exposition confondus. Ce dernier avantage peut toutefois se transformer en inconvénient, notamment dans la gestion du risque, puisqu'il est souvent difficile voire impossible d'identifier la part de l'exposition attribuable à une source déterminée.

Les biomarqueurs utilisés en cas d'exposition à une substance chimique sont généralement la substance chimique elle-même, l'un de ses métabolites ou encore son association avec une molécule cible, dosés dans les liquides biologiques, tissus, phanères, etc. Leur utilisation, leur signification, nécessitent de connaître au préalable le métabolisme de la substance chimique dans l'organisme humain et de savoir apprécier la qualité des méthodes analytiques et leurs limites.

### 3.2.2.1 Métabolisme de l'aluminium dans l'organisme humain

#### 3.2.2.1.1. Absorption digestive

L'absorption digestive de l'aluminium est faible chez le sujet sain et est influencée par la présence d'aliments dans le tractus digestif : inférieure à 1 % chez le sujet à jeun, elle est d'environ 0,5 % lorsque le sel d'aluminium est administré peu de temps après une prise alimentaire (Lauwerys 2001). Selon Kaehny *et al.* (Kaehny 1977), les phosphates présents dans les aliments en quantités importantes, rendent l'aluminium moins disponible pour l'absorption en formant des complexes, même à un pH faible. Les auteurs ont 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.

Les principaux facteurs qui influencent l'absorption sont la solubilité, le pH et la forme chimique. Cependant, même si les coefficients d'absorption pourraient différer selon que l'aluminium provienne de l'eau, d'aliments ou de produits de santé (pansements gastriques et de médicaments anti-acides à base d'aluminium), l'absorption digestive reste dans toutes les études réalisées dans une fourchette de 0,01 à 1 %. Ainsi, l'absorption serait de 0,5-1 % pour le citrate d'aluminium, forme la plus soluble alors qu'elle serait de l'ordre de 0,01 % pour l'hydroxyde, presque insoluble (Dinman 2001) La présence de silice tend à limiter l'absorption digestive de l'aluminium. L'étude de Stauber (Stauber, 1998) visant à comparer la biodisponibilité de l'aluminium naturellement présent dans les aliments et de l'aluminium présent dans les eaux de boisson traitées par sulfate d'aluminium, conclue à l'absence de différence entre eau et aliments (biodisponibilité de 0,37 % de l'aluminium total et de 0,56 % de la fraction chimiquement labile de l'aluminium pour les eaux de boisson traitées par sulfate ; biodisponibilité comprise entre 0,28 et 0,64 % pour l'aluminium contenu naturellement dans les aliments et notamment le thé). Par ailleurs, sur la base des études de Chedid *et al.* (1991) et de Priest *et al.* (1998), l'Agence de protection de l'environnement de Californie (OEHHA 2001) considère que l'absorption par voie digestive de l'aluminium contenu dans les antiacides est d'environ 0,2 %.

#### 3.2.2.1.2. Absorption respiratoire

La voie respiratoire est systématiquement décrite comme une voie mineure d'exposition à l'aluminium chez les sujets non exposés professionnellement. Néanmoins, 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 augmentent avec l'âge (Alfrey 1980 ; Teraoka 1981). Une partie des particules contenant de l'aluminium qui se déposent au niveau du tractus respiratoire est repoussée par action mucociliaire. Ces particules sont alors mélangées à la salive, dégluties, et rejoignent alors le tractus digestif. Une partie de l'aluminium inhalé est donc absorbée par voie digestive. Il a été suggéré qu'une partie de l'aluminium inhalé pouvait également être absorbée à travers le système olfactif et atteindre par transport axonal le cerveau (Roberts 1986 ; Exley *et al.* 1996).

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, de la taille des particules. Selon Van Oostdam *et al.* (1990), la fraction de particules d'aluminium effectivement retenue dans les poumons serait de 35 % de la quantité totale inhalée. L'étude de Priest (Priest, 1998) réalisée en utilisant l'oxyde d'aluminium marqué tend à montrer que 45 % environ de la fraction inhalée qui s'est déposée 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 petite fraction, environ 4,5 % du dépôt dans le poumon, serait dissoute et pénétrerait le flux sanguin. La revue de Nayak (Nayak 2002) cite une fraction d'aluminium absorbée à partir des poumons de 3 %. Cependant, on ne retrouve pas dans la littérature de valeur consensuelle sur la fraction déposée dans le poumon et celle qui est finalement absorbée par l'organisme.

Au total, les données disponibles ne permettent pas de retenir de valeurs précises d'absorption de l'aluminium à partir de la voie pulmonaire. Cependant, les coefficients d'absorption par voie pulmonaire ne semblent pas au vu des chiffres avancés beaucoup plus faibles que ceux proposés pour les sels d'aluminium par voie digestive. La voie pulmonaire ne peut donc être considérée comme une voie mineure d'exposition à l'aluminium chez l'homme (comparée à la voie digestive) que du fait des faibles teneurs rencontrées habituellement dans l'atmosphère.

#### 3.2.2.1.3. Absorption cutanée

L'absorption cutanée de l'aluminium a été peu étudiée. Une seule étude (Flarend 2001), réalisée chez deux sujets : un homme et une femme ont exploré à l'aide de l'isotope <sup>26</sup>Al, par la technique AMS (Accelerator mass spectrometry), l'absorption cutanée d'aluminium après une application unique de 84 mg

de chlorhydrate d'aluminium (ACH) sous les aisselles. L'ACH est un complexe d'aluminium hydrosoluble utilisé comme principe actif dans de nombreux antiperspirants. L'étude a montré que l'aluminium a été absorbé et éliminé dès le premier jour suivant l'application et durant au moins 44 jours. La fraction absorbée, estimée à partir des concentrations urinaires, était de 0,012 % de la dose d'aluminium appliquée.

#### 3.2.2.1.4. Distribution et élimination

##### • Distribution

Chez l'homme, le transport de l'aluminium au niveau sanguin a été tout particulièrement étudié par Day, (Day, 1994) en utilisant l'isotope radioactif  $^{26}\text{Al}$ . Vingt-quatre heures après l'injection, 99 % de l'aluminium sanguin 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). Le couple Al-transferrine se dépose préférentiellement dans la rate et le foie, riches en récepteurs-transferrine, alors que le couple Al-LMW se dépose dans l'os où les récepteurs-transferrine sont absents.

La charge naturelle en aluminium chez le sujet sain varie de 30 à 50 mg (ATSDR 1999), et se répartit essentiellement dans l'os (de l'ordre de 50 %), le poumon (environ 25 %) et le foie (20 à 25 %). Le pourcentage restant se répartit dans les autres organes, notamment le système nerveux central et la rate. Les concentrations dans les tissus et notamment dans le poumon et le cerveau augmentent avec l'âge (ATSDR 1999).

##### • Elimination

Chez l'homme, la majorité de l'aluminium ingéré n'est pas absorbée et est retrouvée dans les fèces (> 95 %).

La voie urinaire est la principale voie d'excrétion de l'aluminium absorbé (83 %). L'élimination urinaire chez les individus à fonction rénale normale est comprise entre 3 et 20  $\mu\text{g/L}$  (Kaehny 1977, 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.

La demi-vie d'élimination dépend de la durée d'exposition et de la redistribution de l'aluminium à partir des sites de stockage et peut aller jusqu'à quelques années. Elle est triphasique : la demi-vie d'élimination initiale est de quelques heures, celle de la phase suivante de quelques semaines, et la dernière généralement supérieure à 1 an (Bismuth 2000).

#### 3.2.2.2 Bioindicateurs utilisés

Les principaux dosages biologiques disponibles en routine sont ceux de l'aluminium sanguin et de l'aluminium urinaire. Les concentrations urinaires d'aluminium reflètent l'exposition récente chez les nouveaux exposés ; chez les personnes exposées depuis longtemps, les concentrations urinaires (après deux jours sans exposition) témoignent plutôt de la charge corporelle. L'aluminium urinaire est un paramètre plus sensible que l'aluminium sanguin si la fonction rénale est normale.

**Les niveaux d'aluminium sanguin** ne représentent pas un bon indicateur de la charge tissulaire. Ils indiquent surtout une exposition aiguë ou la mobilisation du stock tissulaire. Les dosages sériques peuvent cependant être utiles pour apprécier une exposition chronique si elle est intense.

*Chez des sujets sains sans exposition particulière*, les niveaux de référence d'aluminium plasmatique ou sérique se situeraient entre 1,1 à 1,9  $\mu\text{g/L}$  (IPCS – Nieboer *et al.* 1995). En fait, chez la plupart des individus, la concentration sérique du métal est inférieure à 5  $\mu\text{g/L}$  (Valkonen et Aitio, 1997). Cependant des études récentes (Aitio *et al.* 1996) rapportent des valeurs plus élevées (jusqu'à 17  $\mu\text{g/L}$ ) chez des sujets sans surexposition spécifique identifiée.

*Chez les travailleurs exposés*, les concentrations sériques mesurées sont du même ordre et généralement inférieures à 20  $\mu\text{g/L}$ , de sorte que cet indicateur peut être difficilement employé pour évaluer l'exposition professionnelle au métal.

C'est, en revanche, le paramètre de choix pour la surveillance de *l'exposition des malades dialysés*. Les études épidémiologiques analysées montrent que les concentrations sériques des patients insuffisants rénaux traités par dialyse étaient fréquemment supérieures à 50  $\mu\text{g/L}$  (tableau 2). Dans le cadre de la communauté européenne, une concentration maximale admissible dans l'eau pour dilution des solutions concentrées pour l'hémodialyse a été fixée à 30  $\mu\text{g/L}$  (depuis juin 1985), puis a été abaissée en 1992 à 10  $\mu\text{g/L}$  (norme 1167 de la pharmacopée européenne 01/2002). Avec l'évolution de la réglementation, les concentrations sériques en aluminium des patients dialysés ont baissé mais restent toutefois supérieures

aux concentrations sériques rencontrées en population générale. Ainsi, Fernandez-Martin *et al.* (Fernandez-Martin 1998) ont analysé l'évolution de 1988 à 1996 des teneurs en aluminium des liquides de dialyse et des taux sériques d'aluminium chez les patients dialysés dans 17 centres de dialyse espagnols (5 609 échantillons analysés), afin d'analyser l'efficacité des mesures de contrôle de l'exposition en aluminium au cours du temps. Les résultats montrent une diminution des concentrations sériques en aluminium (moyenne passant de  $61,8 \pm 47,4$  µg/L en 1988 à  $25,8 \pm 22,2$  µg/L en 1996) corrélée à la diminution observée des teneurs en aluminium dans les liquides de dialyse (moyenne passant de  $5,5 \pm 2,5$  µg/L en 1988 à  $2,5 \pm 1,6$  µg/L en 1996). Il existe une forte corrélation entre les moyennes annuelles des concentrations en aluminium des liquides de dialyse et des teneurs sériques, lorsque l'eau de dialysat a une concentration en aluminium comprise entre 4 et 10 µg/L ( $r=0,802$ ,  $p < 0,001$ ). Les concentrations sériques sont alors comprises entre 17 et 60 µg/L. Le lien entre la concentration d'aluminium dans l'eau de dialyse et dans le sang disparaît lorsque les teneurs dans l'eau ne dépassent pas 4 µg/L. Les auteurs concluent qu'il n'y a qu'en deçà de cette valeur de 4 µg/L que l'apport d'aluminium par l'eau de dialyse ne conduit pas à une exposition significative des patients dialysés.

**L'aluminium urinaire** est moins influencé que l'aluminium sérique par le fait que le prélèvement se soit déroulé à jeun ou après un repas (Roberts 1998).

*Dans la population générale*, la concentration urinaire d'aluminium est généralement inférieure à 20 µg/L (Aitio *et al.* 1996). Dans une population saine de 766 italiens elle variait de 2,3 µg/L à 19,5 µg/L (Lauwerys 2001). Dans une population finlandaise non professionnellement exposée, la valeur supérieure de référence était de 16 µg/L (Valkonen et Aitio 1997).

*En milieu de travail*, l'aluminium urinaire est l'indicateur biologique d'exposition de référence. Le tableau 3 résume les données disponibles en milieu professionnel. Chez les soudeurs sur aluminium, les concentrations mesurées sont comprises entre 6 et 745 µg/L et généralement comprises entre 50 et 100 µg/L, dans les séries publiées. Elles sont du même ordre dans les ateliers d'affinage électrolytique (moyennes comprises entre 12 et 135 µg/L) et les unités de production de poudre d'aluminium ; elles sont généralement plus faibles dans les autres secteurs d'activité. Les hygiénistes allemands proposent une valeur limite (BAT, Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert) de 200 µg/L, qui correspondrait à une exposition moyenne à une concentration atmosphérique de 6 mg/m<sup>3</sup> de poudre d'aluminium (Letzel et al. 1996). En Finlande (Aitio *et al.* 1996), la valeur limite proposée est de 6 µmol, soit 162 µg par litre, après correction de la densité urinaire, ramenée à 1,024.

**D'autres dosages d'aluminium** sont effectués à des fins de recherche ; c'est le cas du dosage de l'aluminium osseux (le squelette est le lieu principal de dépôt de l'aluminium dans le corps et ce dépôt revêt une importance primordiale en raison des effets toxiques de l'aluminium sur le tissu osseux et parce qu'il constitue un réservoir de relargage à partir duquel, l'aluminium est libéré progressivement dans le torrent circulatoire), du dosage de l'aluminium intracérébral, voire intra-neuronal, dans les cheveux et de celui contenu dans le liquide céphalorachidien. Il faut signaler la difficulté de doser l'aluminium dans les tissus. On obtient des résultats sujets à de fortes variations ; la concentration de l'échantillon est généralement une moyenne obtenue à partir de l'analyse de divers petits échantillons présentant une forte hétérogénéité du métal à l'intérieur de l'organe (os, cerveau). Un groupe canadien (Nieboer 1995) basant ses résultats sur les niveaux les plus bas retrouvés de façon consistante a conclu que les niveaux de base dans l'os étaient de l'ordre de 1 à 3 µg/g poids frais (normal : 0-20 µg/g p.sec cf. O'Mahony 1995) et que ceux du cerveau (surtout substance grise) d'environ 1 à 3 µg/g poids sec ou inférieurs à 0,5 µg/g poids frais.

Les études chez les *sujets dialysés* montrent que les teneurs en aluminium dans l'os et dans le cerveau sont bien plus élevées et systématiquement plus importantes que chez les sujets non dialysés pris en référence (tableau 2).

Ainsi, selon les études, les concentrations dans l'os varient de  $30$  µg/g  $\pm$   $24$  µg/g à  $98$  µg/g  $\pm$   $60$  µg/g chez les sujets dialysés alors que l'on retrouve chez les sujets non dialysés pris en référence des concentrations correspondant aux niveaux de base cités précédemment (tableau 2). Une corrélation entre la concentration en aluminium dans l'os et la durée de la dialyse n'est pas systématiquement retrouvée et s'il est clair que les quantités augmentées d'aluminium dans l'os sont liées aux apports spécifiques d'aluminium du fait du traitement parentéral associé aux apports per os d'hydroxyde d'aluminium chez le sujet dialysé, les données fournies par ces études (et notamment l'absence de quantification des apports en aluminium) ne sont pas suffisantes pour quantifier la relation entre la dose externe d'exposition et les concentrations osseuses (tableau 2).

De même, les concentrations en aluminium retrouvées dans la matière grise de sujets traités par dialyse sont plus élevées que celles de sujets non dialysés. L'augmentation étant souvent fonction de la durée de la dialyse (tableau 2).

### **Effets de l'augmentation des apports par voie orale sur les indicateurs biologiques**

Peu d'études permettent de comprendre si l'augmentation de l'apport en aluminium par voie orale se traduit chez le sujet sain par une élévation des teneurs en aluminium dans les liquides et tissus de l'organisme.

Gane (1996) signale que les niveaux plasmatiques et urinaires en aluminium peuvent augmenter au cours de traitements de courte durée par des agents anti-ulcéreux contenant de l'aluminium. C'est notamment ce qui a été observé dans l'étude d'Allain (Allain 1990) qui étudie l'absorption intestinale d'aluminium chez des volontaires sains recevant pendant 3 semaines du sucralfate (suspension : 2g de sucralfate matin et soir en granules chez 12 sujets et en suspension chez 12 autres sujets). Cette étude met par ailleurs en évidence une différence d'absorption en fonction de la forme galénique : le produit sous forme de granules étant plus absorbé que la forme en suspension. Durant l'administration, les concentrations sériques augmentent significativement mais restent en moyenne inférieures à 10 µg/L. Dans l'étude publiée par Bakir et al. (1989), les concentrations sériques analysées chez 13 sujets à fonction rénale normale s'élèvent plus fortement après consommation d'hydroxyde d'alumine à raison de 1,8 g/j pendant 4 jours : 44 µg/L ± 34 alors que les concentrations avant le traitement étaient comprises entre 4 et 12 µg/L (moyenne : 7 ± 3 SD). L'augmentation est significativement plus importante après consommation des mêmes doses d'hydroxyde d'alumine couplé à une solution de citrate : 98 µg/L ± 58. De même, l'excrétion urinaire sur 24 heures passe de 22 µg/L ± 19SD à l'état de base à 167 ± 109 pendant la prise d'hydroxyde d'alumine et à 580 ± 267 lorsque cette prise est couplée aux citrates.

Les conséquences d'une consommation au long cours d'antiacides sur les teneurs plasmatiques ont été étudiées par Sharp *et al.* (1993) qui comparent les concentrations plasmatiques en aluminium d'un groupe de sujets sains (n=172), non traités par thérapeutique à base d'aluminium avec 2 groupes de sujets consommant des antiacides depuis au moins 2 ans : le premier groupe consommant des antiacides contenant de l'aluminium (n=40), le deuxième groupe des antiacides sans aluminium (n=21). Les résultats mettent en évidence, un effet de l'âge et du sexe sur les concentrations sériques d'aluminium chez le sujet sain (population de référence). Ainsi, la concentration plasmatique en aluminium moyenne est de 4,4 ± 2,9 µg/L dans le groupe de référence, cette concentration étant significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (5,4 ± 2,8 µg/L vs 4,0 ± 2,8 µg/L) et chez les hommes âgés de plus de 50 ans par rapport aux plus jeunes (6,2 ± 3 µg/L vs 4,6 ± 2,1 µg/L). Les concentrations sériques d'aluminium chez les sujets consommant des antiacides à base d'aluminium, sont en moyenne plus élevées que dans le groupe de référence, mais la différence n'est statistiquement significative que pour les femmes (9 ± 5,5 µg/L vs 4,3 ± 3,2 µg/L chez les femmes ; 9,4 ± 10 µg/L vs 6,4 ± 3,3 µg/L chez les hommes).

Sous l'hypothèse que les niveaux tissulaires pourraient être de meilleurs indicateurs de la toxicité éventuelle de l'aluminium chez des sujets sans insuffisance rénale, en étant le reflet du contenu du corps entier et en étant moins fluctuant que les niveaux plasmatiques ou urinaires, Gane (Gane 1996) a étudié les niveaux d'aluminium dans le foie de 15 volontaires devant bénéficier d'une biopsie, après 4 semaines de traitement par hydroxyde d'alumine ou sucralfate ou tripotassium dicitro-bismuthate (ne contenant pas d'aluminium) et dans le liquide céphalorachidien (LCR) de sujets devant avoir une myélographie. Il a été vérifié que le matériel utilisé pour ces prélèvements ne contenait pas d'aluminium. Les résultats ne montrent pas de différence tant pour les niveaux hépatiques que pour les niveaux dans le LCR entre les sujets ayant reçu un traitement à base d'aluminium et les autres.

**Tableau 2.** Mesures d'exposition à l'aluminium dans les études épidémiologiques portant sur des patients dialysés

Encéphalopathies, troubles des fonctions psycho-motrices, ostéopathies						
Auteur, année, pays population	Apports en aluminium	C <sup>on</sup> sérique	C <sup>on</sup> osseuse	C <sup>on</sup> cerveau	Résultats/commentaire	
<b>Alfrey 1976</b> USA 20 patients dialysés	<b>Dialyse</b> Al négligeable dans l'eau ? Apports oraux Al(OH) <sub>3</sub> Traitement ≥ 2 ans		<b>Trabéculaire</b> Exposés : 98,5 ± 60 ppm Non exposés : 2,4 ± 1,8 ppm <b>Cortical</b> Exposés : 46,8 ± 41,2 ppm Non exposés : 3,9 ± 1,7 ppm	<b>Matière grise</b> dialysés avec encéphalopathie (n = 6) : 25 ± 9,1 ppm dialysés sans encéphalopathie (n = 7) : 6,5 ± 2,9 ppm non dialysés (n = 5) : 2,2 ± 0,7 ppm	Il existe une relation entre durée de dialyse et concentrations osseuses d'Al et matière grise cérébrale. Les taux d'Al dans la matière grise des patients avec encéphalopathie sont > aux autres dialysés quelle que soit la durée de la dialyse.	
<b>Mc Dermott, 1978</b> Grande Bretagne 7 patients dialysés avec encéphalopathie vs. 12 patients dialysés témoins et 2 témoins non dialysés	<b>Dialyse</b> Eau non traitée Eau adoucie : Al = 0 à 1,2 mg/L Eau désionisée : Al < 0,02 mg/L <b>Traitement oral Al(OH)<sub>3</sub></b> 20 à 100 ml/j Aludrox c/o 11 patients pendant 1 à 37 mois			<b>Matière grise</b> dialysés avec encéphalopathie : 20,4 ± 16,7 µg/g dialysés sans encéphalopathie : 5,1 ± 2,8 µg/g non dialysés : 2,9 ± 1,4 µg/g	Il existe une relation entre la concentration d'Al dans la matière grise et la durée de dialyse par eau non traitée ou adoucie (p = 0,002). Pas de relation avec la durée du traitement par Al(OH) <sub>3</sub> .	
<b>Elliot 1978,</b> Grande Bretagne 13 patients dialysés avec encéphalopathie vs. 40 patients dialysés témoins	dialysé + encéphalopathie (n = 13) : Al = 400 ± 33,3 µg/L dialysé sans encéphalopathie Al < 30 µg/L Traitement oral Al(OH) <sub>3</sub> considéré comme idem c/o tous les dialysés	Dialysés avec encéphalopathie (n = 8) : 22,7 µmol/l (613 µg) dialysés maison : 7,96 µmol/l (215 µg) dialysés hôpital : 3,22 µmol/l (87 µg) Non dialysés insuffisants rénaux : 2 µmol/l (54 µg) Non dialysés sains : 0,06 µmol/l (1,6 µg)				

Tableau 2 (suite)

Auteur, année, pays population	Apports en aluminium	C <sup>on</sup> sérique	C <sup>on</sup> osseuse	C <sup>on</sup> cerveau	Résultats/commentaire
<b>Dunea, 1978, USA</b>					Epidémie d'encéphalopathies en lien avec des concentrations en Al dans l'eau de dialyse de 300 à 400 µg/L.
<b>Parkinson 1979</b> Grande Bretagne 1 290 patients dialysés	<b>Dialysé</b> 2 classes : Al ≤ 50 µg/L et Al > 50 µg/L Traitement oral Al(OH) <sub>3</sub> non quantifié	Non mesuré		Non mesuré	Incidence d'encéphalopathie = 13 % lorsque la concentration en Al dans l'eau de dialyse est > 50 µg/L alors qu'elle n'est que de 0,4 % lorsqu'elle est < 50 µg/L. Incidence de fracture = 34,7 % lorsque la concentration en Al dans l'eau de dialyse est > 50 µg/L alors qu'elle n'est que de 7,3 % lorsqu'elle est < 50 µg/L.
<b>Ellis, 1979</b>	<b>Dialyse</b> Pas de mesure des teneurs de l'eau en Al durée dialyse en mois	Non mesuré	Non dialysés (n=8) : 5,7 ± 1,0 ppm IR non dialysés (n=9) : 22,4 ± 9,2 ppm Dialysés, transplantés rénal (n=8) : 92 ± 4,5 ppm Dialysés (n=17) : 152 ± 30 ppm		Pas de corrélation entre concentration d'Al osseux et durée de dialyse.
<b>Schreuder, 1982</b> USA Cohorte rétrospective : ensemble des dialysés de 6 centres universitaires	<b>Dialyse</b> 3 séances/semaine x 125 l / séance x durée TTT x teneur eau en Al • dose cumulée sur durée TTT • niveau moyen en Al Traitement oral par Al(OH) <sub>3</sub> Considéré comme idem c/o tous patients				Expo Al cumulée < 4g : incidence encéphalopathie ~ 0,5 % Expo Al cumulée 4-12g : incidence ~ 10 % Expo Al cumulée > 12g : incidence ~ 18,6 % A dose cumulée identique, la probabilité de faire une encéphalopathie augmente avec la concentration moyenne en Al du dialysat. Recouvrement des C <sup>on</sup> en Al de l'eau c/o patients avec et sans encéphalopathie.

<b>Platts, 1984</b>	<b>Dialyse</b> 2 classes : Al < 50 µg/L et Al ≥ 50 µg/L			Risque fracture = 0,028 par mois si >= 50 µg/L et 0,017 si < 50 µg/L. Recommande une C <sup>en</sup> en Al dans l'eau < 1 µmol/l (27µg/L).
<b>Altmann, 1989</b> Grande Bretagne	<b>Dialyse</b> Al eau : 9,7 ± 1,5 µg/L Apport cumulé Al par dialyse : 1 434 ± 285 mg Traitement oral par Al(OH) <sub>3</sub> : 948 ± 285 g	59 µg/L		Les dialysés ont un temps de réponse aux tests plus long que les personnes non dialysées mais sans corrélation avec l'exposition à l'Al. Les dialysés ont un délai supérieur aux non dialysés à l'épreuve du PEV stimulé par flash (n=10). Cette augmentation est corrélée à l'apport en Al. Les auteurs concluent à un effet vraisemblable de l'Al sur fonctions psychomotrices.
<b>Candy, 1992, USA</b> 15 patients dialysés vs. 2 groupes contrôles	<b>Dialyse</b> Al(OH) <sub>3</sub> Apport cumulé de 0 à 2 317 g	Dialysé 5 à 49,9 µg/L	Matière grise : Dialysé : 6,3 µg/g Non dialysé : 2,5 µg/g	Corrélation entre C <sup>en</sup> en Al matière grise et i) Al sérique, ii) apport en Al(OH) <sub>3</sub>
<b>Edwardson, 1990, USA</b> 15 patients dialysés vs. 15 contrôles appariés			Cortex cérébral : Dialysés : 6,3 µg/g matière sèche (1,0 à 17,7) Non dialysé : 2,6 µg/g matière sèche (1,0-7,8)	Etudes plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaires - Plaques séniles chez 5 cas et 0 témoins - Absence de dégénérescences neurofibrillaires Pas de relation entre concentration cérébrale en Al et plaque sénile.

Tableau 2 (suite)

Auteur, année, pays population	Apports en aluminium	C <sup>sn</sup> sérique	C <sup>sn</sup> osseuse	C <sup>sn</sup> cerveau	Résultats/commentaire
<b>Mazzaferro 1997</b>	<b>Dialyse</b> 84-87 : 9,0 ± 6,0 µg/L 88-91 : 4,9 ± 2,1 µg/L 92-95 : 5,0 ± 2 ; 0 <b>Traitement oral par Al(OH)<sub>3</sub></b> 84-87 : 4,1 ± 2,9 kg 88-91 : 4,0 ± 4,6 kg 92-95 : 5,8 ± 7,9 kg	84-87 : 42,7 ± 34,1 µg/L 88-91 : 24,8 ± 21,9 µg/L 92-95 : 38,9 ± 34,0 µg/L	84-87 : 60,7 ± 43 mg/kg 88-91 : 29,0 ± 24,4 mg/kg 92-95 : 31,9 ± 29,9 mg/kg		La concentration osseuse en Al diminue de moitié avec la baisse de la concentration en Al de l'eau de dialyse alors que sur la même période l'apport oral en Al(OH) <sub>3</sub> reste identique. Est en faveur d'un apport en Al essentiellement dû à l'eau du dialysat.
<b>Fernandez Martín, 1998</b>	<b>Dialyse</b> 1988 m = 5,5 ± 2,5 µg/L 1996 m = 2,5 ± 1,6 µg/L	1988 m = 61,8 ± 47,4 µg/L 1996 m = 25,7 ± 22,2 µg/L			Corrélation en C <sup>sn</sup> Al dans l'eau et Al sérique (r = 0,55). Pas de corrélation entre Al hydrique et Al sérique si la C <sup>sn</sup> en Al du dialysat est < 4 µg/L (r = 0,299 p = 0,015) alors que la corrélation est forte si Al dialysat > 4 µg/L (r = 0,802 p < 0,001). Les auteurs proposent un seuil d'Al hydrique de 3 µg/L.
<b>Kausz 1999</b>	<b>Dialyse</b> mesuré par l'Al sérique <b>Traitement oral par Al(OH)<sub>3</sub></b> : 4 classes : 0 kg ; 0,1-1,5 kg ; 1,6-3,0 kg ; 3,1-4,5 kg	La C <sup>sn</sup> moyenne en Al c/o les personnes porteuses d'une maladie osseuse est de 75 µg/L vs 28 µg/L c/o non malades			Une augmentation de 10 µg/L Al sérique entraîne une augmentation de 40 % du risque de maladie osseuse. On ne trouve pas de seuil : 3 personnes sans maladie osseuse ont des taux > 100 µg/L et 6 personnes avec maladie osseuse ont des taux < 15 µg/L. Al sérique n'est pas un bon prédicteur de maladie osseuse.

**Tableau 3.** Expositions professionnelles à l'aluminium – Concentrations urinaires

Auteurs	Pays	Industrie	Résultats : concentrations urinaires	Nuisances associées
Sjögren <i>et al.</i> (1988)	Suède	Soudeurs sur Al	- $[Al]_{u}$ fin de poste = 6-564 $\mu\text{g/L}$ ; médiane = 82 $\mu\text{g/L}$ - $[Al]_{u}$ après vacances (16-37) = 3-434 $\mu\text{g/L}$ médiane = 29 $\mu\text{g/L}$	
Hosovski <i>et al.</i> (1990)	Yougoslavie	Fonderie Al	- $[Al]_{u}$ = 45 $\pm$ 55 $\mu\text{g/L}$ témoins : 8 $\pm$ 13 $\mu\text{g/L}$	
Elinder <i>et al.</i> (1991)	Suède	Soudeurs sur Al	- $[Al]_{u}$ = 107-351 $\mu\text{g/L}$ très lente $\blacktriangledown$ à l'arrêt de l'exposition	
Ljunggren <i>et al.</i> (1991)	Suède	Production de poudre d'Al	- $[Al]_{u}$ = 36-384 $\mu\text{g/L}$ - Après 5 semaines de vacances : $[Al]_{u}$ = 39-360 $\mu\text{g/L}$ - Chez retraités (dont durées exposition et arrêt exposition non précisés) : $[Al]_{u}$ = 3-41 $\mu\text{g/L}$ - Témoins : $[Al]_{u}$ = < 1 $\mu\text{g/L}$ -4,5 $\mu\text{g/L}$	Fluorures, bruis (HAP), chaleur, rayonnements électromagnétiques
Bast-Pettersen <i>et al.</i> (1994)	Norvège	Affinage électrolytique Fonderie Al Témoins	- $[Al]_{u}$ = 12,6 $\pm$ 7,1 $\mu\text{g/L}$ - $[Al]_{u}$ = 9,9 $\pm$ 8,8 $\mu\text{g/L}$ - $[Al]_{u}$ 7,8 $\pm$ 5,2 $\mu\text{g/L}$	
Häninen <i>et al.</i> (1994)	Finlande	Soudeurs sur Al	- $[Al]_{u}$ = 24-165 $\mu\text{g/L}$ m = 76 $\mu\text{g/L}$ médiane = 65 $\mu\text{g/L}$	
Lang et Letzel (1995)	Allemagne	Production de poudre d'Al	- $[Al]_{u}$ = 109,9 $\mu\text{g/L}$ (5-336,6) - témoins : 7,6 $\mu\text{g/L}$ (2,6-73,8)	
Sjögren <i>et al.</i> (1996)	Suède	Soudure sur Al	- $[Al]_{u}$ = 22 $\mu\text{g/L}$ (4-255) - témoins : 3 $\mu\text{g/L}$ (<1-26)	

Tableau 3 (suite)

Auteurs	Pays	Industrie	Résultats : concentrations urinaires	Nuisances associées
Letzel <i>et al.</i> (1996)	Allemagne	Production de poudre d'Al	- $[Al]_u = 3,1-1\ 476,8\ \mu\text{g/L}$ m = 132,6 $\mu\text{g/L}$ médiane = 69,6 $\mu\text{g/L}$	
Röllin <i>et al.</i> (1996)	Afrique du Sud	Affinage électrolytique Autres parties d'une fonderie d'Al	- $[Al]_u = 67 \pm 34\ \mu\text{g/L}$ (atelier 1) 133,3 $\pm$ 63,4 $\mu\text{g/L}$ (atelier 2) - $[Al]_u = 33,2 \pm 19\ \mu\text{g/L}$	
Letzel <i>et al.</i> (2000)	Allemagne	Production de poudre d'Al	- $[Al]_u = 24,1\ \mu\text{g/L}$ (3,4-218,9) - témoins : 6,5 $\mu\text{g/L}$ (2-25,4)	
Riihimäki <i>et al.</i> (2000)	Finlande	Soudure sur Al	- $[Al]_u = 8-745\ \mu\text{g/L}$	
Guo <i>et al.</i> (1999)	Chine	Production Al (affinage électrolytique, fonderie, soudage)	- $[Al]_u = 7,9-105,3\ \mu\text{g/L}$ (m = 30)	
Bast-Pettersen <i>et al.</i> (2000)	Norvège	Soudeurs sur Al	- $[Al]_u = 19-130\ \mu\text{g/L}$ (m = 50)	

### 3.2.2.3 Conclusion concernant l'utilisation des bioindicateurs

- Les concentrations sériques chez le sujet sans insuffisance rénale ne représentent pas un indicateur suffisamment sensible de l'exposition chronique ou de la charge en aluminium : elles peuvent être corrélées au sein d'une même population aux niveaux d'exposition subie sur le moyen et long terme (professionnels, consommation d'antiacides), mais les concentrations chez les sujets considérés comme fortement exposés restent peu différentes et le plus souvent dans la fourchette des concentrations habituellement retrouvées en population générale.
- Les concentrations urinaires sont couramment utilisées en milieu professionnel comme marqueur de l'exposition subie et les niveaux rencontrés chez ces sujets surexposés par voie respiratoire montrent un net décalage par rapport aux concentrations de référence en population générale. Malheureusement, l'indicateur urinaire a rarement été utilisé dans d'autres circonstances d'exposition chronique forte : cela se comprend bien entendu chez le sujet dialysé puisque l'excrétion urinaire dépend de la fonction rénale qui est altérée chez ces patients, mais peu d'informations sont disponibles sur les concentrations urinaires liées à la consommation d'antiacides au long cours ou dans d'autres situations d'exposition chronique à l'aluminium en population générale. De fait, nous n'avons pas pu étudier la cohérence entre les quantités en aluminium apportées selon différentes voies et vecteurs d'exposition et les concentrations urinaires résultantes, et utiliser cet indicateur urinaire pour analyser et mettre en perspective les niveaux d'exposition concourant à la survenue du même type d'effet dans les différentes populations.

## 3.2.3 Mesures environnementales

### 3.2.3.1 Au niveau individuel

Des analyses environnementales peuvent être en théorie utilisées pour mesurer les teneurs qui arrivent effectivement au contact de l'organisme humain afin de dégager des profils individuels d'exposition. Il s'agit par exemple pour l'exposition via l'air ambiant, d'utiliser des capteurs individuels disposés de telle sorte qu'ils soient capables de caractériser les teneurs en toxique dans l'air de la zone respiratoire de l'individu. Pour la voie orale, on prélève une fraction de tous les aliments et boissons consommés afin de mesurer les quantités présentes réellement dans chaque assiette. Pour apprécier la contamination par contact cutané, il est possible d'utiliser des compresses placées en différents points représentatifs du corps.

Ces mesures individuelles, associées à la quantification du volume ou de la masse de médias mis tous les jours en contact avec l'organisme, permettent de quantifier les doses journalières de substance inhalée, ingérée ou en contact cutané avec l'organisme.

Les procédures à mettre en place pour assurer ce recueil individuel sont souvent lourdes et coûteuses. Elles sont difficilement envisageables sur des populations de taille importante et sur de longues périodes de temps. De fait, pour l'aluminium, les seules études qui ont effectivement utilisé des données quantitatives d'exposition, recueillies et contrôlées au niveau individuel, sont celles réalisées dans le domaine du médicament, pour analyser les effets à plus ou moins court terme de la consommation d'antiacides contenant de l'aluminium sur la cinétique de différents paramètres biologiques (osseux, sanguins, urinaires) (Bakir 1989, Allain 1990, Gane 1996). Dans ce domaine, le recueil individuel des doses d'aluminium administrées est facilité par la connaissance préalable exacte, pour chaque conditionnement pharmaceutique, de la forme et des quantités d'aluminium contenu. Il suffit donc à l'échelle individuelle de connaître le type d'antiacide consommé, sa forme galénique et la fréquence de consommation pour appréhender quantitativement, sans erreur, les doses d'aluminium reçues par cette source d'exposition. Il n'en est pas de même des sources d'exposition que représentent l'alimentation, l'eau, les cosmétiques pour lesquelles des fluctuations dans les quantités reçues existent pour une même consommation ou application : fluctuations géographiques et temporelles pour l'eau de distribution, fluctuations en fonction des ingrédients, des ustensiles, des modes de cuisson utilisés pour l'alimentation, fluctuations liées aux doses appliquées jamais identiques d'une fois sur l'autre pour les antiperspirants, etc.

Pour ces sources d'exposition, les études épidémiologiques ont privilégié jusqu'ici, comme indicateurs d'exposition à l'aluminium, des données de métrologie environnementale recueillies au niveau collectif (paragraphe 3.2.3.2) et des données d'interrogatoire recueillies individuellement par questionnaire (paragraphe 3.2.4).

### 3.2.3.2 Au niveau collectif

La métrologie environnementale de l'aluminium a été utilisée dans les études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel d'une part (exposition par voie respiratoire essentiellement) et dans celles s'intéressant, en population générale, à l'exposition par consommation d'eau de distribution d'autre part.

**L'exposition professionnelle** à l'aluminium existe dans différents secteurs de la production du métal (fonderie, production de poudre, recyclage) ou du travail des métaux (soudage). De façon anecdotique, cette exposition a également été rapportée chez des mineurs qui ont inhalé pendant des années de la poudre d'aluminium (poudre de Mc Intyre Al 15 % + AlO<sub>3</sub> 85 %) préconisée pour la prévention de la silicose (Rifat et coll 1990).

En milieu professionnel, l'exposition à l'aluminium peut être évaluée par la mesure de concentrations atmosphériques du métal des ateliers d'entreprises. L'ensemble des personnes travaillant dans un même atelier ou dans la même unité de production est alors considéré comme soumis à la même exposition. Les études permettent de différencier les ateliers d'entreprise qui produisent, qui affinent ou qui utilisent de l'aluminium. Dans la plupart des études épidémiologiques que nous avons analysées, la caractérisation de l'exposition ne s'est pas accompagnée de campagne métrologique ad hoc dans l'environnement des travailleurs. Elles ont utilisé des données de surveillance existant au préalable dans l'industrie, notamment dans les rapports d'hygiène industrielle, moyennées et pondérées par le nombre d'années de travail de chaque individu, information recueillie par questionnaire. Cependant, les données de concentration dans l'air utilisées sont souvent anciennes, ne couvrent pas toute la période d'activité professionnelle et l'ensemble des postes de travail. Elles posent donc le problème de leur représentativité des variations spatiales et temporelles des teneurs en aluminium auxquelles ont réellement été soumis les travailleurs durant la période étudiée. En effet, du fait notamment de son caractère ubiquitaire, l'aluminium, comme nous le verrons par la suite, est difficile à mesurer. Par ailleurs, les techniques analytiques ont évolué au cours du temps et les modalités de protection, les conditions de travail se sont améliorées, réduisant l'exposition professionnelle des travailleurs aux toxiques manipulés. De fait, ces données d'exposition, qui n'ont pas été produites pour les besoins de l'étude épidémiologique ni pour répondre aux mêmes objectifs, sont difficilement utilisables en tant que telles dans une perspective d'évaluation quantitative des risques pour retenir un niveau d'exposition sans effet ou établir une relation dose-réponse. En revanche, elles permettent de générer des hypothèses, révéler des tendances et identifier des secteurs d'activités et postes de travail plus fortement exposés que d'autres.

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<sup>3</sup> aux postes de soudage sur aluminium (0,2-37,2 mg/m<sup>3</sup>), dans les unités de production de poudre d'aluminium (5-21 mg/m<sup>3</sup>) et dans les ateliers d'affinage électrolytique du métal (0,2-4,9 mg/m<sup>3</sup>). Elles sont généralement plus faibles (< 1 mg/m<sup>3</sup>) dans les fonderies (hormis le secteur d'affinage électrolytique). Le tableau 4 présente les données disponibles. En France, on peut rappeler que les valeurs limites de moyenne d'exposition à l'aluminium sont de 5 mg/m<sup>3</sup> pour les fumées de soudage et les poussières du métal et de ses sels, de 10 mg/m<sup>3</sup> pour les poussières d'oxyde et de 2 mg/m<sup>3</sup> pour celles de sels solubles.

**Tableau 4.** Expositions professionnelles à l'aluminium – Concentrations atmosphériques

Auteurs	Pays	Industrie	Période	Résultats	Nuisances associées
Mc Laughlin <i>et al.</i> (1962)	UK	Production poudre Al	1962	- [Al] <sub>air</sub> = 60-71 % poussières totales Poussières totales = 0,42-3,62 mg/m <sup>3</sup> - [Al] <sub>air</sub> = 42-48 % poussières inhalables Poussières inhalables = 0,12-1,11 mg/m <sup>3</sup> Mais au cours de certaines tâches : 10-32 mg/m <sup>3</sup> poussières totales 1,4-10 mg/m <sup>3</sup> poussières inhalables	Acide stéarique
Sjögren <i>et al.</i> (1983)	Suède	Affinage électrolytique	1983	- [Al] <sub>air</sub> = 1,1-4,9 mg/m <sup>3</sup>	
		Production de Al <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> à partir de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> et H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1983	- [Al] <sub>air</sub> = 0,1-9,3 mg/m <sup>3</sup>	
		Soudeurs sur Al	1983	- [Al] <sub>air</sub> = 0,5-37,2 mg/m <sup>3</sup>	
Sjögren <i>et al.</i> (1988)	Suède	Soudeurs sur Al	1988	- [Al] <sub>air</sub> = 0,2-5,3 mg/m <sup>3</sup> - m = 1,5 mg/m <sup>3</sup> - médiane = 1,1 mg/m <sup>3</sup>	
Rifat <i>et al.</i> (1990)	Canada	Inhalation volontaire Prévention silicose chez mineurs	1914-1919	- [Al] <sub>air</sub> = 20 000-34 000 ppm x 10 min/j	- Silice - Uranium - Or - Arsenic - F <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Hosovski <i>et al.</i> (1990)	Yougoslavie	Fonderie aluminium	1990	- [Al] <sub>air</sub> = 4,6-11,5 mg/m <sup>3</sup> > 90 % inhalables (≤ 5 µm)	
Camerino <i>et al.</i> (1993)	Italie	Soudeurs sur Al	1993	- [Al] <sub>air</sub> = 1,6-3,5/m <sup>3</sup>	

Tableau 4 (suite)

Auteurs	Pays	Industrie	Période	Résultats	Nuisances associées
Bast-Pettersen <i>et al.</i> (1994)	Norvège	Affinage électrolytique	1977-1990	- $[Al]_{air} = 20$ % poussières totales Poussières totales : 3-9,5 mg/m <sup>3</sup>	- Fluorures - HF - Brais (HAP) - Chaleur - Rayonnements électromagnétiques - CO, CO <sub>2</sub>
Letzel <i>et al.</i> (1996)	Allemagne	Production de poudre d'Al	1996	- $[Al]_{air} = 5-21$ mg/m <sup>3</sup>	
Röllin <i>et al.</i> (1996)	Afrique du Sud	Affinage électrolytique Autres parties fonderie d'aluminium	1996 1996	$[Al]_{air} = 0,2-1,66$ mg/m <sup>3</sup> Fraction respirable : 52-87 % $[Al]_{air} = 0,002-0,13$ mg/m <sup>3</sup>	
Sim <i>et al.</i> (1997)	USA	Affinage électrolytique	1993	$[Al]_{air} = 0,24-0,6$ mg/m <sup>3</sup>	- Fluorures - Brais (HAP) - CO, CO <sub>2</sub> - Chaleur - Rayonnements électromagnétiques
Guo <i>et al.</i> (1999)	Chine	Production aluminium (affinage électrolytique, fonderie, soudage)	2000	$[Al]_{air} = 0,67-10,76$ mg/m <sup>3</sup>	
Bast-Pettersen <i>et al.</i> (2000)	Norvège	Soudeurs sur Al	2000	$[Al]_{air}$ intérieur protections = 0,57-3,77 mg/m <sup>3</sup> (m = 1,18)	O <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub>
Healy <i>et al.</i> (2001)	UK	Fonderies Al	2001	$[Al]_{air} = 0,04-0,9$ mg/m <sup>3</sup> Poussières inhalables (1-3 µg/L) = 0,07-36 mg/m <sup>3</sup> Concentrations faibles de Pb, Ni, NH <sub>3</sub> , Cr, F-	

ppm : partie par million

**En population générale**, aucune étude épidémiologique ne s'est intéressée à l'exposition des populations à l'aluminium contenu dans l'air extérieur ou domestique. La littérature par ailleurs montre qu'en dehors des situations d'exposition professionnelle, 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.

Les études portant sur l'exposition à l'aluminium d'origine hydrique utilisent généralement des mesures d'aluminium (total essentiellement) réalisées soit au niveau de la ressource (point de captage), soit le plus souvent au niveau de la mise en distribution (station de traitement) ou encore dans le réseau de distribution (unité de distribution publique).

L'aluminium rencontré dans les eaux a deux origines :

- Élément naturel des eaux brutes, l'aluminium est trouvé sous différentes formes : les silico-aluminates (essentiellement les argiles) ; complexé à des hydroxydes ; complexé à des minéraux : fluorures, sulfates, chlorures, phosphates ; complexé à des matières organiques : acides humiques et acides fulviques et à des chélateurs utilisés notamment dans les formulations lessiviels : NTA, EDTA, EGTA. Il peut donc se trouver sous forme soluble, insoluble ou colloïdale.
- Utilisé dans la clarification des eaux (étape du traitement des eaux) qui permet d'éliminer les matières en suspension et les matières colloïdales et donc le trouble de l'eau, l'aluminium est employé sous forme d'hydroxydes d'aluminium pour neutraliser les colloïdes de l'eau (étape de coagulation), déstabiliser les particules et les agréger (floculation). Les sels d'aluminium employés en France sont le sulfate d'aluminium ( $\text{Al}(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ ) et les sels d'aluminium prépolymérisés ( $\text{Al}_x\text{Cl}_y$ ).

Les teneurs en aluminium de l'eau au robinet du consommateur dépendent donc à la fois de l'aluminium contenu naturellement dans la ressource, de l'effet des traitements de clarification réalisés avant la mise en distribution et de l'évolution de ces teneurs dans le réseau de distribution, jusqu'au robinet. On considère classiquement, que les teneurs en aluminium mesurées au niveau d'une unité de distribution correspondent à celles de l'eau au robinet du consommateur. Il existe cependant pour certains immeubles et maisons d'habitation, des réseaux particuliers utilisant pour lutter contre la corrosion, des procédés de traitement des circuits de production et de distribution d'eau chaude par anode en aluminium. Pour les eaux ayant subi un traitement thermique pour la production d'eau chaude, la valeur en Al à ne pas dépasser n'est plus de  $200 \mu\text{g}/\text{L}$  mais de  $500 \mu\text{g}/\text{L}$  (décret AEP 2001-1220 du 20/12/01). Ces dispositifs, très utilisés en milieu hospitalier, ne concernent que la production d'eau chaude et n'ont pas d'implication sur les teneurs en aluminium relevées dans l'eau froide prélevée au robinet du consommateur.

La plupart des études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'aluminium contenu dans l'eau de distribution comme source potentielle d'exposition toxique ont choisi de caractériser l'exposition des sujets par une concentration en aluminium total dans l'eau. La concentration utilisée comme indicateur d'exposition correspond à une estimation de la concentration moyenne à laquelle a pu être soumis chacun des individus, de façon chronique, compte tenu des teneurs en aluminium dans les eaux desservant son lieu de résidence. Le plus souvent, cette concentration est censée représenter la teneur moyenne en aluminium total de l'eau du robinet consommée par chacun des individus de l'étude sur une période d'au moins 10 ans. De rares études évoquent et prennent en compte la possibilité d'un temps de latence entre la période d'exposition et la survenue de l'événement de santé étudié (Forster 1995, Martyn 1997).

Selon les études, la concentration est estimée à partir des teneurs mesurées dans l'eau du réseau (ou en sortie de station de traitement) du dernier lieu de résidence (Rondeau 2000, Morton 1976, Martyn 1989, Flaten 1990, Mc Lachlan 1996, Wettstein 1991), du lieu de naissance (Frecker 1991), du lieu de résidence où le sujet a le plus longtemps vécu dans les 10 ans précédant la survenue des symptômes (Forster 1995, Taylor 1995) ou encore en moyennant les teneurs des eaux desservant les lieux successifs de résidence (en tenant compte de la durée d'habitation dans chacun des lieux) recueillis historiquement par interrogatoire téléphonique ou postal (Mc Lachlan 1996, Martyn 1997, Gauthier 2000). Lorsque les auteurs n'ont considéré que les teneurs en aluminium des eaux desservant le dernier lieu de résidence, l'hypothèse sous-jacente était celle d'une stabilité du lieu de résidence au cours du temps de la population d'étude. Cette hypothèse n'a pas toujours toutefois été validée.

En fonction des études et de l'existence de données historiques de surveillance des paramètres de l'eau, les concentrations en aluminium retenues pour l'analyse d'un éventuel risque sanitaire ont été estimées soit à partir d'études météorologiques géographiques initiées pour l'étude (études ponctuelles Morton 1976 ; Taylor 1995) ou sur plusieurs périodes de l'année pour tenir compte des variations saisonnières

des teneurs dans les eaux (Flaten 1990, Rondeau 2000, Gauthier 2000), soit à partir de données historiques existantes recueillies auprès des services de contrôle et de surveillance des eaux (Martyn 1997, Frecker 1995, Mc Lachlan 1996, Wettsein 1991).

Quel que soit le choix adopté, se pose la question de la validité de l'indicateur pour caractériser l'exposition des sujets :

- Le recueil historique, tant concernant l'histoire résidentielle que les mesures dans les eaux, pourrait paraître a priori la solution la meilleure pour caractériser l'exposition chronique passée. Il pose cependant le problème des biais de mémoire (lieu et durée de résidence) et de la qualité des données météorologiques anciennes. De plus, il est rare de trouver des données météorologiques historiques pour l'ensemble des aires géographiques prises en compte dans une même étude.
- L'utilisation de données météorologiques récentes pour caractériser l'exposition passée pose de son côté la question de la stabilité des teneurs en aluminium dans les eaux au cours du temps. La validité de l'indicateur d'exposition et donc des relations étudiées dépend de l'existence ou non d'une telle stabilité temporelle. Les travaux épidémiologiques analysés, en dehors d'une récente étude canadienne (Gauthier 2000), ne permettent pas de répondre à cette question qui a par ailleurs été soumise au groupe d'experts "exposition à l'aluminium dans l'eau" piloté par l'Afssa. Gauthier (2000) et collaborateurs sont les seuls auteurs à avoir présenté une démarche de validation de leur indicateur d'exposition. Cette validation repose d'une part sur la vérification de la stabilité des types de traitement utilisés au cours du temps, des produits utilisés et du système de distribution dans toute la région prise comme zone d'étude (Saguenay-Lac-Saint-Jean) et d'autre part sur la vérification de la stabilité temporelle d'autres paramètres de l'eau surveillés en routine, paramètres connus comme ayant une influence sur la spéciation et les teneurs en aluminium. Ainsi, les auteurs ont pu montrer que les variations au cours du temps de facteurs influençant la spéciation de l'aluminium (pH, DOC, SO<sub>4</sub>...) étaient essentiellement dues aux variations saisonnières et que les variations annuelles restaient quant à elles stables sur les 16 dernières années. Ces observations tendent à indiquer qu'en l'absence de données historiques fiables sur les teneurs en aluminium dans l'eau, l'utilisation de données actuelles pourrait être de bons indicateurs des concentrations passées à condition qu'elles prennent en compte les variations saisonnières, et qu'il n'y ait pas eu de modifications notables dans le type d'approvisionnement en eau, les caractéristiques habituelles de l'eau et les traitements utilisés. La qualité de l'estimation dépend donc en partie de la provenance de l'eau prélevée : eau de surface ou eau souterraine. En effet, comme le rappelle Gauthier, les caractéristiques physico-chimiques des eaux souterraines seraient moins affectées par des variations saisonnières ou interannuelles et il est souvent rapporté que l'augmentation de l'acidité des sols due aux pluies acides et aux processus naturels d'acidification pourrait favoriser la dissolution de l'aluminium dans les sols et son transfert dans l'eau de surface, entraînant une augmentation des teneurs avec le temps.

En dehors de ces difficultés dans l'appréhension d'une valeur d'aluminium dans l'eau qui soit représentative de la concentration moyenne à laquelle ont pu être soumis de façon chronique les individus de l'étude, vient s'ajouter l'absence générale d'information sur les quantités d'eau consommées. En effet, aucune des études épidémiologiques réalisées, y compris celles ayant fait l'objet de recherche d'informations à l'échelon individuel, n'a vérifié que les sujets dits exposés buvaient effectivement de l'eau du robinet ou avaient été consommateurs d'eau du robinet pendant les années d'exposition considérées, et quelle était leur consommation habituelle. Ce manque d'information conduit à des erreurs de classification concernant l'exposition qui vont avoir une influence sur la mesure d'association ainsi que sur les relations dose-réponse qui pourraient être mises en évidence.

Si les erreurs de classification sur l'exposition affectent indifféremment les malades et les non malades (erreurs non différentielles), on montre aisément que la conséquence en est une sous-estimation de la force de l'association entre l'exposition et la maladie. En revanche, si l'erreur est statistiquement dépendante du fait d'être malade ou non malade (erreur différentielle), la conséquence pourra être selon les cas une diminution ou une augmentation de la valeur du risque.

Dans le cas de l'exposition à l'aluminium hydrique, l'absence d'information concernant la consommation individuelle en eau du robinet conduit à classer tous les sujets alimentés par des eaux à teneur « significative » en aluminium comme sujets « exposés », et tous ceux alimentés par des eaux à teneur « faible » en aluminium comme sujets « non exposés ». Si la caractérisation des teneurs en aluminium dans l'eau est de bonne qualité, la connaissance de la consommation hydrique des individus présente un intérêt essentiellement pour les sujets classés « exposés ». En effet, les sujets qui ont toujours eu de faibles teneurs en aluminium dans leur eau de distribution, sont par définition non exposés, le fait qu'ils aient bu ou pas de cette eau ne change rien à ce constat. En revanche, si un sujet ayant des fortes teneurs en aluminium dans son eau du robinet boit essentiellement de l'eau embouteillée, il sera classé à tort comme « exposé ». Par ailleurs, lors de l'analyse de l'existence d'une relation dose-réponse, un

sujet soumis par exemple à une eau dont la teneur en aluminium a été en moyenne de 200 µg/L sur une période de 10 ans est considéré comme deux fois plus exposé qu'un sujet soumis sur la même période à des teneurs de 100 µg/L. Or, pendant cette période, le premier sujet a pu consommer deux fois moins d'eau du robinet par jour que le deuxième, et avoir absorbé au total la même quantité d'aluminium. Ces erreurs de quantification de l'exposition rendent donc difficile la détermination de relations dose-réponse.

La conséquence la plus probable de ces erreurs de classification est la sous-estimation de la force de l'association entre aluminium hydrique et la pathologie étudiée. En effet, il est vraisemblable que les erreurs dans l'estimation des teneurs en aluminium dans l'eau soient indépendantes du statut de malade ou non malade considéré dans l'étude (ces erreurs étant liées aux qualités des outils analytiques et des données de surveillance métrologique existantes).

Concernant la consommation d'eau du robinet, la question de l'indépendance avec la pathologie peut cependant se poser et demande à être confirmée en fonction des types de maladie et de population étudiés. Par exemple, si l'on étudie les facteurs d'exposition associés à une pathologie survenant chez des sujets insuffisants rénaux (encéphalopathie par exemple), et que le groupe pris en référence est indemne d'insuffisance rénale, il n'est pas improbable que la consommation d'eau du robinet soit différente entre les deux groupes, du fait de recommandations ou prescriptions particulières en termes de restrictions hydrosodées. On montre aisément qu'une diminution de la consommation d'eau du robinet chez les sujets malades (quel que soit le niveau d'aluminium dans l'eau), non prise en compte pour le classement « exposés » « non exposés » entraîne une surestimation de la proportion de sujets exposés parmi les malades. L'erreur de classement qui concerne ici les malades, aura pour conséquence une surestimation de l'odds-ratio<sup>9</sup>.

La maladie d'Alzheimer, qui est, comme nous le verrons, la pathologie d'intérêt de la plupart des études sur l'aluminium dans l'eau n'est pas connue, en l'état des connaissances actuelles, pour être associée à des comportements particuliers en terme de consommation d'eau. Il est donc vraisemblable que les erreurs de classement réalisées du fait d'une méconnaissance des consommations individuelles soient non différentielles et conduisent à une sous-estimation de la force de l'association entre aluminium et maladie d'Alzheimer. Cependant, les facteurs étiologiques de cette maladie sont encore peu connus et des recherches sont menées notamment sur le rôle de déterminants socio-économiques mais aussi de régimes alimentaires, dans la survenue de ces pathologies dégénératives. On ne peut alors écarter la possibilité que de tels facteurs de risque soient associés à des habitudes de consommation hydrique, notamment l'utilisation préférentielle d'eau embouteillée ou d'eau du robinet, différentes de celles du reste de la population. Si l'erreur de classification touche préférentiellement les malades (c'est-à-dire si la proportion de sujets ayant réellement consommé l'eau du robinet est plus faible chez les malades que les non malades) alors l'erreur aura pour conséquence une surestimation de l'odds-ratio. En revanche, si l'erreur de classement est plus importante chez les non malades (c'est-à-dire si la proportion de sujets ayant réellement consommé de l'eau du robinet est plus forte chez les malades que chez les non malades) alors l'erreur de classement ira dans le même sens que l'erreur non différentielle, à savoir une sous estimation du risque.

Un dernier commentaire concernant l'utilisation de données métrologiques « collectives » pour caractériser l'exposition des individus : pour les études cas-témoins et celles de cohorte qui utilisent un recueil individuel de données pour définir la démence, le design de l'étude n'est pas purement « écologique ». Cependant, notamment pour les études qui ne prennent pas en compte les différents lieux de résidence des individus, la mesure d'exposition est commune à tous les individus d'une même unité de distribution, voire d'unités adjacentes lorsque les mesures ne sont pas disponibles pour toutes les unités. Cette non-indépendance des données d'aluminium pour les sujets habitant une même aire géographique (le plus souvent la même commune) donne un caractère « pseudo-écologique » aux études et est difficilement prise en compte dans les analyses en raison de l'absence de méthodes adéquates.

Le tableau suivant récapitule pour chaque étude ayant testé l'association entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer les modalités de caractérisation de l'exposition : lieux de résidence considérés, recueil de données métrologiques existantes ou campagnes métrologiques ad hoc, données rétrospectives ou actuelles, prise en compte des variations saisonnières ou pas, remarques éventuelles sur la qualité des données.

<sup>9</sup> L'odds ratio (OR) est un indice utilisé pour quantifier l'association entre un facteur de risque (exposition) et la maladie étudiée.

Il est défini par  $OR = \frac{R1 / (1-R1)}{R2 / (1-R2)}$  où R1 est la fréquence de la maladie chez les sujets exposés au facteur de risque et R2 la fréquence de la maladie chez les sujets non exposés. Lorsque la maladie est rare, l'OR est une bonne approximation du risque relatif (RR) qui correspond au rapport des fréquences de la maladie chez les exposés et les non exposés :  $RR = R1/R2$ . Un OR significativement supérieur à 1 indique un risque accru de maladie dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé.

**Tableau 5.** Caractérisation de l'exposition à l'aluminium hydrique dans les études épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer

Publication Période d'étude Pays	Type d'étude Effectifs d'étude Mesures d'exposition	Lieux de résidence considérés	Données existantes (1) ou campagne ad hoc (2)	Ancienneté de la métrologie	Prise en compte des variations saisonnnières	Remarques
<b>Wood (1988)</b> 1982-1985 GB	Exposés / non exposés Analyse transversale 227 exposés (E)/ 159 non exposés (NE) E : [Al] : 180-250 µg/L (moyennes mensuelles) NE : [Al] < 50 µg/L	District de domicile au moment de l'étude	(1)	Concomittante à l'étude (1982-1985)	Moyennes mensuelles	Doutes sur la stabilité temporelle des teneurs en aluminium. Pas « d'ancienneté » d'exposition réellement prise en compte.  - Zone « exposée » = eau traitée par aluminium depuis 1982, date de début de l'étude. Teneurs antérieures non connues.  - Zone « non exposée » = zone non traitée dont les teneurs ne dépasseraient pas 50 µg/L. Les modalités de recueil des données métrologiques ne sont pas précisées.
<b>Martyn (1989)</b> 1983-1985 1984-1986 GB	Ecologique géographique 88 districts ; 5 groupes d'exposition :  - 1 groupe de référence (« non exposé ») : Al < 10 µg/L correspondant aux districts non traités par Al  - 4 groupes de même effectif avec teneurs croissantes en Al : 20-40 µg/L ; 50-70 µg/L ; 80-110 µg/L ; > 110 µg/L	District de domicile au moment de l'étude	(1)	Données de surveillance existantes sur les 10 dernières années	Moyenne des données des 10 dernières années. Pas de précision sur la chronologie des prélèvements	- les auteurs signalent que les méthodes analytiques ont changé durant les 10 dernières années et que les techniques peuvent varier selon les laboratoires assurant l'analyse pour chaque stations de traitement.  - les moyennes de concentration varient peu entre chaque groupe : (0-10 µg/L ; 20-40 µg/L ; 50-70 µg/L ; 80-110 µg/L ; > 110 µg/L), avec des valeurs considérées comme faibles dans des publications ultérieures. La présence d'un risque accru de maladie d'Alzheimer dès que les concentrations en aluminium dans l'eau dépassent 20 µg/L conduit à s'interroger sur la validité de l'étude.

**Flaten (1990)**  
1986-1990  
Norvège

Ecologique géographique (mortalité)  
193 unités géographiques de 10 000 personnes  
3 groupes d'exposition constitués :  
- groupe de référence :  
Al < 50 µg/L  
(180 municipalités :  
1 224 558 sujets)  
- 50-200 µg/L  
(237 municipalités ;  
2 494 345 sujets)  
- > 200 µg/L  
(37 municipalités ;  
347 231 sujets)

Municipalité de domicile au moment de l'étude

(2)

Oct 82 à août 83

Oui :  
1 échantillon par saison à la sortie de toutes les stations de traitement

- Hypothèses sur la stabilité des taux au cours du temps.  
- Evaluation des performances des techniques analytiques réalisées, montrant une bonne qualité des mesures à des concentrations > 100 µg/L. Mesures peu fiables pour concentrations < 20 µg/L.  
- Estimation de la variabilité saisonnière : 20 à 40 %.

Tableau 5 (suite)

Publication Période d'étude Pays	Type d'étude Effectifs d'étude Mesures d'exposition	Lieux de résidence considérés	Données existantes (1) ou campagne ad hoc (2)	Ancienneté de la métrologie	Prise en compte des variations saisonnnières	Remarques
<b>Frecker (1991)</b> 1985-1986 New Foundland (Canada)	Transversale (mortalité) Province de New Foundland. Sujets décédés en 1986, originaires de Bonavista Bay : 24 avec diagnostic de démence ; 207 autres Al compris entre 22 et 165 µg/L selon la zone géographique	Lieu de naissance	(1)	Concomitante à l'étude : juin et oct 1986	Moyenne des deux prélèvements : juin et octobre	L'auteur considère qu'une augmentation d'incidence de la démence dans certaines régions peut être un effet de l'existence d'institutions de long séjour dans ces régions. De fait, l'exploration de facteurs environnementaux sur la base du lieu de résidence au moment du décès est difficile. Il préfère donc étudier l'existence d'un excès de démence (cluster) chez des sujets nés dans des mêmes aires géographiques. L'étude suppose que : - Les mesures d'Al réalisées en 1986 lors du décès des sujets, reflètent l'exposition des sujets dans leur enfance. Or la stabilité des taux n'a pas été vérifiée ou discutée. - L'exposition à l'Al provenant du lieu de naissance est pertinente à étudier en tant que facteur de risque de démence. Or il n'est pas discuté de durée d'exposition minimum, ni de temps de latence à prendre en compte.
<b>Wettstein (1991)</b> 1990 Suisse	Exposés/non exposés Analyse transversale 400 sujets « non exposés » habitant 1 district approvisionné en eau souterraine non traitée : Al < 10 µg/L 405 sujets « exposés » habitant 1 district approvisionné par un lac. Sulfate d'Al utilisé comme floculant. Al = 100 µg/L	Lieu de résidence au moment de l'étude (stabilité géographique d'au moins 15 ans vérifiée individuellement)	(1)	Moyenne des mesures des 7 dernières années (1982-1989)	Non précisé mais utilisation de moyennes annuelles	- Les sujets sélectionnés (82-85 ans) habitaient tous dans la zone d'étude depuis au moins 15 ans. - Teneurs en Al connues pour les 7 dernières années. Hypothèse d'une stabilité des teneurs en Al avant 1982.

<p><b>Forster (1995)</b> 1981-1989 Grande Bretagne</p>	<p>Cas-témoins 109 cas incidents 109 témoins</p>	<p>(1)</p> <p>- Lieu où le sujet a vécu le plus longtemps dans les 10 ans précédents l'apparition des symptômes - Lieu de naissance</p>	<p>Moyennes des mesures de surveillance réalisées dans les années 85-89</p>	<p>Non précisé</p>	<p>- Hypothèse de stabilité des teneurs au cours du temps. - Seuils d'exposition testés : 50 µg/L puis 100 µg/L puis 150 µg/L.</p>
<p><b>Taylor (1995)</b> 1993 Grande Bretagne</p>	<p>Cas-témoins (repris de l'étude précédente)</p>	<p>(2)</p> <p>- Lieu où le sujet a vécu le plus longtemps dans les 10 ans précédents l'apparition des symptômes</p>	<p>Ech prélevés : 23 juin- 15 juillet 1993 au domicile</p>	<p>Non</p>	<p>- Etude complémentaire de celle publiée par Forster pour étudier la relation avec la silice. - Tous les prélèvements ont des concentrations en Al &lt; 125 µg/L.</p>
<p><b>McLachlan (1996)</b> 1981-1991 Canada</p>	<p>Cas-témoins (diagnostic neuropathologique) 296 cas et 500 témoins 2 groupes de cas : lésions d'Alzheimer ; lésions d'Alzheimer + autre pathologie neuro 2 groupes de témoins : - pas de lésion neuro - autres lésions neuro valeur seuil considérée : 100 µg/L</p>	<p>(1)</p> <p>- municipalité de résidence au moment du décès - historique résidentiel dans les 10 dernières années (questionnaire téléphonique)</p>	<p>Année la plus récente (1981-1989) pour laquelle existent des données mensuelles</p>	<p>Oui. Moyenne des données sur 12 mois</p>	<p>- Plusieurs analyses réalisées selon groupes de cas et témoins considérés et lieu de résidence considéré pour la mesure d'exposition : lieu de résidence au moment du décès ou historique résidentiel dans les 10 dernières années (calcul de la moyenne des mesures annuelles pondérée par le nombre d'années de résidence) - Méthodes analytiques soumises à des contrôles de qualité. Les auteurs précisent que la surveillance existe depuis une dizaine d'années et est standardisée. On peut regretter qu'il n'y ait pas eu d'étude de stabilité des taux inter annuels pour apprécier la pertinence de l'utilisation des données de l'année la plus récente comme indicateur de l'exposition passée. - Il est précisé que les teneurs en Al de l'eau de distribution en Ontario varient de 4 à 203 µg/L. Le choix de la valeur seuil de 100 µg/L n'est pas explicite.</p>

Tableau 5 (suite)

Publication Période d'étude Pays	Type d'étude Effectifs d'étude Mesures d'exposition	Lieux de résidence considérés	Données existantes (1) ou campagne ad hoc (2)	Ancienneté de la métrologie	Prise en compte des variations saisonnnières	Remarques
<b>Martyn (1997)</b> 1986-1992 Grande-Bretagne	Cas-témoins 155 cas (repérés par scanner)/1 348 témoins (autres démences, tumeur cérébrale, autres pathologies neurologiques) Al : 4 µg/L à 481 µg/L Médiane : 43 µg/L 4 groupes d'expo : < 15 µg/L; 15-44 µg/L ; 45-109 µg/L ; > 109 µg/L	Lieux de résidence où le sujet a passé au moins 3 ans de puis l'âge de 25 ans (questionnaire postal)	(1)	Estimation de la moyenne [Al] pour chaque adresse et chaque période de résidence à partir des données de surveillance historiques lorsqu'elles existent où à partir de données plus récentes existantes après vérification de leur validité (pas de modification des traitements...)	Recueil de données correspondantes à la période d'habitation	- Prise en compte de l'évolution des circuits d'approvisionnement en eau, de l'évolution des traitements au cours du temps.  - Utilisation de données métrologiques historiques pour l'Al et la silice. Permet de tenir compte de l'évolution des teneurs en Al au cours du temps, mais suppose que les dosages réalisés dans le passé (ancienneté de 15-20 ans) sont fiables.  - Problème du biais de mémoire concernant la durée de temps passée dans chaque domicile (utilisée pour la pondération). Données incomplètes pour plus de 50 % des sujets.
<b>Gauthier (2000)</b> 1994 Saguenay-Lac-Saint Jean Canada	Cas-témoins dans cohorte 86 paires (maladie d'Alzheimer et témoin non dément) Dosages Al total, Al dissous, Al monomère, Al monomère organique Al total max : 377 µg/L 40 % des sujets exposés à plus de 100 µg/L	Lieux successifs de résidence depuis 1945 (questionnaire)	(2)	Dosages dans 54 municipalités entre 1995 et 1996 : 4 périodes	Oui. Moyenne sur 4 saisons	- Seule étude s'intéressant à la spéciation.  - Utilisation des données de 95 et 96 pour estimer l'exposition au long cours (moyenne pondérée par le nombre d'années passées dans chaque municipalité de résidence). Mais validation indirecte par vérification historique des traitements, système de distribution et étude des variations temporelles des paramètres de l'eau, mesurés en routine, influençant la spéciation de l'Al.  - Etude de concordance/histoire résidentielle.  - Ajustement des données sur le nombre d'années pour lesquelles l'information est disponible.

<p><b>Rondeau (2000)</b> 1989-1997 France (Dordogne et Gironde)</p>	<p>Cohorte (PAQUID) 3 401 sujets &gt; 65 ans 253 déments (182 MA) après 8 ans de suivi 70 communes Al : 1 µg/L à 459 µg/L médiane : 9 µg/L 63 sujets (4 communes) : Al ≥ 100 µg/L 2 635 sujets : Al &lt; 100 µg/L</p>	<p>Lieu d'habitation au moment de l'étude</p>	<p>(1) et (2)</p>	<p>Campagne métrologique en 1991 : 1<sup>ère</sup> étude de janvier à mars ; 2<sup>ème</sup> étude d'août à octobre</p> <p>Puis récupération des données de surveillance entre 1991 et 1994</p>	<p>Moyenne des concentrations obtenues en sortie de station de traitement (1991- 1994)</p> <p>Etude silice, pH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothèse à priori d'une stabilité géographique de chaque sujet dans les 10 dernières années : vérifiée : 91 % des sujets résidents dans la même commune depuis au moins 10 ans.</li> <li>- Prise en compte dans la mesure d'exposition de l'historique d'approvisionnement en eau de chaque commune : ressource, débit contribution de chaque station de traitement. Hypothèse cependant d'une stabilité des mesures au cours du temps en sortie de station de traitement.</li> <li>- Problème de la fiabilité des dosages. Mesures interlaboratoires et dosages successifs dans le temps ne montrent pas de bonnes corrélations.</li> </ul>
---	---	---	-------------------	---	--	--

### 3.2.4 Questionnaire individuel

Le questionnaire individuel est un outil fréquemment utilisé pour recueillir des informations sur l'exposition actuelle et surtout passée. Couplé à des données météorologiques objectives, il permet d'affiner la quantification de l'exposition des individus en prenant en compte des différences interindividuelles d'activité, de consommation modifiant les quantités d'aluminium reçues par l'organisme. Ce recueil d'informations évite par exemple de considérer à tort que deux individus ont le même niveau d'exposition à l'aluminium parce qu'ils sont approvisionnés par le même réseau d'eau, alors même que l'interrogatoire va pouvoir déterminer que l'un des deux consomme essentiellement de l'eau embouteillée. En pratique, comme nous l'avons vu précédemment, le questionnaire a rarement été utilisé en complément de données météorologiques écologiques pour affiner l'exposition à l'échelon individuel (mise à part la recherche d'un historique résidentiel) et il peut être reproché dans les études cas-témoins sur la maladie d'Alzheimer et dans les études de cohorte passant par une caractérisation individuelle de la maladie de ne pas avoir tenu compte des habitudes de consommation en eau du robinet des individus pour quantifier leur exposition à l'aluminium d'origine hydrique.

En revanche, le questionnaire a été l'outil de choix pour les quelques études de type cas-témoins qui se sont intéressées à l'exposition à l'aluminium via l'alimentation, les anti-acides ou encore les antiperspirants.

La plupart de ces études utilisant un recueil par questionnaire étaient des études visant à explorer de multiples facteurs de risque de la démence ou plus spécifiquement de la maladie d'Alzheimer. Le recueil rétrospectif des expositions par questionnaire présente un certain nombre de difficultés et engendre classiquement des erreurs dans la mesure d'exposition bien connues des épidémiologistes : erreurs différentielles du fait de la connaissance préalable de la maladie qui influe sur la façon de poser des questions (rôle de l'enquêteur) ou d'y répondre (rôle de l'enquêté) ; erreurs liées aux difficultés de se souvenir d'événements anciens et à l'énergie déployée pour retrouver l'information (biais de mémoire) ; aux difficultés de répondre nominativement ou devant un enquêteur à des questions « sensibles », etc. Ces biais dits d'information, peuvent être en partie prévenus par un choix adapté de la méthode d'enquête (téléphone, postale, auto-questionnaire ou face à face), la formation des enquêteurs et la standardisation des questions.

En dehors de ces difficultés communes aux études épidémiologiques de type cas-témoins, le recueil par interrogatoire des expositions passées de sujets dont les fonctions cognitives sont atteintes complexifie les choses. Ainsi, pour explorer les facteurs de risque de démence, la participation directe du « cas » n'est pas envisageable. Il est alors demandé à une tierce personne, un référent, de répondre à la place du « cas » aux questions posées. Afin de rendre le plus comparable possible le recueil de l'information chez les cas et témoins et limiter les erreurs différentielles, il est habituel de procéder de façon similaire pour les « témoins ». Ainsi, même si les témoins, par définition indemne de démence, sont totalement aptes à répondre aux questions qui les concernent, on préférera recueillir l'information auprès d'un de leur proche, utilisé comme référent.

Il n'est généralement pas possible de valider l'information recueillie auprès du référent du « cas » et estimer l'erreur qui découle de l'utilisation de cette tierce personne pour appréhender l'exposition des sujets. En revanche, la fiabilité du recueil d'information auprès des référents des sujets pris comme « témoins » peut être analysée en étudiant la concordance (coefficient kappa) entre les réponses apportées par ces référents et celles apportées par les témoins interrogés directement. Le coefficient Kappa, qui mesure cette concordance, est compris entre : -1 (désaccord absolu entre les réponses) et 1 (accord absolu). Il est admis que lorsque kappa est supérieur à 0,75, la concordance est satisfaisante. Pour tenter de limiter les erreurs dans le recueil d'information, le lien de parenté qui unit le sujet et son référent est un critère important. Aussi, la nature de ce lien de parenté est généralement définie avec soin et certains auteurs sont vigilants à ce que le même lien de parenté entre sujet et référent existe au sein de chaque paire cas-témoin. Nous verrons lorsque nous détaillerons les études épidémiologiques qui ont utilisé ces méthodes, que sur les données d'exposition à l'aluminium utilisées jusqu'ici (consommation d'anti-acides, utilisation d'antiperspirants), la concordance des réponses était malgré tout rarement satisfaisante, même lorsque le choix des référents avait 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 spécifié de calcul de kappa.

Le biais qui découle de ces erreurs de mesure n'est pas formellement mesuré. Le coefficient Kappa permet de mettre en évidence qu'il existe des erreurs de mesure, mais sans appréhender l'existence d'erreurs systématiques à type de sous ou surestimation de l'exposition. L'hypothèse généralement faite est que les erreurs ne sont pas différentielles et ont essentiellement pour conséquence de diminuer la puissance de l'étude. Une étude récente (Debanne 2001) conforte cette hypothèse en montrant l'absence de sur ou sous estimation systématique de l'exposition du fait d'être le référent d'un « non

malade » lors de l'interrogatoire de 49 personnes sur différents facteurs de risque de démence. Les auteurs signalent cependant que cette absence d'erreur systématique n'implique pas qu'il en soit de même avec les réponses apportées par les référents des « cas », et qu'en tout état de cause, s'il existe un biais de réponse dans le recueil d'information concernant les « cas », celui-ci ne sera pas réduit par le choix d'interroger des référents pour les témoins.

La publication de Debanne présente l'intérêt, outre cette discussion méthodologique, de montrer que parmi différents facteurs explorés (tabagisme, niveau d'éducation, loisirs, historique professionnel...), le recueil, à partir de référents, d'information concernant les durées de résidence a été particulièrement peu reproductible. Cette observation fait considérer avec prudence la validité d'un indicateur d'exposition à l'aluminium hydrique, basé sur une reconstitution historique du nombre d'années passé dans différentes localités.

**En conclusion**, l'appréhension de l'exposition à l'aide d'un questionnaire individuel permet en théorie de compléter des données environnementales « écologiques » (recueil d'un budget espace-temps nécessaire à la quantification individuelle de l'exposition), d'explorer qualitativement la présence d'une exposition antérieure (consommation de produits de santé, utilisation de cosmétiques à base d'aluminium, utilisation d'ustensiles de cuisine en aluminium...), de quantifier cette exposition en interrogeant sur les durées de consommation et les quantités consommées lorsque les teneurs en aluminium des produits sont par ailleurs connus. En pratique, les études qui ont envisagé l'exposition à l'aluminium comme facteur de risque sanitaire potentiel et ont apprécié cette exposition à l'aide d'un questionnaire s'avèrent peu informatives dans une perspective d'évaluation quantitative des risques. Il s'agit essentiellement d'études cas-témoins visant à rechercher des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, la qualité de l'information recueillie auprès de « référents » est mise en doute par l'obtention de résultats peu satisfaisants lors d'analyses de concordance. Par ailleurs, la méconnaissance d'une part des mécanismes concourant à la toxicité de l'aluminium (toxique cumulatif ou pas) et d'autre part des mécanismes concourant à la survenue de la maladie d'Alzheimer (effet déterministe ou probabiliste, période d'exposition particulière à prendre en compte...) sont autant d'entraves à la définition d'un indicateur d'exposition pertinent dans ces études épidémiologiques.

## 3.2.5 Techniques de dosage de l'aluminium dans les milieux biologiques et environnementaux

### 3.2.5.1. Introduction

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...).

### 3.2.5.2. Techniques d'analyse de l'aluminium total

Plusieurs méthodes analytiques ont été utilisées pour doser l'aluminium dans différents milieux. Pour les milieux biologiques (plasma, urine, fragment de tissu nerveux) et l'environnement (air, eau) les techniques utilisées font appel à :

- la spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme, (GF- AAS) c'est-à-dire en utilisant un four en graphite pour réaliser les étapes de déshydratation, de minéralisation, d'atomisation et de pyrolyse. Cette dernière étape sert à nettoyer le four afin d'éviter les risques de contamination interspécimens.

L'atomisation s'effectue à une température comprise entre 2 100 à 2 600 °C, selon la technique choisie ; elle a pour rôle de porter l'élément à doser (l'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 µg/L dans les liquides biologiques et 0,005 à 0,5 µg/g de poids sec dans les tissus ;

- la spectrométrie d'émission atomique par plasma à couplage inductif (ICP-AES), est une méthode dont le principe repose sur la mesure de la lumière émise par les atomes excités qui émettent une radiation en revenant à l'état fondamental. Le plasma, obtenu par ionisation d'un gaz rare, atteint une température de 4 à 5 000 °C, permettant l'excitation de certains éléments métalliques comme l'aluminium. Les limites de détection sont de 5 µg/m<sup>3</sup> d'air et 3 µg/L d'eau.

En outre, il est possible de coupler à l'ICP un spectromètre de masse (SM) qui va fragmenter et séparer les composés de la radiation émise en fonction de leur masse. Cette technique permet de mettre en évidence plusieurs éléments à partir de la même prise d'essai et éventuellement de séparer les différents isotopes (ICP-MS). Ceci permet d'accroître encore la sélectivité et la détection limite.

Les principales sources d'erreur sont les contaminations par l'aluminium soit au moment du prélèvement, lors de la préparation de l'échantillon, par la vaisselle utilisée ou par les réactifs.

- la microsonde laser couplée à la spectrométrie de masse (Laser Microprobe Mass spectrometry : LMMS) ou (Laser Microprobe Mass Analyser : LAMMA) emploie un faisceau pulsé de photons permettant d'évaporer 1 pg d'échantillon sur une toute petite région, ce qui permet de travailler directement à partir de la cellule, le système laser permettant une résolution voisine de 1µm pour la prise d'échantillon et la limite de détection est ≤ 1 µg/g pour plusieurs éléments y compris l'aluminium.

- l'activation neutronique (INAA) dont le principe consiste à activer l'échantillon par des neutrons puis à mesurer au spectromètre la radiation α. Cette méthode est certainement la moins 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 <sup>31</sup>P et <sup>28</sup>Al émettent des radiations α. Dans le cerveau, 30 à 50 % de l'activité α imputée à l'<sup>28</sup>Al peut en réalité être due au phosphore qui est abondant dans cet organe.

Les techniques ICP-AES et SAA-ET décrites ci dessus sont les seules couramment employées en analyse de routine.

### 3.2.5.3 Spéciation de l'aluminium

L'étude de la spéciation de l'aluminium, c'est-à-dire des espèces chimiques 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.

**En conclusion**, on peut rappeler qu'au cours de ces dernières décennies, 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.

# 4. Effets sanitaires de l'aluminium

## 4.1 Historique

C'est en 1921 que des signes de toxicité liés à l'aluminium chez l'homme sont décrits pour la première fois dans la littérature : un métallurgiste qui trempait des pièces métalliques chauffées au rouge dans un bain d'acide nitrique en utilisant un support en aluminium développe une encéphalopathie (Spofforth 1921). Plusieurs cas d'encéphalopathie dite « à l'aluminium » seront par la suite rapportés chez des professionnels de l'industrie de l'aluminium, exposés par voie respiratoire. Quelques années plus tard, les premières publications concernant les effets toxiques de l'aluminium chez les sujets insuffisants rénaux en dialyse voient le jour : fractures osseuses par ostéomalacie (Kerr, 1969), encéphalopathie du dialysé (Alfrey 1972), anémie microcytaire (Short, 1980). A l'origine de ce tableau clinique : l'apport en aluminium des eaux de dialyse, auquel vient s'adjoindre la part absorbée des gels d'alumine prescrits chez les patients urémiques pour contrôler l'hyperphosphorémie et prévenir ou traiter la calcification des tissus mous. Par ailleurs, certaines observations toxicologiques et physiologiques effectuées chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer mettent en évidence une corrélation anatomique entre les régions du cortex cérébral à forte teneur en aluminium et la présence de dégénérescences neurofibrillaires suggérant que l'aluminium puisse être associé au mécanisme dégénératif conduisant à la maladie d'Alzheimer (Crapper, 1976). Dans la recherche des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, l'exposition à l'aluminium est devenu une piste à explorer.

En toxicologie et dans une démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires, il est classique de distinguer les effets qui surviennent après une exposition brève et généralement intense (toxicité aiguë), des effets survenant après une exposition prolongée de plus faible intensité (toxicité chronique). Ces effets peuvent survenir avec un délai plus ou moins long après le début de l'exposition et être transitoires ou persistants et conduire à une maladie chronique.

Les études épidémiologiques publiées, comme nous l'avons vu dans le chapitre 3.2, se sont intéressées quasi exclusivement à des expositions prolongées à l'aluminium, dont les effets relèvent alors de mécanismes de toxicité chronique. Chez l'homme, peu de données existent sur des 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.

### ◆ Toxicité aiguë et subaiguë

- Mortalité par ingestion d'aluminium : il n'y a pas eu chez l'homme de décès attribués à de fortes quantités d'aluminium ingéré. Les seuls cas rapportés 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.
- Morbidité par ingestion d'aluminium : de façon plus générale, on ne retrouve pas de description d'effets nocifs chez l'homme imputables à l'ingestion aiguë de fortes quantités d'aluminium. Le rôle de l'aluminium dans la survenue de divers troubles de santé a cependant été évoqué lorsqu'en 1988, 20 tonnes de sulfate d'aluminium ont été accidentellement déversées dans un réseau d'eau desservant une population de 20 000 personnes résidant en Cornouailles (Camelford). Dans les jours suivant l'accident, des plaintes ont émergé parmi les personnes exposées à type d'éruption cutanée et de troubles gastro-intestinaux. Deux individus ont également souffert d'ulcération des lèvres et de la bouche. Dans les semaines et mois suivants, d'autres types de troubles ont été rapportés : douleurs musculaires, fatigue, troubles de la concentration et de la mémoire (Clayton 1989, McMillan 1993). Les données publiées suite à cet accident ne permettent pas d'évaluer l'imputabilité causale de l'aluminium sur les effets décrits. Cet événement qui reste un exemple unique d'exposition intense par l'eau (concentrations estimées à plus de 620 mg/L alors que la réglementation prévoit que cette concentration ne dépasse pas 0,2 mg/L) sera repris dans le chapitre sur les effets neurologiques liés à l'eau.
- Contact avec des produits ou dispositifs médicaux, cosmétiques : quelques publications relèvent un certain nombre d'événements de santé survenus après une exposition de courte durée à certains produits ou dispositifs médicaux et à des cosmétiques contenant de l'aluminium. Ces publications de

nature essentiellement cliniques n'ont pas été analysées de façon approfondie dans le cadre de ce rapport axé sur les études épidémiologiques. Les effets décrits sont néanmoins intégrés au rapport global élaboré par les trois agences :

- **Effets neurologiques** : des cas de neurotoxicité aiguë à type d'encéphalopathie ont été décrits après des irrigations intravésicales de fortes quantités d'aluminium (solutions d'alun de potassium) utilisées pour traiter des hématuries sévères (Kavoussi 1986, Seear 1990, Moreno 1991, Murphy 1992, Shosker 1992, Perazella 1993, Sing 1993, Kanwar 1996, Phelps 1999, Nakamura 2000). Cependant, 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. Par ailleurs, plusieurs cas d'encéphalopathie imputable à l'aluminium ont été rapportés après utilisation de ciments chirurgicaux contenant de l'aluminium lors de reconstructions osseuses mettant le biomatériau en contact direct avec le liquide céphalo-rachidien (Renard 1994, Hantson 1994). Ils 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 (Hoang-Xuan 1996).
- **Effets immuno-allergiques** : plusieurs publications décrivent des cas d'allergie ou d'hypersensibilité faisant suite à des vaccinations ou des désensibilisations 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 cutanés à type de granulome persistant au point d'injection. De nombreux cas ont été décrits avec des vaccins adsorbés sur hydroxyde ou oxyde d'aluminium (vaccins antitétaniques, antidiphtériques, antidiphtérique-tétaniques et/ou anti-poliomyéitiques, anti-hépatite B ou aux solutions de désensibilisation allergénique). La réaction se manifeste rapidement après l'injection par un érythème et une induration puis apparaît plus tardivement un nodule sensible à la palpation. Dans la plupart des cas, ce nodule disparaît spontanément après quelques semaines. Il peut cependant persister plusieurs mois ou années (3 à 4 % des cas d'après Lopez 1993) et nécessiter dans les cas les plus sévères 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. L'aluminium semble impliqué par un phénomène d'hypersensibilité retardée dans les nodules persistants. En revanche, son rôle n'a pas été mis en évidence dans les nodules transitoires (absence de réaction positive aux patchs tests réalisés chez les patients atteints). Hemmer (Hemmer 1996) a testé la réactivité (hyperréactivité cutanée) de 1 922 patients à différents sels d'aluminium utilisés comme adjuvants dans les vaccins (aluminium acétate, phosphate, chlorure, hydroxyde, potassium aluminium sulfate). Une réaction positive modérée n'a été mise en évidence que chez 4 patients (0,21 %) faisant conclure l'auteur à la rareté de la sensibilisation à l'aluminium par contact cutané.

Par ailleurs, le rôle de ces sels d'aluminium, utilisés dans ces vaccins (environ 40 % des vaccins en France), a été évoqué dans le développement d'une affection de découverte récente, la myofasciite à macrophages (MFM), caractérisée par la présence d'une lésion musculaire 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. Ceci a été confirmé par des expériences menées chez le rat montrant que l'injection intramusculaire d'un vaccin contre l'hépatite B contenant de l'hydroxyde d'aluminium induit des lésions au site d'injection, similaires à celles de la MFM.

Des résultats préliminaires montrent que les principaux symptômes dont se plaignent les patients porteurs de cette lésion histologique sont la présence d'arthromyalgies diffuses invalidantes associées à un syndrome de fatigue chronique. Cependant, à ce jour, il n'est pas possible de répondre à la question du lien entre la présence de la lésion histologique et l'apparition de ces pathologies.

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 physiopathologique.

Plus d'une centaine de patients présentant les critères histologiques de myofasciite à macrophage ont été identifiés jusqu'à présent dans quelques centres d'anatomo-pathologie en France. Des travaux réalisés par le Groupe de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) et l'InVS (InVS et GERMMAD 2001) avaient confirmé la fréquence élevée des antécédents de vaccination chez les 53 patients qui ont pu être interrogés : 87 % des patients interrogés avaient reçu au moins une dose de vaccin aluminique dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes. Ces observations confirment l'origine vaccinale de l'aluminium retrouvé dans les inclusions macrophagiques. Cependant, en l'absence de groupe témoin dans cette étude exploratoire, la question de l'association entre présence de la lésion et syndrome clinique n'avait pu être abordée.

La question de l'implication de l'aluminium dans la myofasciite à macrophages a été examinée au sein du Comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui a conclu à un lien de causalité probable entre l'administration d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la lésion histologique caractérisant la myofasciite à macrophages (OMS 1999). Cependant, le Comité a considéré que les données disponibles ne permettaient pas de conclure sur l'existence d'une association entre la lésion histologique et une entité clinique spécifique. Il a donc conclu sur la nécessité de réaliser des études complémentaires pour évaluer les hypothèses générées par les données préliminaires.

L'Afssaps a désormais pris en charge cette problématique dans le cadre de la pharmacovigilance, collecte la notification des nouveaux patients et coordonne les études. Ainsi, une étude épidémiologique est en cours de réalisation. Elle a comme objectif d'établir ou de confirmer l'existence des associations suivantes :

- ✓ celle de la lésion histologique caractéristique de la MFM et la présence d'un syndrome clinique spécifique ;
- ✓ celle de la lésion histologique caractéristique de la MFM et des antécédents vaccinaux avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique ;
- ✓ celle de la présence d'un syndrome clinique spécifique et des antécédents vaccinaux avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique.

#### ◆ Toxicité chronique

La toxicité liée à une exposition chronique ou subchronique à l'aluminium est celle qui est le plus couramment décrite et qui a fait l'objet des explorations épidémiologiques développées dans ce rapport. Elle a été rapportée essentiellement dans les populations professionnelles et chez les patients hémodialysés. Les effets sanitaires étudiés à l'aide d'outils épidémiologiques concernent essentiellement le système nerveux central, le système osseux, le système broncho-pulmonaire. Des effets cancérogènes ont également été explorés en milieu professionnel. En population générale, les études épidémiologiques se sont essentiellement intéressées au lien potentiel entre une exposition chronique à l'aluminium et la survenue de pathologies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer.

Nous avons fait le choix de présenter l'apport de ces études épidémiologiques dans la connaissance des effets sanitaires de l'aluminium par type d'effet puis pour chaque type d'effet d'examiner les résultats observés dans les différentes populations (professionnels, insuffisants rénaux, population générale...). En effet, la finalité des travaux coordonnés par les trois agences Afssa, InVS et Afssaps était de caractériser les risques pour la population générale et l'évaluation quantitative des risques sanitaires est habituellement menée pour un type d'effet identifié (danger) et une voie d'exposition donnée. Il nous a paru donc plus pertinent d'analyser pour un même type d'effet, et dans un premier temps pour un même organe cible, l'ensemble des connaissances épidémiologiques disponibles, et confronter les résultats obtenus dans différentes populations.

Compte tenu des principaux effets décrits chez l'homme et de l'interrogation majeure vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer à l'origine de ce travail, le premier chapitre (4.2) est consacré aux effets de l'aluminium sur le système nerveux central, avec un rappel préalable des principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques de la maladie d'Alzheimer.

Les chapitres suivants décrivent beaucoup plus succinctement les autres effets potentiels étudiés à travers les publications épidémiologiques, à savoir les effets sur le système osseux (4.3), le système hématopoïétique (4.4), l'appareil respiratoire (4.5). Les effets carcinogènes potentiels, pouvant intéresser différents organes, seront traités en dernier (4.6).

## 4.2 Système nerveux central

### 4.2.1. Introduction

Malgré le faible passage de la barrière hémato-encéphalique, la neurotoxicité de l'aluminium est nette, en particulier chez les personnes hémodialysées. Les études qui se sont intéressées à la neurotoxicité de l'aluminium ont été menées essentiellement dans trois types de population : les sujets insuffisants rénaux traités par dialyse, les professionnels de l'industrie de l'aluminium et enfin en population générale. De rares études ont été menées spécifiquement auprès de sujets médicalisés autres que les dialysés : consommateurs d'antiacides ou topiques intestinaux susceptibles de contenir de l'aluminium, patients en alimentation parentérale.

La dialyse, mise en œuvre chez les patients en insuffisance rénale, constitue une situation expérimentale d'exposition à l'aluminium qui a conduit à décrire au début des années 70 un syndrome neurologique dose et durée-dépendant appelé « encéphalopathie des dialysés ». Les études portant sur le risque neurotoxique consécutif aux expositions professionnelles à l'aluminium concernent en général des sujets fortement exposés par voie respiratoire et indiquent la présence de troubles cognitifs. Quant à la population générale, dès les années 70-80, le rôle potentiel de l'aluminium dans la survenue de maladies dégénératives du système nerveux central a été évoqué avec la mise en évidence d'aluminosilicates dans des amas neurofibrillaires et les noyaux de plaques séniles chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Le rôle de l'aluminium a également été suspecté dans la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson ainsi qu'au niveau neurodéveloppemental.

### 4.2.2. Rappel sur les démences et la maladie d'Alzheimer

#### 4.2.2.1. Données épidémiologiques

Les démences sont l'une des causes majeures de la perte d'autonomie et de l'entrée en institution des personnes âgées. Être dément, c'est selon une des classifications les plus utilisées (le DSM<sub>IV</sub>= Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th edition) présenter une altération importante des fonctions cognitives entraînant une perte d'autonomie dans les activités de la vie de tous les jours. La survenue d'une démence n'est pas, en règle générale, un phénomène brutal. C'est le stade ultime d'une détérioration cognitive dont la vitesse varie considérablement d'un individu à l'autre. Avec une prévalence d'environ 5 %, on peut estimer qu'il y a en France, en 2000, 350 000 à 400 000 personnes démentes (Berr 1998). La prévalence des démences augmente avec l'âge, passant de moins de 3 % entre 65 et 69 ans à plus de 30 % après 90 ans. Le vieillissement de la population laisse présager une augmentation de ces chiffres et ce d'autant plus qu'il est lié à une augmentation de l'espérance de vie.

La maladie d'Alzheimer (MA), démence dégénérative, représente environ 70 % des démences chez le sujet âgé, les démences d'origine vasculaire représentant la majorité des autres cas (Fratiglioni, 2000a). La prévalence de la maladie d'Alzheimer passe de 1 % entre 65 et 69 ans à plus de 15 % au-delà des 85 ans.

Les études conduites depuis une dizaine d'années ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque ou de protection dont la relation avec la survenue d'une maladie d'Alzheimer ou d'une détérioration cognitive, a été complètement ou partiellement établie (Fratiglioni 1996, Launer 1999). L'âge est ainsi le premier facteur de risque de démence et de MA, l'incidence de la maladie augmente de manière exponentielle avec l'âge. Le polymorphisme du gène de l'apolipoprotéine E est un élément important dans cette pathologie : la présence de l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E augmente fortement le risque de maladie d'Alzheimer (de 4 à 8 fois selon les études) et, plus généralement, dans les troubles cognitifs. A ces deux facteurs, on doit ajouter le niveau d'études qui est associé au risque de démence, les sujets avec un bas niveau d'études ont un risque de démence plus important (Letenneur 2000). Actuellement, la place des facteurs de risque de pathologies vasculaires est de plus en plus mise en avant dans les démences, que l'on parle de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire (Guo 1997). De nombreux autres facteurs de risque ont été évoqués comme le tabac, l'alcool, les traumatismes crâniens ou l'aluminium qui fait l'objet de ce rapport.

#### 4.2.2.2. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA)

Les critères diagnostiques ont évolué dans les vingt dernières années et n'ont pas toujours été appliqués strictement dans les enquêtes épidémiologiques les plus anciennes ou pour l'établissement de statistiques sanitaires (certificats de décès).

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer, effectué du vivant de la personne, exige généralement tout un ensemble d'examens : un examen neurologique rigoureux réalisé par un spécialiste des maladies dégénératives, des questionnaires standardisés (DSM III-R (*American Psychiatric Association 1987*), DSM IV (*American Psychiatric Association 1994*), NINDCS-ADRDA (*Mc Khann et al. 1984*)), différentes échelles ou tests (MMSE, Hatchinski, Reisberg, etc.), un examen neuropsychologique complet, des examens neurophysiologiques précis (potentiels évoqués corticaux, P300, EEG quantifié) et enfin des examens neuroradiologiques (IRM, SPECT, etc.).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun test ni aucun examen simple permettant de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic de maladie probable sera prononcé en présence d'une démence, c'est à dire des pertes de la mémoire associées à un trouble d'au moins une autre fonction cognitive (c'est-à-dire une perte du langage (aphasie), de la stratégie des mouvements (apraxie) ou de la reconnaissance visuelle (agnosie)) et lorsque les autres pathologies possibles<sup>10</sup> auront été éliminées.

Toutefois, le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer repose sur le diagnostic clinique couplé aux données de l'examen anatomique du cerveau et ne peut donc être réalisé qu'après le décès du sujet.

L'étude des lésions anatomo-pathologiques du cerveau a contribué à une meilleure analyse des différentes formes de démences et une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie.

L'examen neuropathologique de la maladie d'Alzheimer est à la fois macro et microscopique. L'examen macroscopique permet de détecter une atrophie cérébrale et une dilatation des ventricules manifestées par une perte du poids et du volume du cerveau généralement proportionnelle à la gravité de la démence. Cette atrophie cérébrale touche essentiellement le cortex entorhinal, le complexe amygdalo-hippocampique et le pôle temporal ainsi que les aires corticales associatives et le cortex primaire. Cette dégénérescence, est la conséquence 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).

La présence de plaque sénile et de dégénérescence neurofibrillaire sans être spécifique, est nécessaire au diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer. En effet, s'il n'y a pas de maladie d'Alzheimer sans plaque sénile et dégénérescence neurofibrillaire associées, ces lésions peuvent être observées en dehors de la maladie d'Alzheimer dans d'autres affections neurodégénératives et même chez le sujet âgé apparemment normal. Certains auteurs considèrent que ces lésions peuvent constituer des manifestations précliniques de la maladie d'Alzheimer. Une étude américaine récente (*Sandberg et al. 2001*) réalisée sur 138 cerveaux de sujets décédés de mort violente (accidents, homicides, suicides) et non connus pour avoir une maladie d'Alzheimer a révélé la présence de plaques séniles chez 23 % des sujets (22,5 % des femmes et 26,4 % des hommes) et la présence de dégénérescence neurofibrillaire chez 60 % (60 % des femmes et 59,1 % des hommes). Les sujets décédés étaient âgés de 40 à 79 ans. La prévalence des lésions augmentait avec l'âge :

	40-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	75 ans et plus
- plaques séniles	7,1 %	17,0 %	32,4 %	70,0 %
- dégénérescence neurofibrillaire	21,4 %	78,7 %	70,3 %	84,2 %

Les auteurs concluent que ces lésions, dont la prévalence est fortement corrélée avec l'âge mais pas avec le sexe, apparaissent essentiellement dans la cinquième décennie, et deviennent fréquentes après 60 ans. Ces lésions précèderaient de 10 à 20 ans l'âge actuel de diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer.

#### a) La plaque sénile

La plaque sénile est une lésion sphérique extracellulaire d'un diamètre de 30 à 300 microns. Elle est constituée classiquement d'un centre (ou « cœur ») où s'est accumulée une substance insoluble **la protéine  $\beta$ -amyloïde** et d'une couronne neuritique (prolongements nerveux dégénérés) périphérique, parfois constituée de **protéine « tau »** (tubuled associated unit), associée à des cellules gliales (astrocytes et cellules microgliales). L'aspect des plaques peut différer. Certaines n'ont pas de

<sup>10</sup> Les diagnostics différentiels à éliminer avant de conclure à une maladie d'Alzheimer sont les *autres pathologies neurologiques* (maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, hydrocéphalie à pression normale...), *générales* (hypothyroïdie, hypercalcémie, neurosyphilis, carence en vitamine B12, en folates...), *une prise médicamenteuse* (anxiolytique, hypnotique, neuroleptique, antidépresseur sédatif, anticholinergiques), des troubles affectifs (*dépression, schizophrénie...*).

prolongements neuritiques réalisant une plaque purement amyloïde, chez d'autres à l'inverse le cœur amyloïde est absent (plaque primitive).

La protéine  $\beta$ -amyloïde (ou  $\beta$ -A4, ou protéine A- $\beta$ ) dérive d'une molécule précurseur beaucoup plus grosse : l'Amyloid Precursor Protein (APP).

Les plaques séniles sont principalement retrouvées dans le cortex cérébral ; elles sont marquées par des anticorps A- $\beta$ .

#### b) La dégénérescence neurofibrillaire

La cellule nerveuse ou neurone comprend un corps cellulaire d'où sont issus deux types de prolongements : les dendrites qui reçoivent l'information et l'axone qui la véhicule vers d'autres cellules. Dans la maladie d'Alzheimer le corps cellulaire se charge d'écheveaux de filaments anormaux d'un diamètre de 10 nm environ : les « fibrilles ». Ce matériel porte le nom de dégénérescence neurofibrillaire (« neurofibrillary tangle » dans la littérature anglo-saxonne). La microscopie électronique a montré qu'il s'agit de paires hélicoïdales de filaments appariés (PHF, paired helical filaments). L'analyse immunohistochimique de la dégénérescence neurofibrillaire a permis de caractériser une protéine essentielle : **la protéine « tau » ( $\tau$ )**. Cette protéine joue un rôle physiologique dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules qui constituent le squelette neuronal et interviennent dans le flux axonal. Dans la maladie d'Alzheimer une hyperphosphorylation de ces protéines les rend inaptes à stabiliser les microtubules ce qui aboutit à la formation de paires hélicoïdales de filaments. Les dégénérescences neurofibrillaires sont marquées par les anticorps  $\tau$  PHF.

#### c) Localisation des lésions

La répartition de ces lésions et leur progression dans le cerveau n'est pas le fait du hasard. Les lésions Ab+ et les lésions tau+ DNF ont des topographies différentes.

Les lésions Ab+ qui caractérisent les plaques séniles n'ont pas de topographie sélective. Elles sont retrouvées dans de nombreuses aires corticales, quel que soit le type de cortex, même à des stades précoces de la maladie.

Les lésions « tau+ » sont présentes dans les dégénérescences neurofibrillaires, dans les prolongements dilatés de la couronne neuritique de la plaque sénile et dans des dendrites ou des axones du cortex dans lesquels des filaments hélicoïdaux (PHF) se sont accumulés leur donnant l'aspect de « fibres tortueuses » (neuropil threads dans la littérature anglo-saxonne).

La pathologie neurofibrillaire a une topographie très sélective et une progression stéréotypée qui intéresse successivement les régions suivantes :

- le cortex perirhinal (jonction entre la région hippocampique et le cortex temporal) ;
- le cortex entorhinal (face interne du lobe temporal) ;
- la région hippocampique, l'amygdale et le noyau basal de Meynert ;
- le pôle temporal, la région temporale inférieure, la région temporale moyenne ;
- les aires du cortex associatif (langage, mouvements volontaires, reconnaissance des formes) ;
- de nombreux noyaux sous-corticaux (noyaux du raphé, locus cœruleus) ;
- les aires corticales primaires qui reçoivent les influx sensoriels par exemple visuels et auditifs.

La régularité de cette progression peut servir à évaluer la gravité des lésions en 6 stades numérotés de I à VI (Braak et Braak). Ainsi la maladie est débutante lorsque les dégénérescences neurofibrillaires ne touchent que l'hippocampe et très évoluée lorsqu'elles atteignent les aires corticales primaires. Toutefois la raison de cette progression demeure encore inconnue.

### 4.2.3. Effets neurologiques chez les patients dialysés

#### 4.2.3.1. Généralités

La dialyse chez les personnes en insuffisance rénale terminale réalise une situation quasi expérimentale d'exposition à l'aluminium. Les apports en aluminium sont essentiellement liés à la présence d'aluminium dans l'eau utilisée pour la préparation du dialysat (à savoir l'eau du réseau de distribution, qui doit être traitée, le plus souvent par osmose inverse, pour devenir l'eau utilisée pour diluer les solutions concentrées pour hémodialyse) et à l'aluminium contenu dans la poudre de bicarbonate. Une partie beaucoup plus faible est apportée par les concentrés acides eux-mêmes. De façon moins systématique,

la prise d'hydroxyde d'aluminium ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) prescrit par voie orale pour fixer les phosphates et éviter une hyperphosphorémie réactionnelle<sup>11</sup> contribue à l'apport global en aluminium.

Actuellement, la seule réglementation en matière d'apport en aluminium par les techniques d'épuration extra-rénale est celle de la pharmacopée européenne. La norme 1167 de la pharmacopée européenne (01/2002) prévoit une teneur en aluminium  $\leq$  à 10  $\mu\text{g}/\text{L}$  dans l'eau pour dilution des solutions concentrées pour l'hémodialyse et  $<$  à 100  $\mu\text{g}/\text{L}$  dans les concentrés acides. Cette valeur limite de 10  $\mu\text{g}/\text{L}$  a été instaurée en 1992, date de la deuxième édition de la pharmacopée européenne. Il n'existe pas de réglementation concernant l'aluminium dans la poudre de bicarbonate.

Une première estimation des apports réalisée dans le cadre des travaux du groupe « exposition » à partir des analyses effectuées sur un site de traitement par dialyse montre les résultats suivants :

- Un sujet en dialyse reçoit à l'heure actuelle 150 litres de dialysat par séance, soit 450 litres par semaine. La composition du dialysat est fixe et est la suivante : pour 35 litres de dialysat, il y a 32,775 litres d'eau osmosée ; 1,225 litres de bicarbonate solubilisé et 1 litre d'acide concentré. En considérant les niveaux guides en aluminium pour le concentré et l'eau osmosée et en considérant un apport d'aluminium par les bicarbonates de 0,1 mg/L, la dose d'aluminium arrivant dans le flux sanguin serait de 7 mg par semaine.
- Par ailleurs, lors d'utilisation par voie orale de sels d'aluminium pour chélater le phosphore, la quantité d'aluminium consommée par semaine est de l'ordre de 2 à 5 grammes. Cependant, à l'heure actuelle, il semblerait que les sels d'aluminium soient de moins en moins prescrits dans les centres de dialyse en France, au profit de la vitamine D hydroxylée, du calcium en dose forte au niveau intestinal et du Renagel (chlorhydrate de sevelamer, nouveau chélateur sans aluminium ni calcium).

En France, selon des données de Landais *et al.* (Landais *et al.* 1998), 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 (hémodialyse) et 1/3 hors centre (hémodialyse ou dialyse péritonéale). L'âge moyen des patients est de 59 ans mais on constate que les nouveaux insuffisants rénaux sont de plus en plus âgés.

Les effets neurologiques explorés dans les études publiées décrites ci-dessous sont : l'encéphalopathie (4.2.3.2.), des perturbations des fonctions psychomotrices (4.2.3.3.), des perturbations ou lésions évocatrices de la maladie d'Alzheimer (4.2.3.4.)

Dans ces études, la quantification des apports en aluminium chez les personnes dialysées a été réalisée avec des méthodes et des indicateurs très variables d'une étude à l'autre et reste souvent imprécise, même si elle est recueillie à l'échelon individuel. Les publications ayant produit des données quantitatives d'exposition (quantification des apports, concentrations sériques ou concentrations osseuses) figurent dans le tableau 2 du chapitre 3. Selon les études, les indicateurs d'exposition utilisés sont :

- la durée du traitement par dialyse avec l'hypothèse que l'apport hydrique en aluminium est proportionnel à la durée du traitement ;
- une estimation de l'apport total en aluminium d'origine hydrique réalisée en tenant compte de la durée du traitement et de la teneur en aluminium de l'eau. Cette dernière donnée repose soit sur les données de contrôle de l'eau d'alimentation par le producteur soit sur une mesure instantanée faite au moment de l'étude. En général, la façon dont l'apport total a été calculé n'est pas précisée. L'étude de Schreeder M.T. (1983) a réalisé une estimation des apports totaux par l'eau d'alimentation du poste de dialyse qui varie, chez les patients ayant présenté une encéphalopathie, de moins de 4 g à plus de 12 g d'aluminium ;
- une estimation de l'apport per os en hydroxyde d'aluminium en s'appuyant en général sur les dossiers médicaux pour connaître les prescriptions. Dans un cas l'observance du traitement a été analysée auprès des patients ;
- une estimation globale de l'apport hydrique et oral ;
- une mesure de l'aluminium sérique, sans qu'il soit possible de savoir, la plus part du temps, s'il s'agit d'une ou plusieurs mesures ;
- une mesure de la concentration en aluminium dans les tissus osseux ou cérébraux ;
- une mesure des « tâches d'aluminium » au niveau des os.

<sup>11</sup> En cas d'insuffisance rénale chronique, l'hydroxylation de la vitamine D qui a lieu normalement au niveau du rein ne peut se faire. Le déficit en vitamine D hydroxylée entraîne une diminution de l'absorption du calcium par les cellules intestinales. La seule source de calcium chez l'homme étant le calcium alimentaire, le déficit en vitamine D hydroxylée va avoir pour conséquence une diminution de calcium sanguin et donc une sécrétion réactionnelle de parathormone. La parathormone sécrétée va rester inefficace sur l'absorption intestinale de calcium mais va agir sur l'os en déplaçant le calcium et le phosphore qu'il contient. Il se crée donc une accumulation réactionnelle de phosphore dans le sang, qui va réactiver la parathormone. Pour éviter ce cercle vicieux et le dépôt de cristaux de calcium et de phosphore dans les organes (cœur, poumon, coronaire, yeux), il est nécessaire de chélater le phosphore. Les sels d'aluminium ont ce rôle.

### 4.2.3.2. Encéphalopathies

Trois types de manifestations sont attribués à l'intoxication par l'aluminium chez les patients insuffisants rénaux traités par dialyse au long cours :

- un syndrome neurologique (encéphalopathie des dialysés) ;
- une atteinte osseuse ;
- une anémie microcytaire.

L'encéphalopathie des dialysés, dont les premiers cas (5) ont été décrits dans la littérature au début des années 70 (Alfrey 1972) associe dans une première phase des troubles du langage avec lenteur de l'élocution, 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 de concentration, des troubles psychiatriques (troubles de la personnalité, dépression, troubles paranoïdes, hallucinations) et des troubles de la conscience pouvant conduire au décès.

Une nouvelle publication d'Alfrey en 1976 étudie plus spécifiquement le problème de l'aluminium chez des malades dialysés décédés d'une encéphalopathie.

De façon générale, les patients dialysés (~ 20), qui avaient tous reçu un traitement par gel d'hydroxyde d'aluminium pendant toute la durée de leur dialyse, présentaient une concentration d'aluminium dans les tissus supérieure à celle constatée chez des sujets non dialysés. Le niveau de ces concentrations était proportionnel à la durée de la dialyse. Les patients présentant une encéphalopathie avaient des concentrations dans la matière grise plus élevées ( $25 \pm 9,1$  ppm pour les sujets dialysés avec encéphalopathie vs  $6,5 \pm 2,9$  ppm pour les sujets dialysés sans encéphalopathie vs  $2,2 \pm 0,7$  ppm pour les sujets non dialysés). La présence d'aluminium dans le cerveau concernait de façon préférentielle la matière grise ( $p < 0,01$ ). On note cependant dans cette étude que l'eau de traitement des dialysés ne contenait pas d'aluminium.

En 1978, une étude anatomo-pathologique (Mc Dermott 1978) compare les dosages d'aluminium dans le cerveau de 7 patients dialysés décédés d'une encéphalopathie à 11 patients dialysés sans encéphalopathie. Elle vient renforcer les résultats de l'étude d'Alfrey en montrant une relation positive entre la durée de la dialyse réalisée avec une eau non traitée ou adoucie (teneurs en aluminium dans l'eau pouvant atteindre 1,2 mg/Litre) et les concentrations en aluminium dans la matière grise du cerveau. Cependant, au contraire de l'étude d'Alfrey, elle ne montre pas de relation entre les teneurs en aluminium de la matière grise cérébrale et la prise orale d'hydroxyde d'aluminium. Cependant les auteurs font le constat que l'absence de connaissance de l'observance du traitement par hydroxyde d'aluminium réduit la portée de ce constat.

En 1978, Dunea décrit une "épidémie" de 20 encéphalopathies chez des malades dialysés entre 1972 et 1975 pouvant être liée à une modification du traitement de l'eau dans la ville alimentant les postes de dialyse. En juin 1972, la municipalité de Chicago changea le processus de traitement de l'eau par sulfate de fer et sulfate d'aluminium pour faire place à un traitement par sulfate d'aluminium uniquement. Les teneurs en aluminium de l'eau de distribution passèrent ainsi de 0-150 µg/L à 100-400 µg/L. Les premiers cas d'encéphalopathies apparurent 3 mois après le changement de méthode en septembre 1972.

A la même époque est publiée une étude cas-témoins (Elliot 1978) portant sur 13 cas d'encéphalopathie survenus chez des patients dialysés et 40 témoins dialysés sans encéphalopathie. Les résultats sont en faveur du rôle de l'aluminium dans la survenue des encéphalopathies : l'eau d'alimentation des cas a des teneurs en aluminium 14 fois supérieures à celle des témoins ( $400 \pm 32$  µg/L vs.  $< 30$  µg/L) et les teneurs sériques en aluminium sont bien plus élevées chez les personnes dialysées présentant une encéphalopathie (616 µg/L) que chez celles dialysées à domicile (215 µg/L) ou dialysées à l'hôpital sans encéphalopathie (87 µg/L).

L'analyse de l'incidence de l'encéphalopathie parmi les dialysés de 18 centres en Grande Bretagne (1 293 patients) a révélé en 1979 (Parkinson 1979) que la fréquence de l'encéphalopathie était significativement plus élevée lorsque les concentrations en aluminium dans l'eau utilisée pour le dialysat dépassait 50 µg/L que lorsqu'elles étaient inférieures (13 % vs. 0,4 %,  $p < 0,0001$ ).

Les différentes études réalisées dans les pays anglo-saxons depuis ont permis de confirmer le rôle de l'aluminium dans la survenue de cette encéphalopathie mortelle, par accumulation d'aluminium dans la substance grise cérébrale. Cette accumulation est fonction de la durée de la dialyse (Alfrey 1976, Mc Dermott 1978) suggérant ainsi que le risque est lié à la dose cumulée d'aluminium reçue tout au long du traitement. Cette hypothèse est confirmée par la première étude d'envergure, publiée en 1983 par les CDC (Schreeder 1983). Il s'agit d'une cohorte rétrospective (1968-1976) portant sur 6 centres de dialyse

universitaires volontaires. L'incidence de l'encéphalopathie est estimée à 4 % par an. L'exposition à l'aluminium a été calculée dans deux centres (492 patients) et a permis de mettre en évidence une relation dose-réponse entre le risque de survenue d'une encéphalopathie et la dose cumulée. Ainsi le risque de faire une encéphalopathie est de 0,5 % pour une exposition totale inférieure à 4 g d'aluminium et croît régulièrement jusqu'à 18,6 % pour une exposition totale supérieure à 12 g d'aluminium. Parallèlement à cette relation avec la dose cumulée obtenue par une exposition le plus souvent chronique, les auteurs mettent en évidence un effet propre de fortes concentrations apportées par l'eau de dialyse. 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 dialysât était élevée. A noter que 7 % des patients sans encéphalopathie avaient, dans cette étude, une exposition globale à l'aluminium considérée comme élevée (supérieure à 10 g) et 7 % des patients avec une encéphalopathie avaient un apport en aluminium identique à la moyenne des dialysés (inférieure à 3,6 g). Ceci pourrait être expliqué par le choix de la dose cumulée comme indicateur d'exposition qui peut, en cas de fortes fluctuations dans les apports d'aluminium au cours du temps, masquer le rôle éventuel de « pics » de concentrations dans la survenue du risque. Cependant, l'hypothèse généralement retenue est qu'il existe des susceptibilités individuelles à l'aluminium et que les conditions d'accumulation de l'aluminium dans l'organisme varient d'un individu à l'autre.

**En conclusion**, le rôle de l'aluminium dans le risque d'encéphalopathie chez les sujets dialysés est établi, bien que les mécanismes moléculaires cytotoxiques concourant à la neurotoxicité de l'aluminium soient encore mal connus.

Cette encéphalopathie, encore appelée « démence des dialysés » est liée aux apports d'aluminium contenus dans le dialysât, combinés à l'apport oral d'hydroxyde d'aluminium prescrit pour contrôler l'hyperphosphorémie. Les différentes études analysées montrent que ce risque neurotoxique peut être déterminé selon au moins deux modèles d'exposition :

- *Le premier, le plus classique correspond à l'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, 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, plusieurs études font état d'apports cumulés habituels de l'ordre de 1 à 2 g par la dialyse, sans survenue d'encéphalopathie (tableau 2 chapitre 3). 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 2 à 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. Les concentrations dans la matière grise sont dans les études examinées en moyenne de l'ordre de 20 à 25 µg/g de poids frais.
- *Le deuxième correspond à une exposition de plus faible durée à de fortes quantités d'aluminium.* C'est ce qui a pu se produire lors du changement de traitement d'eau survenu à Chicago dans les années 70 (Dunea et al 1978) entraînant une épidémie d'encéphalopathies. Cette relation a également été mise en évidence par Elliot *et al.* (1978) en révélant des concentrations dans l'eau utilisée pour le dialysat de 400 µg/L chez les sujets avec encéphalopathie (30 µg/L chez les témoins). Elle explique également les résultats de Schreeder *et al.* (1982) qui mettent en évidence à dose cumulée équivalente, une plus grande fréquence d'encéphalopathie lorsque les teneurs dans l'eau du dialysat sont fortes. Les niveaux plasmatiques sont dans ce cas le plus souvent supérieurs à 500 µg/L (Elliot *et al.* 1978 ; ATSDR 1999).

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 (deuxième édition de la 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.

#### 4.2.3.3. Perturbations des fonctions psychomotrices

Dès la fin des années 70, des effets neurologiques moins délétères que l'encéphalopathie ont été étudiés chez les sujets dialysés révélant des perturbations dans certains tests des fonctions psychomotrices (Ackrill *et al.* 1979 ; Altman 1989, Bolla 1992). Cependant, ces perturbations ne sont pas constantes selon les études et ne sont pas systématiquement liées aux apports en aluminium et aux teneurs plasmatiques. L'interprétation de ces études peu robustes est souvent difficile et l'imputabilité de l'aluminium n'est pas à ce jour clairement établie.

Une étude souvent citée a été réalisée par Altman (1989) qui comparait des sujets dialysés à des sujets non dialysés. Elle portait sur les fonctions psychomotrices mesurées par le digit symbol test, des tests visuels (visual spatial ability test, visual perceptual analysis, verbal recognition memory, visual spatial recognition memory). Le digit symbol test mesure l'attention, la coordination motrice, certaines dimensions de la mémoire immédiate et serait un test sensible lorsqu'existe une lésion cérébrale organique. Enfin ont été pratiqués des potentiels évoqués visuels (PEV) avec stimulation au flash qui mesurent la vitesse de conduction nerveuse (ce test est notamment perturbé dans la maladie d'Alzheimer). Les sujets dialysés étudiés (27 personnes) avaient des temps de réponse aux tests plus longs que les personnes non dialysées, mais sans que cette réponse soit corrélée à l'apport cumulé en aluminium ou aux concentrations sériques (de base ou après utilisation de déféroxamine, chélateur de l'aluminium). Ils avaient cependant un temps de réponse à l'épreuve des PEV stimulés par flash augmenté, et cette augmentation était cette fois corrélée à l'apport cumulé en aluminium. Les apports en aluminium par l'eau du dialysat cumulés sur toute la durée du traitement ont été estimés en moyenne à 1,4 grammes ( $\pm 0,28$ ) chez ces sujets dialysés avec des teneurs dans les eaux d'adduction faibles (moyenne  $9,7 \mu\text{g/L} \pm 1,5$ ). La concentration sérique moyenne était de  $59 \mu\text{g/L} (\pm 9)$  au moment de l'étude. Chez 15 patients, la concentration en aluminium sérique a également été mesurée après traitement d'un mois par déféroxamine, cette mesure étant un meilleur indicateur de la charge en aluminium de l'organisme que la mesure ponctuelle d'aluminium sérique réalisée initialement : la concentration sérique moyenne était alors de  $167 \mu\text{g/L} (\pm 28)$ .

En référence à cette étude, la concentration sérique de 50 à 60  $\mu\text{g/L}$  a souvent été citée par la suite dans les publications comme valeur seuil à partir de laquelle des effets neurologiques pouvaient être observés chez les sujets dialysés. Une telle proposition paraît toutefois totalement hasardeuse et non justifiée compte tenu de l'absence d'association entre les scores des tests et les concentrations d'Al sérique dans cette étude ainsi que des réserves émises sur l'utilisation des mesures sériques ponctuelles en tant qu'indicateur de l'exposition chronique suspecte d'être à l'origine des troubles. Par ailleurs, le rôle causal de l'aluminium ne peut être affirmé. En effet, les sujets dialysés, contrairement aux témoins pris en référence souffrent tous d'une pathologie chronique lourde, une telle pathologie pouvant par elle-même expliquer des perturbations dans les résultats des tests des fonctions neurologiques. Des différences entre dialysés et témoins ne peuvent donc pas être directement interprétées comme des conséquences de la dialyse ou des traitements à base d'aluminium associés. Si le groupe témoin avait également été porteur d'une pathologie chronique, la comparaison aurait permis d'exclure cette interprétation qui n'est pas envisagée par les auteurs dans la discussion. Par ailleurs, l'absence de corrélation entre les scores des tests et l'apport en aluminium ou les mesures d'Al sérique n'est pas en faveur d'un effet dose qui aurait pu appuyer l'hypothèse du rôle de l'aluminium.

L'étude de Bolla (Bolla 1992) réalisée quelques années plus tard sur 35 patients dialysés exempts de troubles psychiatriques et d'antécédents de maladies neurologiques montre une relation entre la charge en aluminium de l'organisme et la diminution des performances aux tests neurocognitifs mais uniquement chez les personnes ayant un vocabulaire pauvre. La charge en aluminium est estimée dans cette étude par la mesure de l'aluminium sérique 48 h après une injection d'un chélateur de l'aluminium : la déféroxamine, permettant le relargage dans le sang de l'aluminium contenu dans les tissus. La déféroxamine ou sel de méthane-sulfonate de desferrioxamine B, commercialisée depuis 1965 sous le nom de Desféral® a été utilisée à la suite notamment des travaux de Ackrill *et al.* (Ackrill 1979) comme chélateur de l'aluminium chez les patients dialysés. Cette mesure de concentration sérique après injection de déféroxamine a été préférée à la mesure classique de concentration en aluminium sérique utilisée dans des études précédentes, compte tenu de la difficulté d'interpréter en terme d'exposition chronique ou cumulée une mesure ponctuelle d'aluminium sérique. Les fonctions neurocognitives sont mesurées à l'aide d'une batterie de 30 tests explorant l'intelligence, l'orientation, l'attention, le langage, la mémoire visuelle et verbale, les fonctions « frontales », etc. Enfin l'état dépressif est mesuré par une échelle de dépression auto-administrée (CES-D) et un examen neurologique est effectué. L'analyse montre une relation dose-effet entre la concentration sérique représentant la charge en aluminium de l'organisme et la diminution des fonctions cognitives dans certains domaines uniquement (mémoire visuelle, attention, concentration, fonctions frontales), ainsi qu'un score plus bas sur l'échelle de dépression mais essentiellement chez les personnes ayant un vocabulaire pauvre. La concentration

sérique en aluminium, avant injection de déféroxamine, variait de 5 à 162 µg/L selon les patients et était en moyenne de 42 µg/L ( $\pm$  40) dans l'ensemble du groupe étudié. Après déféroxamine, elle variait de 25 à 630 µg/L, la concentration reflétant la charge moyenne en aluminium des patients étant alors évaluée à 170 µg/L ( $\pm$  167).

La recherche bibliographique n'a pas retrouvé d'études épidémiologiques plus récentes chez des patients dialysés permettant de documenter de façon plus approfondie l'existence de perturbations des fonctions cérébrales à des niveaux d'exposition plus faibles que ceux susceptibles d'entraîner une encéphalopathie.

**En conclusion**, des études ont évoqué la possibilité que l'aluminium soit responsable, chez le sujet dialysé, de perturbations des fonctions psychomotrices à des niveaux d'exposition plus faibles que ceux susceptibles d'entraîner une encéphalopathie. De façon générale, l'absence de standardisation des tests et des modalités de quantification de l'exposition, les résultats instables observés et l'absence de conditions méthodologiques permettant d'explorer le rôle causal de l'aluminium sont un frein pour affirmer l'existence de tels effets et dégager une dose sans effet ou une relation dose-effet utilisable.

La concentration sérique de 50 à 60 µg/L parfois citée, en référence à l'étude d'Altmann *et al.* (Altmann 1989), comme valeur seuil à partir de laquelle des effets neurologiques peuvent être observés chez les sujets dialysés ne nous semble pas recevable. Elle ne se justifie ni sur l'analyse des données intrinsèques de l'étude, ni après mise en perspective des résultats d'autres études, notamment celle de Bolla (Bolla 1992) qui met en évidence des déficits neurocognitifs dans un groupe de patients dont la concentration sérique moyenne en aluminium est plus faible (42 µg/L). Par ailleurs, l'analyse des études montre que l'aluminium sérique classiquement mesuré ne serait pas l'indicateur d'exposition le plus pertinent pour apprécier le risque neurologique lié à l'exposition chronique. En effet, il ne reflèterait pas avec assez d'acuité la charge en aluminium suspectée être à l'origine des effets. Un meilleur indicateur pourrait être l'aluminium sérique mesuré après injection de déféroxamine, chélateur de l'aluminium.

L'exposition à l'aluminium des patients dialysés a diminué ces dernières années grâce à l'évolution de la réglementation, notamment européenne, et aux mesures de contrôle instaurées dans les centres de dialyse. On a ainsi pu noter une diminution des concentrations sériques habituellement retrouvées chez ces sujets : l'étude de Fernandez-Martin publiée en 1998 (voir détail chapitre 3.2.2.2) montre ainsi que les concentrations moyennes sont passées de  $61,8 \pm 47,5$  µg/L en 1988 à  $25,78 \pm 22,2$  µg/L en 1996. Si l'aluminium est susceptible de provoquer des perturbations des fonctions psychomotrices dose-dépendantes, la question se pose de savoir si les mesures de réduction de l'exposition actuellement en vigueur sont suffisantes pour prévenir le risque. Les études publiées ne permettent pas de répondre directement à cette question et seules des études longitudinales, s'appuyant sur des outils de mesure des fonctions neurologiques bien standardisés, et étudiant l'évolution des performances chez des sujets soumis à différents niveaux d'exposition ou en présence de groupes témoins non dialysés suffisamment comparables permettraient d'analyser le rôle de l'aluminium dans la survenue de troubles neurologiques et d'établir des relations dose-effet. Une telle étude semble en pratique extrêmement lourde et difficilement réalisable.

Il est à noter que différents auteurs ont évalué la concentration qu'il conviendrait de ne pas dépasser dans l'eau utilisée pour la dialyse pour ne pas observer d'augmentation des concentrations sériques et donc de « surexposition » en aluminium des patients et de fait d'effet (quel qu'il soit) imputable à ce média. Cette concentration doit-être inférieure à 4 µg/L selon Fernandez-Martin (Fernandez-Martin 1998) et comprise entre 2 et 3 µg/L selon Cannata-Andia (Cannata-Andia 2000). Ces valeurs sont nettement inférieures à celles préconisées à l'heure actuelle par la réglementation européenne.

#### 4.2.3.4. Lésions neurologiques évocatrices de maladie d'Alzheimer

L'étape suivante a consisté à s'interroger sur la présence dans le cerveau de sujets dialysés, de lésions neurologiques anatomo-pathologiques (plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire) rencontrées dans la maladie d'Alzheimer et sur leur lien éventuel avec des teneurs élevées en aluminium dans l'organisme.

A l'exception de ces quelques séries anatomo-pathologiques portant sur de petits effectifs de sujets, on ne retrouve pas de publication d'étude épidémiologique ayant exploré le risque de maladie d'Alzheimer dans des populations de sujets dialysés. Pourtant comme nous l'avons vu précédemment (chapitre 3.2.2.2), du fait de leur « surexposition » à l'aluminium et des quantités déposées dans les tissus, ces populations de dialysés rassemblent des conditions quasi-expérimentales pour explorer l'existence d'une relation entre aluminium et maladie d'Alzheimer.

Les études qui ont examiné le cerveau de sujets atteints d'encéphalopathie aluminique signalent l'existence de concentrations élevées en aluminium dans le tissu cérébral mais n'apportent pas

d'information sur la présence de lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer : plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires (Mc Dermot 78 ; Alfrey 1976).

Les autres études se sont intéressées à des sujets dialysés qui n'avaient pas de symptomatologie clinique d'encéphalopathie.

Une étude menée chez 15 patients dialysés pour une insuffisance rénale terminale (âge moyen 57 ans  $\pm$  3) et deux groupes de patients non dialysés (âges moyens de 59  $\pm$  3 ans pour les deux groupes) (Candy 1992) a montré une corrélation forte entre la moyenne des taux sériques d'aluminium mesurés tout au long de la période de dialyse et la moyenne des taux d'aluminium mesurés dans la matière grise cérébrale du cortex en post mortem. La concentration corticale en aluminium était plus élevée chez les patients dialysés (6,3  $\mu$ g/g de matière sèche) que chez les personnes non dialysées (2,5  $\mu$ g/g) mais pour 7 des patients dialysés sur 15 les concentrations corticales d'aluminium s'inscrivaient dans l'étendue des concentrations chez les non dialysés. L'analyse des prélèvements par imagerie (SIMS) met en évidence de nombreuses images de forte densité d'accumulation d'aluminium au niveau des neurones chez les patients dialysés alors que chez les personnes non dialysées les images sont de faible ou très faible densité. La recherche de plaques séniles dans le tissu cortical s'est faite à l'aide de la méthode au carbonate d'argent de King et par immunocytochimie (anticorps antiprotéine bêta/A4 amyloïde) et celle des dégénérescences neurofibrillaires par anticorps antipaire hélicoïdale de filament. Il n'a pas été mis en évidence de relation entre présence de plaques séniles (5 patients sur 12) et les concentrations cérébrales en aluminium chez les patients dialysés. Seule 1 personne non dialysée sur 12 présentait des plaques séniles. Il n'a pas été mis en évidence de dégénérescences neurofibrillaires ni chez les patients dialysés ni chez les personnes non dialysées.

Une étude similaire (Edwardson 1990) portant sur 15 patients dialysés pour insuffisance rénale terminale et 15 personnes non dialysées de même âge a comparé par une analyse post mortem d'une part la présence de plaques séniles et d'autre part les concentrations de plusieurs métaux dans le tissu cérébral. Les plaques séniles, identifiées par immunocytochimie (anticorps antiprotéine bêta/A4 amyloïde), ont été retrouvées chez 2 patients dialysés parmi les 6 âgés de moins de 55 ans. Il n'a pas été retrouvé d'enchevêtrement neurofibrillaire. Les concentrations cérébrales en aluminium et silicone étaient plus élevées chez les personnes dialysées que chez les personnes non dialysées. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de relation entre les concentrations cérébrales en aluminium et la présence de plaques séniles.

L'étude d'Harrington *et al.* (Harrington 1994) qui a réalisé une analyse immunohistochimique du cortex frontal de 15 sujets dialysés, 5 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 6 témoins a également mis en évidence des plus fortes teneurs en aluminium dans la substance grise des sujets dialysés (7,35 ppm) par rapport aux sujets atteints de maladie d'Alzheimer (2,55 ppm) et aux témoins (1,95 ppm). Les teneurs dans la substance grise des sujets dialysés étaient corrélées aux concentrations sériques ( $r = 0,772$ ,  $p = 0,008$ ). Un seul cerveau de patient dialysé (âgé de 59 ans) avait des dégénérescences neurofibrillaires. Ce cerveau avait également des plaques séniles et révélait des dépôts de protéine  $\beta$  amyloïde diffus. Ces dépôts étaient également retrouvés dans 5 autres cerveaux de sujets dialysés, mais la présence de ces altérations était essentiellement observée chez les sujets ayant de faibles teneurs en aluminium dans le cortex frontal et dans le sang. En revanche, les analyses retrouvaient de plus faibles teneurs en protéine tau normale dans la substance grise des sujets avec les plus fortes teneurs en aluminium et la protéine tau insoluble hyperphosphorylée augmentait en association avec les concentrations en aluminium.

#### 4.2.3.5. Conclusion

L'identification d'un syndrome neurologique spécifique du type d'encéphalopathie survenant chez les patients insuffisants rénaux dialysés fut faite dès 1972. Le rôle de l'aluminium fut évoqué en 1978 et dans les années suivantes de nombreuses études sont venues conforter l'hypothèse selon laquelle il s'agissait bien d'une intoxication à l'aluminium. A ce jour cette relation entre encéphalopathie des dialysés et aluminium est considérée comme confirmée.

L'encéphalopathie liée à l'aluminium semble pouvoir s'exprimer selon deux modèles d'exposition :

- *le plus classique correspond à l'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 en exposition chronique (quelques mois à quelques années) et l'incidence de l'encéphalopathie. Il semble néanmoins se dégager un seuil d'exposition pour lequel le risque d'encéphalopathie pourrait être négligeable. Ce seuil se situerait autour de 2 à 4 grammes cumulés 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). Les concentrations dans la matière grise s'élèvent également (les concentrations décrites sont en moyenne de l'ordre de 20 à 25 µg/g ; concentration chez le sujet sain < 3 µg/g).

- *le deuxième correspond à une exposition de plus faible durée à de fortes quantités d'aluminium.* Les niveaux plasmatiques sont dans ce cas le plus souvent supérieurs à 500 µg/L.

Les études visant à mettre en évidence des effets neurologiques moins délétères que l'encéphalopathie chez des sujets en dialyse chronique restent fortement limitées et ne permettent en l'état ni d'affirmer que l'aluminium est responsable de tels effets chez les dialysés, ni de proposer sous l'hypothèse d'un rôle causal de valeur seuil ou de relation dose effet pour ce risque neurotoxique.

Les études anatomo-pathologiques ont permis de mettre en évidence que les apports chroniques d'aluminium par l'eau d'alimentation du poste de dialyse et l'apport oral d'hydroxyde d'aluminium se traduisent par une augmentation des teneurs en aluminium du cortex cérébral mesurées après la mort. Les différentes méthodes de mesure (spectrométrie ou imagerie) localisent ces dépôts dans la matière grise cérébrale. Le transfert d'aluminium du sang au cerveau semble lié aux mécanismes de transport du fer. Il existe généralement chez ces sujets dialysés une bonne corrélation entre les teneurs plasmatiques et les teneurs cérébrales en Al.

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 anatomo-pathologiques et ont été réalisées sur de faibles effectifs. Des dégénérescences neurofibrillaires sont rarement retrouvées. En revanche, certains cerveaux de sujets dialysés présentent 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 en post mortem, ont été réalisées chez des sujets jeunes, la plupart du temps 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.

Tableau 6. Effets neurologiques chez les sujets dialysés

Auteur, année, pays	Type d'étude (effectif)	Exposition	C <sup>sm</sup> sérique Al	C <sup>sm</sup> osseuse Al	C <sup>sm</sup> cerveau Al	Résultats/commentaire
<b>Encéphalopathie</b> Alfrey, 1972 USA	Cas-témoins 5 patients dialysés 3 témoins non insuffisants rénaux	Durée dialyse : 38 à 75 mois TTT oral associé : Al(OH) <sub>3</sub>	Non mesurée	Non mesurée	Non mesurée	Description d'une encéphalopathie progressive chez les sujets dialysés, âgés de 21 à 54 ans. Absence d'anomalies histologiques à l'examen du cerveau post mortem. Pas d'élément trace mis en évidence. Absence de mesure d'aluminium.
Alfrey, 1976 USA	Cas-témoins (Ana path) 12 dialysés avec encéphalopathie 9 dialysés sans encéphalopathie 10 témoins non insuffisants rénaux	Durée dialyse TTT oral associé Al(OH) <sub>3</sub> : 2 g par jour pendant toute la durée dialyse Traitement ≥ 2 ans	<u>Trabéculaire</u> Exposés : 98,5 ± 60 ppm Non exposés : 2,4 ± 1,8 ppm <u>Cortical</u> Exposés : 46,8 ± 41,2 ppm Non exposés : 3,9 ± 1,7 ppm	<u>Matière grise</u> dialysés avec encéphalopathie (n = 6) : 25 ± 9,1 ppm dialysés sans encéphalopathie (n = 7) : 6,5 ± 2,9 ppm non dialysés (n = 5) : 2,2 ± 0,7 ppm	Il existe une corrélation entre durée dialyse et concentrations osseuses d'Al et matière grise cérébrale.  Les taux d'Al dans la matière grise des patients avec encéphalopathie sont > aux autres dialysés quelle que soit la durée de la dialyse.  Le rôle de l'aluminium dans la survenue d'encéphalopathies chez les patients dialysés est fortement soupçonné.  Source : Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .	
Mc Dermott, 1978 Grande Bretagne	Cas-témoins (Ana path) 7 dialysés avec encéphalopathie 11 dialysés témoins	Durée dialyse Eau non traitée Eau adoucie : Al = 0 à 1,2 mg/L Eau désionisée : Al < 0,02 mg/L TTT oral associé : Al(OH) <sub>3</sub> : 20 à 100 ml/j Aludrox c/o 11 patients pdt 1 à 37 mois			Matière grise dialysés avec encéphalopathie (n = 7) : 20,4 ± 16,7 µg/g dialysés sans encéphalopathie (n = 12) : 5,1 ± 2,8 µg/g non dialysés (n = 2) : 2,9 ± 1,4 µg/g	Il existe une relation entre concentration Al dans matière grise et durée dialyse par eau non traitée ou adoucie (p = 0,002).  Pas de relation avec la durée du traitement par Al(OH) <sub>3</sub> .

Dunea, 1978 USA	Transversale 20 patients dialysés avec encéphalopathie	Concentration eau utilisée pour la dialyse. Changement dans traitement de l'eau en 1972 : avant [Al] variait de : 0 à 150 µg/L après : 100 à 400 µg/L	Epidémie d'encéphalopathies chez des sujets de 32 à 64 ans en lien avec des concentrations en Al dans l'eau de dialyse de 300 à 400 µg/L. 1 <sup>ers</sup> cas apparus 3 mois après changement du traitement de l'eau.
Elliot, 1978 Grande Bretagne	Cas-témoins 13 dialysés avec encéphalopathie 40 dialysés témoins 15 insuffisants rénaux non dialysés 20 patients sans insuffisance rénale	Prélèvements eau robinet ( eau servant à la dialyse) : dialysés avec encéphalopathie : [Al] <sub>eau</sub> = 400 +/- 33,3 µg/L dialysés sans encéphalopathie : [Al] <sub>eau</sub> < 30 µg/L TTT oral Al(OH) <sub>3</sub> considéré comme idem c/o tous les dialysés	Eau d'alimentation des cas a une teneur en Al 14 fois supérieure à celle des témoins. Al sérique des cas 3 fois supérieur à Al sérique des témoins.
Parkinson, 1979 Grande Bretagne	Transversale 1 293 patients dialysés dans 18 centres	Concentrations moyennes dans l'eau d'approvisionnement pour la dialyse 2 classes : [Al] <sub>eau</sub> =< 50 µg/L et [Al] <sub>eau</sub> > 50 µg/L Al(OH) <sub>3</sub> : Non mesuré	Incidence encéphalopathie = 13 % lorsque la concentration en Al dans l'eau de dialyse est > 50 µg/L alors qu'elle n'est que de 0,4 % lorsqu'elle est < 50 µg/L.

Tableau 6 (suite)

Auteur, année, pays	Type d'étude (effectif)	Exposition	C <sup>sm</sup> sérique Al	C <sup>sm</sup> osseuse Al	C <sup>sm</sup> cerveau Al	Résultats/commentaire
Schreeder MT, 1982 USA	Cohorte rétrospective Ensemble des dialysés de 6 centres universitaires	<b>Dialyse</b> 3 séances/semaine x 125 l / séance x durée TTT x teneur eau en Al - dose cumulée sur une durée de TTT - niveau moyen en Al TTT oral par Al(OH) <sub>3</sub> considéré comme idem pour tous patients				Expo Al cumulée < 4g : incidence encéphalopathie ~ 0,5 %. Expo Al cumulée 4-12g : incidence ~10 %. Expo Al cumulée > 12g : incidence ~18,6 %. A dose cumulée identique, la probabilité de faire une encéphalopathie augmente avec la concentration moyenne en Al du dialysat. Recouvrement des conc en Al de l'eau c/o patients avec et sans encéphalopathie.
<b>Fonctions psychomotrices</b>						
Altmann, 1989 Grande Bretagne	Cas-témoins 27 dialysés sans altération neurologique apparente Age moyen : 47,1 ± 2,2 ans 22 témoins sans lésion cérébrale organique et d'âge similaire Age moyen : 47,4 ± 2,2 ans	<b>Dialyse</b> Al eau : 9,7 ± 1,5 µg/L Apport cumulé d'Al par dialyse : 1 434 ± 285 g TTT oral par Al(OH) <sub>3</sub> , apport cumulé : 948 ± 285 g Durée de la dialyse : entre 2,8 et 13,7 ans Charge en aluminium appréhendée par l'Al sérique après déféroxamine chez 15 patients	Moyenne : 59 µg/L ± 9 Charge en aluminium : Avant déféroxamine : 55 ± 11 µg/L Après déféroxamine : 167 ± 28 µg/L			Tests psychologiques et potentiels évoqués visuels (PEV). Les dialysés (âgés en moyenne de 46 ans) ont un temps de réponse aux tests plus long que les personnes non dialysées mais sans corrélation avec l'exposition à l'Al. Les dialysés ont un délai supérieur aux non dialysés à l'épreuve du PEV stimulé par flash (n=10). Cette augmentation est corrélée à l'apport en Al. Les auteurs concluent à un effet vraisemblable de l'Al sur les fonctions psychomotrices.

Bolla, 1992 USA	Transversale 35 dialysés sans ATCD neurologiques Age : 20 à 75 ans (moyenne : 51 ± 14 ans)	Durée dialyse varie entre 1 mois et 10,5 ans Charge en aluminium appréhendée par Al sérique après déféroxamine	Avant déféroxamine : 42 ± 40 µg/L (5 à 162 µg/L) Après déféroxamine : 170 ± 167 µg/L (25 à 630 µg/L)	Batterie de 30 tests neurocognitifs. Montre une corrélation entre charge en Al et diminution des performances à certains tests cognitifs (mémoire visuelle, attention, concentration, fonctions frontales) et dans l'échelle de dépression. Rôle de l'Al à confirmer par des études à visée analytique.
<b>Lésions de maladie d'Alzheimer</b>				
Edwardson, 1990 USA	Cas-témoins (anapath) 15 patients dialysés 15 témoins appariés sur l'âge			Etudes plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaires - Plaques séniles chez 5 cas et 0 témoins - Absence de dégénérescences neurofibrillaires Pas de relation entre concentration cérébrale en Al et plaque sénile.
Candy, 1992 USA	Cas-témoins (anapath) 15 patients dialysés décédés sans encéphalopathie 2 groupes témoins du même âge (moyenne 59 ans)	Dialyse TTT oral par Al(OH) <sub>3</sub> Apport cumulé de 0 à 2 317 g	dialysés 5 à 49,9 µg/L	Corrélation entre Con en Al matière grise et i) Al sérique, ii) apport en Al(OH) <sub>3</sub> . Pas de relation entre Al matière grise et plaques séniles.

Tableau 6 (suite)

Auteur, année, pays	Type d'étude (effectif)	Exposition	C <sup>sm</sup> sérique Al	C <sup>sm</sup> osseuse Al	C <sup>sm</sup> cerveau Al	Résultats/commentaire
Harrington, 1994 Grande-Bretagne	Cas témoins (anapath) 15 patients dialysés sans encéphalopathie (âge : 57,1 ans (2,2)) 5 patients atteints de maladie d'Alzheimer (âge : 61,8 ans (2,2)) 4 témoins sans désordre neuro (âge : 59,8 ans (5,2))	Durée dialyse Apport cumulé : de 0 à 7 518 g d'Al	Sujets dialysés : de 21,2 µg/L à 76,2 µg/L		Dialysés : 7,35 µg/g matière sèche Alzheimer : 2,55 µg/g matière sèche Témoins : 1,95 µg/g matière sèche	Dans le groupe des dialysés : [Al] dans substance grise corrélée à [Al] sérique ( $r = 0,772$ , $p = 0,008$ ). Concentrations dans substance grise plus fortes chez dialysés que chez Alzheimer et Témoins. Dégénérescences neurofibrillaires : 1 seul patient dialysé. Protéine bamyloïde : absence d'association avec accumulation d'Al. Protéine Tau : hyperphosphorylée augmentée avec Al.

## 4.2.4. Effets neurologiques chez les professionnels de l'aluminium

### 4.2.4.1. Généralités

L'exposition professionnelle à l'aluminium existe dans différents secteurs de la production du métal (fonderie, production de poudre, recyclage) ou du travail des métaux (soudage). Comme nous l'avons vu précédemment (tableau 4), 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  $\text{mg}/\text{m}^3$  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 (hormis le secteur d'affinage électrolytique).

L'absorption par inhalation de l'aluminium contenu dans les poussières des ateliers et les fumées de soudage a été mise en évidence dans des études toxicocinétiques réalisées en milieu professionnel. Cette exposition professionnelle contribue à la charge en aluminium de l'organisme, et est donc susceptible, à priori, de se cumuler aux apports alimentaires pour produire d'éventuels effets systémiques, notamment sur le système nerveux central. Par ailleurs, des travaux ont montré que l'aluminium pouvait traverser l'épithéliome nasal et atteindre ainsi directement le cerveau par transport axonal (Perl et Good 1988).

Les premières publications sur les effets neurologiques rencontrés chez les professionnels de l'aluminium sont historiquement des observations cliniques de cas d'encéphalopathie (Spofforth, 1921 ; Mc Laughlin *et al.* 1962 ; Longstreth *et al.* 1985 ; Kobayashi *et al.* 1987 ; White *et al.* 1992 ; Almkvist *et al.* 1994 ; Sjögren *et al.* 1996, et 1999). Puis des études, pour la plupart transversales, se sont intéressées à l'existence de perturbations des fonctions neurologiques centrales des travailleurs exposés, à l'aide de tests neuropsychologiques et neurophysiologiques poussés. En 1990, l'étude canadienne de Rifat (Rifat 1990) a fait date en étudiant le devenir cognitif de mineurs exposés volontairement pendant plusieurs années à l'aluminium par inhalation de poudre de Mc Intyre (Al 15 % + Al O<sub>3</sub> 85 %) utilisée alors pour la prévention de la silicose. Enfin, plus récemment, de rares études ont exploré l'exposition professionnelle à l'aluminium comme potentiel facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

### 4.2.4.2. Observations cliniques d'encéphalopathie

Huit publications (Spofforth, 1921 ; Mc Laughlin *et al.* 1962 ; Longstreth *et al.* 1985 ; Kobayashi *et al.* 1987 ; White *et al.* 1992 ; Almkvist *et al.* 1994 ; Sjögren *et al.* 1996, et 1999) ont rapporté 29 cas d'encéphalopathie observés chez des travailleurs exposés à l'aluminium. Ces malades avaient été exposés pendant 2 à 30 ans à l'aluminium ; la plupart d'entre eux, pendant plus de 10 ans. Dans 27 cas, ils avaient été employés dans des secteurs d'activité où l'exposition à l'aluminium est habituellement forte. Dans tous les cas, des signes de détérioration intellectuelle ont été observés ; ils étaient parfois associés à des troubles de l'humeur, à des altérations de la dextérité, de la coordination et de l'équilibre. Les concentrations sanguine et urinaire du métal n'ont été mesurées que dans un cas (Sjögren *et al.* 1999) ; elles 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 encéphalopathes, après leur décès ; elle était élevée dans le tissu frais de deux d'entre eux (respectivement 5  $\mu\text{g}/\text{g}$  [McLaughlin *et al.* 1962] et 0,55 à 0,98  $\mu\text{g}/\text{g}$  [Sjögren *et al.* 1999]) ; l'autopsie du troisième a révélé des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer avec des concentrations élevées d'aluminium au niveau des plaques (Kobayashi *et al.* 1987).

La responsabilité de l'exposition à l'aluminium est toujours douteuse, parce que les manifestations observées n'ont aucun caractère spécifique, 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.

### 4.2.4.3. Perturbations des fonctions neurologiques centrales

La plupart des études publiées sont des études transversales portant sur quelques dizaines de sujets exposés professionnellement ayant été soumis à des examens neurologiques ou à des tests neuropsychologiques et neurophysiologiques poussés. Le groupe des travailleurs exposés devait souvent avoir accumulé une durée minimum d'exposition. Il a en général été comparé à un groupe d'autres travailleurs de la même entreprise effectuant des tâches semblables mais non exposés à

l'aluminium (par exemple les soudeurs Alu comparés aux soudeurs acier). Que ce soit individuellement ou au niveau du groupe de travailleurs, l'exposition à l'aluminium a généralement été quantifiée au moyen de biomarqueurs dans les urines ou le sang ou, plus rarement, par des dosages atmosphériques sur le lieu de travail. Cette quantification de l'exposition a permis d'étudier des relations dose-réponse. Il faut cependant noter que les indicateurs utilisés (concentrations urinaires, sériques et/ou atmosphériques d'aluminium au moment de l'étude) sont des mesures de l'exposition actuelle au métal. L'étude de l'influence du cumul de l'exposition a été faite à partir de la durée totale de l'exposition (en années de travail ou en heures de soudage par exemple) et souvent les sujets ne sont considérés comme exposés qu'après avoir accumulé une durée minimum d'exposition.

Les facteurs de confusion potentiels (âge, niveau socioculturel, consommation d'alcool) ont été pris en compte dans les comparaisons dans la plupart des études (tableau 7), ainsi que les expositions professionnelles à d'autres neurotoxiques.

Les évaluations des atteintes neurologiques portent sur quatre catégories de paramètres :

#### a) Examen neurologique

La présence de signes cliniques d'atteinte neurologique ou l'existence d'antécédents neurologiques étaient une clause d'exclusion pour la participation aux tests psychométriques. La mise en évidence d'une atteinte clinique n'était pas l'objectif des études rapportées dans ce chapitre.

#### b) Symptômes et troubles de l'humeur rapportés

Afin d'identifier des altérations de l'humeur ou l'existence de symptômes peu spécifiques, six études ont utilisé le questionnaire du Profils of Mood States Inquiry (POMS). Parmi les catégories de symptômes et de troubles de l'humeur explorés (confusion, fatigue, dépression, irritabilité), ce sont la fatigue (Hänninen 1994 ; Sjögren 1996 ; Kilburn 1998 ; Guo 1999 ; Riihimäki 2000) et l'irritabilité (Hänninen 1994 ; Kilburn 1998 ; Guo 1999 ; Riihimäki 2000) qui sont plus souvent rapportées par les sujets exposés, parfois avec une corrélation avec les biomarqueurs d'exposition.

#### c) Tests neuropsychologiques.

Les différentes fonctions testées n'ont pas été évaluées séparément dans toutes les études et les outils utilisés (tests psychométriques) ne sont pas identiques d'une étude à l'autre. Les scores obtenus sont dans la limite de la normalité pour les tranches d'âge étudiées. On observe que les tests verbaux semblent peu sensibles au statut exposé ou non-exposé, les atteintes les plus fréquemment rapportées concernent la motricité (Hosovski 1990 ; Bast-Pettersen 1994 ; Sjögren 1996 ; Kilburn 1998), l'organisation visuo-spatiale (Hosovski 1990 ; Bast-Pettersen 1994 ; Kilburn 1998 ; Akila 1999 ; Riihimäki 2000) et la mémoire (Hosovski 1990 ; Hänninen 1994 ; Akila 1999 ; Guo 1999), atteintes souvent corrélées au niveau d'exposition à l'aluminium.

En dehors de ces études transversales, l'étude canadienne de Rifat (Rifat 1990) a évalué en 1988-1989 l'état cognitif de 261 mineurs ayant volontairement été exposés à l'aluminium pendant plusieurs années entre 1940 et 1959 par inhalation de poudre de Mc Intyre (Al 15 % + Al O<sub>3</sub> 85 %) utilisée alors pour la prévention de la silicose à 346 mineurs non exposés. Cette étude qui utilise trois tests cognitifs différents, met en évidence un risque relatif<sup>12</sup> de 2,6 pour au moins un mauvais score et une relation dose effet<sup>13</sup> avec le nombre d'années d'exposition (exposition cumulée estimée à 375 mg d'Al alvéolaire par an).

#### d) Tests neurophysiologiques

Quatre études ont rapporté les résultats d'un examen électro-encéphalographique (EEG), et deux d'entre elles ceux d'un examen quantifié (Hänninen 1994 ; Sjögren 1996 ; Riihimäki 2000 ; Iregren 2001). L'EEG quantifié montrait dans les deux études réalisées par la même équipe, chez des soudeurs (Hänninen 1994 ; Riihimäki 2000), une augmentation de l'activité lente (delta et thêta) et une diminution de l'activité alpha dans la région frontale, corrélées à la concentration urinaire ou sérique d'aluminium. Les anomalies EEG rencontrées n'apparaissent ni très importantes ni spécifiques et l'on ne sait pas si elles sont réversibles à l'arrêt de l'exposition. 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.

Les potentiels évoqués ont également été examinés dans quatre études (Hänninen 1994 ; Sjögren 1996 ; Riihimäki 2000 ; Letzel 2000) : les potentiels évoqués cognitifs P300 dans 4 cas et les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral dans un cas (Sjögren 1996). Aucune association n'a été trouvée entre l'exposition à l'aluminium et les potentiels évoqués.

<sup>12</sup> Le risque relatif correspond au rapport suivant : fréquence de l'événement de santé chez les exposés/fréquence de l'événement de santé chez les non exposés. Il signifie ici que le pourcentage de sujets ayant eu au moins un mauvais score était 2,6 fois plus important dans le groupe des mineurs exposés que dans le groupe des mineurs non exposés.

<sup>13</sup> Relation dose-effet : 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. Dans le cas décrit, plus le nombre d'année d'exposition était important plus le score était mauvais.

#### 4.2.4.4. Maladie d'Alzheimer

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).

L'étude de Salib et Hillier (1996) a comparé 198 cas de maladie d'Alzheimer (diagnostiqués selon les critères NINCDS-ADRDA) à 340 témoins, dont 164 étaient atteints d'une autre démence. Les expositions professionnelles antérieures étaient identifiées par un entretien direct avec des proches des sujets selon un questionnaire standardisé. La liste des métiers considérés comme ayant entraîné une exposition à l'aluminium n'est pas précisée. A l'issue des entretiens, 22 cas (11,2 %), 19 témoins (11,5 %) atteints d'autres démences et 20 autres témoins (11,3 %) ont été considérés comme ayant eu une exposition professionnelle à l'aluminium. Les auteurs ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition professionnelle à l'aluminium et la maladie d'Alzheimer, puisque l'odds ratio global est de 0,98 (IC 95 % : 0,53-1,75) après ajustement sur l'âge à l'enquête, l'âge au début de la maladie, le sexe, la durée de la maladie, la durée de travail et une histoire familiale de démence. Cette étude est directement pertinente à la question de l'association entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer, mais il est difficile de juger la validité de l'évaluation des expositions professionnelles. L'existence d'une usine produisant ou travaillant l'aluminium (« aluminium factory ») est mentionnée, mais les contacts des auteurs pour identifier les anciens travailleurs ont été infructueux.

Graves *et al.* (1998) ont interrogé les conjoints de 89 sujets ayant eu un diagnostic de maladie d'Alzheimer (critères du NINCDS/ADRDA ; 68 % des sujets éligibles) et 89 conjoints de témoins sains appariés sur l'âge et le sexe. L'histoire professionnelle détaillée de chaque sujet a ensuite été évaluée par un spécialiste en hygiène industrielle en vue d'identifier une éventuelle exposition professionnelle à l'aluminium, ainsi que sa durée et son intensité. Globalement, le risque de maladie d'Alzheimer associée à l'exposition à l'aluminium est augmenté non significativement (OR = 1,46 IC95 % : 0,62-3,42 après ajustement sur l'âge et le niveau d'éducation). Aucune relation n'a été trouvée avec l'intensité ou la durée de l'exposition.

Par ailleurs, une étude française (Moulin, 2000) a analysé les causes de mortalité dans une cohorte de 2 133 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-balançé 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.

Les études les plus informatives sont résumées dans le tableau 7.

#### 4.2.4.5. Conclusion

Les études sur le risque neurotoxique des expositions professionnelles à l'aluminium portent en général sur des petits groupes de sujets (quelques dizaines) fortement exposés à l'aluminium, par voie respiratoire. Toutes les études en milieu professionnel, sauf deux, rapportent des déficits dans les scores des tests neuropsychologiques en relation avec l'exposition à l'aluminium. Cette exposition a été quantifiée, le plus souvent au moyen de biomarqueurs de l'exposition à l'aluminium. Certaines études ont mis en évidence une corrélation entre la fréquence des anomalies des tests ou leur intensité et les teneurs urinaires et plasmatiques en aluminium. Ainsi, Riihimäki (2000) a proposé à partir d'examen détaillés sur 90 soudeurs, un seuil d'effet à des concentrations de 4-6  $\mu\text{mol/l}$  (108-162  $\mu\text{g/L}$ ) dans les urines et 0,25-0,35  $\mu\text{mol/l}$  (7-9  $\mu\text{g/L}$ ) dans le sérum. Ce seuil a été déterminé après avoir défini avec des critères propres à l'étude l'atteinte neurologique à partir de six domaines : (i) l'existence de symptômes rapportés (en particulier des problèmes de mémoire ou de fatigue), (ii) acuité visuelle, (iii) attention, (iv) sphère verbale, (v) mémoire visuospatiale, (vi) EEG anormal. Un score individuel est établi par le nombre de domaines touchés. Ce score est ensuite mis en relation avec une évaluation de la charge corporelle en aluminium. Cette charge a été estimée pour chaque sujet par la somme des concentrations sériques et urinaires, somme qui permet, selon les auteurs, de tenir compte des variations individuelles d'excrétion rénale ou de liaison aux protéines sériques. Si les auteurs sont bien conscients du côté exploratoire de leur proposition, elle s'appuie néanmoins sur des examens très détaillés explorant un large éventail d'atteintes (6 symptômes, 18 tests neuropsychologiques, EEG, P-300) auprès de 90 sujets.

L'observation de relations dose-effet avec les biomarqueurs d'exposition à l'aluminium n'exclut pas que des expositions à d'autres substances neurotoxiques (i.e. manganèse) au cours de l'emploi actuel ou au cours d'emplois précédents contribuent aux effets observés. Cependant les études qui concluent à des

déficits plus importants chez les professionnels exposés à l'aluminium ont parfois analysé les scores des tests neuropsychologiques de sujets exposés et de témoins à niveau équivalent d'exposition à d'autres neurotoxiques retrouvés dans l'environnement du poste de travail (Sjögren, 1990, 1996 ; Bast-Pettersen, 1994 ). 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.

La faible taille des groupes étudiés et le manque de standardisation entre études ne permet pas de définir des atteintes spécifiques et la réversibilité des troubles observés n'a pas été étudiée. Par ailleurs, dans l'interprétation globale de ces études et en toute rigueur, il convient d'envisager la possibilité que les résultats portés à notre connaissance 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.

Cependant, les études publiées, dont certaines récemment, ont été jugées dans le cadre de cette expertise fournir un niveau de preuve suffisant pour considérer que des expositions chroniques à l'aluminium par voie respiratoire sont susceptibles d'engendrer des perturbations des fonctions neurologiques centrales avec une relation de type dose-effet. Il conviendrait néanmoins que des études soient réalisées pour étudier la réversibilité des troubles à l'arrêt de l'exposition.

Certains auteurs ont proposé des relations dose-effet sur la base de leurs observations, les doses étant alors exprimées en terme de concentrations urinaires et plasmatiques ou encore en années d'exposition. Il serait souhaitable de poursuivre l'analyse de l'ensemble des études, sous forme d'analyse conjointe<sup>14</sup>, afin de valider ces propositions sur des données plus puissantes et dégager alors une valeur toxicologique de référence sur laquelle s'appuyer pour établir des recommandations de prévention en milieu professionnel. Il convient de remarquer à ce propos que la valeur haute du seuil dans les urines, proposée par l'équipe finlandaise de Rihimäki (Riihimäki 2000), correspond à celle retenue actuellement dans ce pays par les hygiénistes comme valeur limite recommandée (160 µg/L). L'Allemagne recommande quant à elle une valeur de 200 µg/L (BAT). Ces valeurs, qui restent non réglementaires, servent de référence aux médecins du travail en France.

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 ont une portée assez limitée :

- L'étude de mortalité de Moulin *et al.* (2000) dans l'industrie de l'aluminium en France montrant un excès non significatif de décès par psychose et maladies neuro-dégénératives est difficilement interprétable compte-tenu de la mauvaise qualité des certificats de décès, en particulier pour ces diagnostics.
- Les deux études cas-témoins sur des patients atteints de maladie d'Alzheimer ne permettent pas de conclure à l'existence d'un excès de risque de maladie d'Alzheimer lié aux antécédents professionnels explorés (Salib *et al.* 1996 ; Graves *et al.* 1998).

<sup>14</sup> Dans ce type d'analyse, les auteurs des études sont invités à mettre ensemble leurs données d'origine en vue d'une analyse conjointe et discussion consensuelle.

**Tableau 7.** Etudes des effets neurologiques lors d'une exposition professionnelle à l'Aluminium

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Exposition (niveaux)	Etat de santé	Résultats
Sjögren <i>et al.</i> (1990)	Suède	Transversale	65 soudeurs Alu Age moyen ≈ 47,5 ans 217 soudeurs rails	Nombre cumulé d'heures de soudage Excrétion urinaire Alu non quantifiée : ([Al] <sub>u</sub> ) de l'ordre de 248 µg/L cité par Hänninen) Durée exposition : 200 à 60 000 heures	Auto questionnaire Symptômes neuropsychiques :  3 symptômes au moins	Chez soudeurs exposés à Al : - Perte de concentration (RR : 2,3 ; 1,2-4,8) - Dépression (RR : 2,8 ; 1,2-6,5)  - RR : 2,8 [1,1 – 7,2] pour ≥ 2000heures de soudage sur Al (≥ 13 ans), après ajustement sur : âge, exposition au chrome, nickel, plomb, manganèse.  NB : des relations sont également retrouvées avec l'exposition au plomb et au manganèse.
Hänninen <i>et al.</i> (1994)	Finlande	Transversale	17 soudeurs Alu Age moyen ≈ 36,6 ans	[Al] <sub>u</sub> = 24-165 µg/L m = 76 µg/L ; médiane = 65 µg/L  [Al] <sub>s</sub> = 1-17 µg/L m = 6 µg/L ; médiane = 5 µg/L  Durée moyenne exposition Al : 4ans	Tests neuropsychologiques  Questionnaire symptômes et humeurs  EEG quantifié Potentiels évoqués cognitifs (P 300)	Corr (Mémoire et apprentissage, [Al] <sub>u</sub> ) = de -0,46 à -0,57 Corr (Variance temps de réaction, [Al] <sub>s</sub> ) = 0,66 Corr (symptômes, [Al] <sub>s</sub> ) : -0,35. à -0,76 - Corrélation entre activités EEG δ et θ dans la région frontale et [Al] <sub>s</sub> - Corrélation entre activité EEG α en frontal et [Al] <sub>s</sub> - Pas d'anomalie des potentiels évoqués

**I - Etudes chez les soudeurs**

Tableau 7 (suite)

I Etudes chez les soudeurs (suite)

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Exposition (niveaux)	Etat de santé	Résultats
Sjögren et al. (1996)	Suède	Transversale	38 Soudeurs Alu (> 5 ans exposition) Age moyen = 39,0 ans 39 soudeurs rail	Poussières (1970) 10 mg/m <sup>3</sup> (Alu : 40 % poussières) [Al] <sub>u</sub> : médiane = 24 µg/g créat vs 4,7 µg/g créat (témoins) [Al] <sub>s</sub> : médiane = 3 µg/L vs 1 µg/L (témoins) Durée exposition Al : Médiane : 7065 heures	5 questionnaires  10 tests psychologiques  3 examens neurophysiologiques : EEG, potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEA), potentiels évoqués cognitifs (P 300)	Plus de plaintes concernant la sphère neurologique (en particulier fatigue), chez sujets exposés à Al (p < 0,05). Relation dose-effet vs [Al] <sub>u</sub> .  Diminution significative de la motricité dans 4 tests, corrélée à [Al] <sub>u</sub> dans 2.  ns  Ajustement sur âge, plombémie, consommation d'alcool.
Akila et al. (1999)	Finlande	Transversale	Soudeurs alu (MIG) Témoins : soudeurs sur acier doux Age moyen ≈ 36,8 à 41,3 ans 28 non exposés 27 faiblement exposés 24 fortement exposés	[Al] <sub>u</sub>  m = 12 µg/L (< 27 µg/L) m = 61 µg/L (27-108 µg/L) m = 269 µg/L (> 110 µg/L)  Pas d'information sur la durée d'exposition et les nuisances associées	Tests neuropsychologiques :  . motricité . attention . capacités verbales . organisation visuospatiale . mémoire-apprentissage	ns *(dual task) p < 0,05 ns * (block design) * (3/5 tests)  ajustement sur âge et éducation NB : cf Hämmänen 1994 Cf Riihimäki 2000

Riihimäki (2000)	Finlande	Transversale	65 soudeurs Aluminium 25 témoins (soudeurs acier doux) Faiblement exposés Fortement exposés Ages, niveaux d'éducation et consommations d'alcool semblables chez exposés et témoins Age moyen ≈ 36 et 42 ans	[Al] <sub>u</sub> Médiane 13,5 µg/L (3-32) Médiane 54 µg/L (8-154) Médiane 238 µg/L (86-745) [Al] <sub>s</sub> : médiane (étendue) Témoins : 2 µg/L (1-3) Exp faible : 4 µg/L (2-6) Exp forte : 13,5 µg/L (7-27) Médiane durée exposition à Al : - 56 mois dans groupe faible - 165 mois dans groupe fort	Questionnaire symptômes et humeur Tests neuropsychologiques EEG quantifié Potentiels évoqués cognitifs (P 300)	Fatigue, dépression, troubles de mémoire et de concentration, plus fréquents exposés et augmentent avec exposition. Troubles de l'attention. Altérations de la mémoire visuelle. Anomalies chez les soudeurs Alu. Proposition d'une relation dose effet entre le nombre de tests perturbés (exploration de 6 aires critiques) et la charge en aluminium estimée à partir des concentrations urinaires et sériques : proposition d'un seuil d'effet pour [Al] <sub>u</sub> : 108-162 µg/L et [Al] <sub>s</sub> : 7-9 µg/L.
Bast-Pettersen et al. (2000)	Norvège	Transversale	- 20 soudeurs sur Al (âge moyen = 33 ans)  - 20 témoins (âge moyen = 34 ans)	- Exposition moyenne = 8,1 ans (2-21) - [Al] <sub>u</sub> médiane = 42 µg/L (19-130) - [Al] <sub>air</sub> = 1,18 mg/m <sup>3</sup> (0,57-3,77) (à l'intérieur protections)	Questionnaire Tests psychométriques (mesures temps de réaction) Mesure tremblement	- Plus de plaintes chez les soudeurs (p < 0,05) concernant sphère neurologique. - Pas d'allongement des temps de réaction chez soudeurs, mais ↑ corrélée à [Al] <sub>air</sub> - Pas de tremblement plus fréquent chez exposés ; mais ↑ tremblement avec durée exposition (après ajustement sur âge).

ns : non significatif ; [Al]<sub>u</sub> et [Al]<sub>s</sub> : respectivement concentrations d'aluminium urinaire et sérique ; créat : créatinine ; vs : versus ; ↑ : augmentation

Tableau 7 (suite)

II - Etudes dans les fonderies d'aluminium

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Exposition (niveaux)	Etat de santé	Résultats
Hosovski et al. (1990)	Yougoslavie	Transversale	87 ouvriers production Alu (fonderie) Age moyen ≈ 40,7 ans 60 ouvriers non exposés  Appariés sur âge, ancienneté et statut social	De 4,6 à 11,5 mg/m <sup>3</sup> dans l'air [Al] <sub>u</sub> moyenne : 45,4 µg/L vs. 7,3 µg/l (témoins)	Temps de réaction Tests de Wechsler Test de Bender (coordination oculomotrice)	Pas d'altération des temps de réaction simple ; allongement du temps de réaction complexe (p < 0,001). Pas de différence de QI. Trouble de la coordination oculomotrice. Déficit d'attention de mémoire, de coordination visuospatiale, de stabilité émotionnelle.
Bast-Pettersen et al. (1994)	Norvège	Transversale	38 ouvriers d'une fonderie d'Aluminium (procédé Söderberg) : - 14 ouvriers salle d'électrolyse (>10 a) - 8 fonderie - 16 témoins Age moyen ≈ 63,1 ans	Poussières totales : 3 à 9,5 mg/m <sup>3</sup> dont 20 % Al  [Al] <sub>u</sub> : moyennes 12,6 µg/L 9,9 µg/L 7,8 µg/L  Co-exposition aux fluorures, brais, chaleur, champs électromagnétiques	Questionnaire symptômes  Tests neuropsychologiques Motricité : mesure tremblement  Temps de réaction Vitesse/efficacité Mémoire/apprentissage Intelligence dont organisation visuospatiale	Plus de plaintes concernant la sphère neurologique, dans le groupe électrolyse (OR = 6,0 [0,6 – 62]) et dans le groupe fonderie (OR = 15,0 [1,3 – 174,4]).  Plus fréquent dans le groupe électrolyse (p = 0,03) ns ns ns ns OR = 4,0 [0,8 – 21]
Dick et al. (1997)  Sim et al. (1997)	USA	Transversale	- 63 travailleurs d'une fonderie d'Al (âge = 54 ± 6,2 ans) - 37 témoins (âge = 53,9 ± 7,4 a)	- Atelier d'affinage électrolytique - Exposition > 10 ans chez tous les sujets - [Poussières]air exposés = 12,5 mg/m <sup>3</sup> - [Poussières]air témoins = 4,5-10,5 mg/m <sup>3</sup> [Al] <sub>air</sub> = 0,24-0,61 mg/m <sup>3</sup> (exposés) ; 0,03-0,09 mg/m <sup>3</sup> (non exposés) Co-exposition au CO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> S, HF, HAP (brais)	Auto-questionnaire Examen clinique Tests psychométriques (mesures du tremblement; du temps de réaction simple et de la mémoire verbale (WAIS))	Pas de différence entre les deux groupes, en ce qui concerne l'existence de tremblement, les temps de réaction et la mémoire verbale. Mais risque significativement plus élevé de troubles de la coordination et d'idées dépressives chez les exposés.

Guo <i>et al.</i> (1999)	Chine	Transversale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 103 ouvriers d'une usine de production d'Al (âge moyen = 37,6 ans)</li> <li>- 64 témoins (âge moyen = 39,8 ans)</li> <li>- Pas de différence du niveau d'éducation et de la consommation d'alcool</li> <li>- Stratification en groupes de 25-34, 35-44 et 45-60 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>[Al]_{air} = 5,3 \text{ mg/m}^3</math> (0,67-10,76)</li> <li>- <math>[F^-]_{air} = 0,59 \pm 0,24 \text{ mg/m}^3</math></li> <li>- <math>[Al]_{u}</math> : moyenne exposés : 30 <math>\mu\text{g/L}</math> (7,9-105,3)</li> <li>- non exposés : 15 <math>\mu\text{g/L}</math> (4,7-26,7)</li> </ul>	Questionnaire Tests psychométriques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tension, dépression, colère, fatigue plus fréquentes chez exposés dans la classe 45-60 ans.</li> <li>- Digit symbol : score inférieur, en cas d'exposition, chez les 35-44 ans.</li> <li>- Score inférieur, en cas d'exposition, pour le Pursuit aim test chez les 35-44 et les 45-60 ans.</li> <li>- Troubles mnésiques (digit span) en cas d'exposition, chez 25-34 ans.</li> </ul>
Moulin <i>et al.</i> (2000)	France	Cohorte historique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usine production d'Al procédé Söderberg</li> <li>- 2 133 hommes employés au moins 1 an (1950 et 1994)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aluminium</li> <li>Brais (HAP)</li> <li>Fluorures</li> <li>Amiante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalité entre 1968 et 1994</li> <li>- SMR (référence = mortalité régionale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 335 décès ; SMR = 0,81.</li> <li>- 19 cancers broncho-pulmonaires (SMR = 0,63).</li> <li>- 7 cancers des voies urinaires (SMR = 1,77 ; IC : 0,71-3,64).</li> <li>- 6 décès par psychose et maladies neuro-dégénératives (SMR = 2,39 ; IC 95 % : 0,88-5,21).</li> </ul>
Iregren <i>et al.</i> (2001)	Suède	Transversale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 119 fondeurs d'aluminium (âge médian = 46,1 ans).</li> <li>- 39 témoins (ceux de l'étude de Sjögren <i>et al</i> 1996)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée expo Al = 15 ans</li> <li>- <math>[Al]_{is}</math> : 1 <math>\mu\text{g/L}</math></li> <li>- <math>[Al]_{u}</math> : 4,2 <math>\mu\text{g/g}</math> créat</li> <li>- <math>[Al]_{is}</math> : 1 <math>\mu\text{g/L}</math></li> <li>- <math>[Al]_{u}</math> : 4,7 <math>\mu\text{g/g}</math> créat</li> </ul> <p>NB : les valeurs indiquées sont des médianes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Questionnaires</li> <li>- Tests psychométriques</li> <li>- EEG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'effet détectable chez les fondeurs.</li> <li>- La biométrie indique une faible exposition.</li> </ul>

Tableau 7 (suite)

III - Autres secteurs d'activité

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Exposition (niveaux)	Etat de santé	Résultats
Rifat <i>et al.</i> (1990)	Canada	Cohorte historique	261 mineurs exposés  346 mineurs non exposés  Début expo : entre 1940 et 1959 Durée expo : 6 mois à 36 ans Fin suivi : 1988 (âge moyen ≈ 68 ans)	- Inhalation volontaire de poudre de Mc Intyre pour la prévention de la silicose (Al 15 % + Al O <sub>3</sub> 85 %) - 20 000 à 34 000 ppm pdt 10 minutes chaque jour - Exposition cumulée estimée à 375 mg d'Al alvéolaire par an	Pathologie neurologique  Trois tests cognitifs MMSE CPM SDMT	- Pas de lien avec l'exposition.  - RR : 2,6 (p < 0,05) pour au moins un mauvais score.  - Relation dose-effet avec le nombre d'années d'exposition ajustement sur : âge à l'examen, âge à l'embauche, nombre d'années de travail, scolarité, origine géographique, trauma, hypertension.
Kilburn <i>et al.</i> (1998)	USA (Alabama)	Transversale	41 ouvriers du recyclage du Al (28 % des éligibles) ; âge moyen : 45,4 ans  Témoins : - 32 (locaux) : amis, parents ; âge moyen : 31,6 ans + - 66 (régionaux) : témoins historiques ; âge moyen : 41,2 ans	Durée et intensité de l'exposition à Al non précisées  Co-exposition probable à : manganèse, fluor, chlore, cuivre, fer, oxydes de carbone...	- Questionnaire - Temps de réaction - Mesure de l'équilibre - Réflexes oculaires - Vision des couleurs - Tests d'intelligence non verbale - Test de motricité - Profils d'humeurs	Chez exposés : - allongement des temps de réaction simple et complexe ; - troubles de l'équilibre ; - troubles de la vision des couleurs ; - troubles de l'humeur.  Prise en compte de : âge, niveau d'éducation.

Letzel (2000)	Allemagne	Longitudinale	32 ouvriers de la production de poudre d'Al ; âge moyen = 41,5 ans au 1 <sup>er</sup> examen ; durée exposition médiane : 12,6 ans au 1 <sup>er</sup> examen  21 suivis pendant 5 ans durée d'exposition médiane : 16 ans au 2 <sup>ème</sup> examen  30 ouvriers non exposés appariés sur : âge, qualification, éducation	<p>[Al]<sub>u</sub> médiane : 109,9 µg/L [Al]<sub>s</sub> médiane : 8,7 µg/L</p> <p>[Al]<sub>u</sub> médiane : 98,8 µg/L [Al]<sub>s</sub> médiane : 8,5 µg/L</p> <p>[Al]<sub>u</sub> médiane : 7,6 µg/L [Al]<sub>s</sub> médiane : 4,3 µg/L</p> <p>Niveaux diminués lors du second examen</p> <p>Exposés : [Al]<sub>u</sub> médiane : 24,1 µg/L [Al]<sub>s</sub> médiane : 6,7 µg/L</p> <p>Non-exposés : [Al]<sub>u</sub> médiane : 6,5 µg/L [Al]<sub>s</sub> médiane : 4,3 µg/L</p>	<p>2 fois à 5 ans d'intervalle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- examen médical</li> <li>- tests psychométriques (spécialisés solvants)</li> <li>- potentiels évoqués cognitifs (P 300)</li> </ul> <p>ns ns ns</p>	
Iregren et al. (2001)	Suède	Transversale	<p>- 16 ouvriers de production de poudre d'aluminium (âge médian = 34,7 ans)</p> <p>- 39 témoins (ceux de l'étude de Sjögren et al. 1996)</p>	<p>- Durée expo Al = 8 ans</p> <p>- [Al]<sub>sang</sub> : 9 µg/L</p> <p>- [Al]<sub>urines</sub> : 59 µg/g créat</p> <p>- [Al]<sub>s</sub> : 1 µg/L</p> <p>- [Al]<sub>u</sub> : 4,7 µg/g créat</p> <p>NB : les valeurs indiquées sont des médianes</p>	<p>- Questionnaires</p> <p>- Tests psychométriques</p> <p>- EEG</p>	<p>- Pas d'effet détectable chez les ouvriers de production de poudre d'aluminium.</p> <p>- La biométrie indique une exposition modérée et de brève durée.</p>

#### 4.2.5. Effets neurologiques en population générale

Malgré la faible absorption de l'aluminium par voie digestive et l'efficacité attendue des barrières physiologiques en conditions normales, le rôle potentiel de l'aluminium dans la survenue de maladies dégénératives du système nerveux central en population générale a été évoqué dès 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 plus récentes 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.

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 1990), 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.

Les études s'intéressant, en population générale, à d'autres vecteurs d'exposition que l'eau sont soit des études de mortalité, dont la portée est fortement limitée par la mauvaise qualité de l'indicateur d'effet (démence signalée par le certificat de décès), soit des études cas-témoins explorant de multiples facteurs de risque potentiels de la maladie d'Alzheimer et qui n'ont pas été conçues pour analyser particulièrement l'exposition à l'aluminium, celle-ci restant mal appréhendée (alimentation, produits de santé, cosmétiques).

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 physiopathologique. 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. Les études les plus récentes ainsi que les études importantes réalisées en recherche clinique avant la publication de l'IPCS ont été analysées par le groupe de travail.

Les études épidémiologiques qui ont exploré l'exposition à l'aluminium dans l'eau de consommation, dans l'alimentation, dans les produits de santé et les cosmétiques ainsi qu'à partir d'indicateurs biologiques sont présentées ci-dessous.

##### 4.2.5.1. Effets neurologiques et aluminium dans l'eau de consommation

###### 4.2.5.1.1. Exposition aiguë et troubles cognitifs

En juillet 1988, 20 tonnes de sulfate d'aluminium ont été accidentellement déversées dans un réseau d'eau desservant une population de 20 000 personnes résidant en Cornouailles (Camelford). L'eau est alors fortement contaminée par l'aluminium (plus de 650 mg/L, alors que la réglementation prévoit une limite de 0,2 mg/L), le pH est très bas et des fortes concentrations en cuivre (plus de 22,5 mg/L) et en plomb (plus de 0,46 mg/L) sont également notées. Dans les suites de l'accident, des plaintes ont émergé parmi les personnes intoxiquées à type d'éruption cutanée, de troubles gastro-intestinaux, de douleurs musculaires ainsi que de troubles de la concentration et de la mémoire. Plusieurs publications ont porté sur cet épisode de contamination accidentelle par de fortes doses d'aluminium dans un réseau d'approvisionnement en eau (Golding 1991, McMillan 1993, Altmann 1999). Il s'agit cependant plus de descriptions de cas que d'une analyse épidémiologique. Le développement des capacités intellectuelles d'un groupe d'enfants scolarisés dans cette zone a été étudié dans l'année suivant l'accident, aucun effet lié à l'exposition n'a été démontré (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 sur un groupe de 55 sujets sélectionnés à partir de leurs plaintes persistantes pour des troubles de la mémoire et de la concentration (Altmann 1999). Cependant, face à l'observation chez 42 de ces 55 sujets âgés de 15 à 70 ans de performances plus faibles qu'attendues aux tests psychomoteurs (notamment symbol digit test) et d'une corrélation

entre les résultats du symbol digit test et des potentiels évoqués visuels, 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 neurologique majeur n'a été décrit après cet accident. En l'absence d'un suivi systématique au sein de cette population ayant eu une exposition aiguë, peu d'éléments viennent corroborer l'hypothèse d'un effet de l'aluminium sur le fonctionnement neurologique ou cognitif de ces sujets.

#### 4.2.5.1.2. Maladies neurodégénératives

##### 4.2.5.1.2.1. Sclérose latérale amyotrophique et maladie de Parkinson

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Parkinson (MP) sont deux maladies neurodégénératives sévères caractérisées par la perte de la fonction neuronale et par la présence de dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau (Garruto 1985). Des publications datant du début des années 1980 ont suggéré un rôle de l'aluminium dans la survenue de ces maladies fréquemment retrouvées chez les populations de Chamorro de Guam (Perl 1982, Garruto 1984). En effet, le sol et l'eau potable de Guam étaient décrites comme pauvres en calcium et magnésium, et riches en aluminium, fer et silicium et certaines observations anatomo-pathologiques avaient révélé la présence de dépôts intraneuronaux de calcium et d'aluminium dans le cerveau de patients atteints de SLA. Garruto a ainsi, au cours de plusieurs publications, avancé l'hypothèse que des déficiences nutritionnelles chroniques en calcium et en magnésium pourraient entraîner une augmentation de l'absorption d'aluminium, causant ainsi un dépôt dans les neurones. Ces dépôts d'aluminium pourraient à la longue entraîner des dégénérescences neuro-fibrillaires en interférant avec la structure des neurones. Dans sa publication de 1985, Garruto décrit la nette diminution de la fréquence de ces maladies dégénératives dans la population de Guam après un changement des habitudes alimentaires et de l'approvisionnement local en eau potable ce qui pourrait corroborer la théorie évoquée précédemment. Cependant, deux éléments ont été avancés mettant en doute le rôle de l'aluminium dans la prévalence des maladies dégénératives observées dans la population de Guam :

- l'implication probable de la consommation de graines du faux sagoutier : ces graines qui font partie de l'alimentation de la population de Guam contiennent l'acide aminé bêta-n-méthylamino-L-alanine, acide aminé toxique connu pour avoir causé une maladie dégénérative ressemblant à la SLA après avoir été ingéré à répétition par deux macaques de Buffon (ATSDR, 1999) ;
- les personnes non originaires de Guam qui y avaient habité pendant de longues périodes, ne présenteraient pas d'incidence accrue de maladie neuro-dégénérative, ce qui suggère une origine génétique plus qu'environnementale.

##### 4.2.5.1.2.2. Maladie d'Alzheimer

Une quinzaine d'études épidémiologiques, réalisées sur des populations de Norvège, de l'Ontario, du Québec, de l'Angleterre, de la Suisse et du sud de la France ont analysé, avec des méthodes différentes (études écologiques, cas-témoins, transversales de type exposés non exposés, cohorte), l'existence d'une association entre les teneurs en aluminium de l'eau distribuée et la maladie d'Alzheimer. Les principales études sont présentées dans le tableau 8. Quelques études anciennes ou jugées d'intérêt limité par le groupe de travail ne figurent pas dans ce tableau.

#### Description des études

- 1. Etudes écologiques** : elles proposent l'analyse de données recueillies au niveau de la population sans traitement de données individuelles. Ces études qui sont les plus anciennes ont orienté les recherches actuelles.
  - La première analyse de Flaten (Flaten 1990) a été publiée dans le cadre d'une étude écologique beaucoup plus large (Flaten 1991) examinant des indicateurs de mortalité pour de multiples pathologies (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, mais aussi cancers) et de nombreux éléments contenus dans l'eau. L'analyse portait sur 384 bassins de distribution d'eau couvrant ainsi 71 % de la population norvégienne (349 étaient des eaux de surface et 35 des eaux souterraines). Trois groupes de teneur en aluminium ont été fixés pour l'analyse avec beaucoup d'hypothèses pour le calcul des taux moyens. Dans cette étude, qui utilise un mauvais indicateur du diagnostic de démence (cause principale ou associée de décès), une corrélation positive entre démence et taux d'aluminium dans l'eau est décrite chez les femmes (coefficients de corrélation des rangs de Spearman entre 0,43 et 0,59 selon la période d'étude, tous significatifs). Chez les hommes, les coefficients varient entre 0,27 et 0,35 et ne sont pas significatifs. Ce résultat, malgré des

données sur la maladie et l'exposition de qualité médiocre a été souvent repris, depuis, comme une référence importante.

- La deuxième étude écologique qui a marqué cette littérature est anglaise et a été publiée en 1989 par Martyn (Martyn *et al.* 1989). Elle porte sur des cas de démence et de maladie d'Alzheimer relativement jeunes (entre 40 et 69 ans). Ces cas ont été repérés à partir de dossiers de sujets ayant eu des examens cérébraux par CT scanner. Ils ont été classés selon la probabilité de diagnostic de démence. Les taux d'aluminium dans l'eau sur 10 ans de 88 districts sont pris en compte et 5 groupes sont définis (<10 µg/L pris comme référence ; 10-40 ; 50-70 ; 80-110 ; > 110 µg/L). Le risque de maladie d'Alzheimer probable est augmenté sans effet dose dans les 4 groupes ; le risque relatif est égal à 1,5 (IC95 % [1,0-2,2]) pour le groupe 10-40 µg/L, RR=1,4 [1,0- 1,9] dans le groupe 50-70 µg/L, 1,3 [0,9-2,0] pour le groupe 80-110 et 1,5 [1,1-2,2] pour le groupe >110 µg/L. L'effet est plus marqué chez les moins de 65 ans et est retrouvé pour les deux sexes. Dans cette étude, le mode de repérage des cas est très particulier puisque le recrutement est fait à partir de dossiers d'imagerie et peut être à l'origine d'une sélection des cas. Un ajustement astucieux prenant en compte l'accessibilité des populations au CT scanner est proposé mais il est difficile de savoir s'il est satisfaisant. L'hypothèse de stabilité des taux sur 10 ans vient aussi limiter l'interprétation de cette analyse dont les résultats sont en faveur d'une association pour des doses d'aluminium même faibles.
- Le travail de Frecker (Frecker *et al.* 1991) porte sur différentes régions du Canada où la concentration en aluminium de l'eau de boisson est variable (hypothèses de consommation et de lieu de résidence constant au cours de la vie) avec l'utilisation des certificats de décès pour calculer des taux de prévalence des démences. L'analyse de ces données écologiques est succincte et les résultats sont contradictoires (taux de démence élevé dans une région à fort taux d'aluminium mais pas dans une autre). Cette étude est par contre la première à laisser apparaître le rôle possible d'un facteur concomitant, le pH (un taux élevé d'Alzheimer coïncide avec une zone à pH faible : 5,2).

**2. Cas-témoins** : quatre études de type cas-témoins sont présentées dans le tableau 8 ; les données transversales de l'étude PAQUID sont regroupées avec celles de l'analyse longitudinale. Par ailleurs, En 1991, Néri a publié une lettre dans le Lancet donnant des résultats très limités et peu détaillés sur une étude cas-témoins qui incluait 2 344 malades d'Alzheimer décédés dans des hôpitaux au Canada, cas repérés à partir des certificats de décès et comparés à des témoins ayant des diagnostics non-psychiatriques. Les risques associés à une concentration en aluminium dans l'eau supérieure à 200 µg/L (OR=1,46) ou à 100 µg/L (OR=1,26) ne sont pas significatifs avec une estimation des taux d'aluminium basés sur les données de surveillance d'archives du dernier lieu de résidence.

- En 1995, Forster (Forster *et al.* 1995) a publié une étude sur différents facteurs de risque de maladie d'Alzheimer dont l'aluminium. Les 109 cas de moins de 65 ans au début de la maladie ont été recrutés à partir de différentes sources médicales, le diagnostic était bien documenté (critères standards) mais seuls 50 % des cas ont pu être documentés rétrospectivement pour l'exposition à l'aluminium. Ils étaient appariés sur l'âge et le sexe à des témoins recrutés par les médecins généralistes. L'exposition à l'aluminium a été choisie comme celle de la zone où le sujet avait vécu le plus longtemps dans les dix ans précédents l'âge de début de la maladie d'Alzheimer pour chaque paire, en utilisant des données historiques de la compagnie locale d'eau qui sont disponibles pour 80 paires cas-témoins. Aucune relation significative n'est retrouvée quel que soit le seuil considéré (référence non précisée), les odds-ratio sont respectivement égaux à 1,2 [0,7-2,4] pour Al <50 µg/L, 0,8 [0,4-1,5] pour Al entre 50 et 99 µg/L, 0,8 [0,4-1,5] pour Al entre 100 et 149 µg/L et 1,0 [0,4-2,4] pour Al >149 µg/L. Aucune relation significative n'est retrouvée pour une consommation de thé > 4 tasses (OR=1,4 [0,8-2,6]) ou de médicaments anti-acides (OR=1,6 [0,8-3,5]). Les écueils pour l'étude de l'exposition, la sélection des sujets et la faible puissance de l'étude peuvent expliquer la négativité de cette étude, qui permettait cependant de confirmer le risque lié aux antécédents familiaux de démence (OR=2,5 [1,05-6,6]).
- L'étude de Mac Lachlan (Mac Lachlan 1996) en Ontario est la seule à porter sur des cas de maladie d'Alzheimer certains, documentés cliniquement et confirmés par un examen neuropathologique, mais la classification des cas ne se réfère pas à des critères standards. Un important effort a été aussi réalisé pour la reconstitution de l'histoire résidentielle des cas et des différents groupes témoins sur les 10 ans précédant le décès, le taux moyen d'aluminium dans l'eau est pondéré par les durées de résidence et repose sur des données détaillées fournies par les services de l'environnement pour 55 municipalités. L'analyse est réalisée par rapport au seuil de 100 µg/L et des risques bruts sont calculés pour l'exposition au moment du décès ou l'exposition pondérée sur 10 ans. Pour ce critère, où beaucoup de données sont manquantes, le risque est égal à 2,6 (1,2-5,7) et pour l'exposition au moment du décès, il est égal à 1,7 (1,2-2,5). Cependant, aucun des risques présentés n'est ajusté, il n'y a pas d'indication sur l'âge des sujets étudiés dans les deux groupes (>50 ans) ni sur l'âge de

début de la maladie d'Alzheimer. L'absence d'analyse multivariée et les biais de sélection (recrutement hospitalier, données manquantes) sont problématiques dans cette étude dont les résultats significatifs ne peuvent néanmoins être ignorés.

- Martyn en 1997 (Martyn *et al.* 1997) a repris les cas de son étude écologique (Martyn *et al.* 1989) et a documenté cliniquement les cas de maladie d'Alzheimer âgés de 42 à 75 ans, qui ont été comparés à différents groupes témoins appariés sur l'âge. Le taux d'aluminium est calculé pour chaque sujet en fonction de l'itinéraire résidentiel qui a été reconstitué depuis l'âge de 25 ans pour plus de 50 % des sujets et au moins avec un lieu de résidence pour 80 %. Les valeurs moyennes se situent entre 4 µg/L et 481 µg/L et sont répartis en 4 niveaux pour l'analyse qui est multivariée. Une seule mesure est en général disponible pour la silice. Les résultats sont négatifs quel que soit le sous-échantillon considéré. Pour les concentrations dans les 25 ans précédents le diagnostic, les OR varient entre 0,9 et 1,1 si les cas de MA sont comparés aux autres démences, et entre 0,48 et 1,04 s'ils sont comparés aux cancers cérébraux. Les biais de sélection et de recueil d'exposition (données incomplètes pour 50 % des sujets) sont importants, comme pour l'étude de Mac Lachlan. La puissance de cette étude négative est limitée mais aucune tendance ne peut être dégagée au vu des différents risques qui ont été calculés.
- L'article de Gauthier en 2000 au Québec (Gauthier *et al.*) est la seule étude qui prend en compte différentes formes chimiques d'aluminium dans l'eau de boisson. Elle porte sur 68 cas de maladie d'Alzheimer (dépistage en 3 phases et diagnostic sur des critères classiques de qualité) comparés à des témoins appariés. Les cas et les témoins ont été sélectionnés dans la région du Saguenay-lac Saint Jean à partir d'une enquête de santé chez les plus de 70 ans. Les dosages effectués dans 54 communes en 1995-1996 sont très complets et l'hypothèse d'une stabilité des taux depuis 1945 est avancée à partir de données d'archives. Ces dosages ont été utilisés dans une équation qui prend en compte l'histoire résidentielle des sujets depuis 1945 jusqu'au début de la maladie d'Alzheimer pour les cas et pour le témoin apparié. L'exposition individuelle moyenne est ainsi reconstituée sans que soit, là encore, relevée la quantité d'eau consommée. L'interrogatoire porte aussi sur les expositions professionnelles aux neurotoxiques. Les auteurs observent une association entre exposition à l'aluminium sous forme d'aluminium organique monomère dans un environnement caractérisé par des concentrations faibles d'aluminium (Al monomère < 4,53 X 10<sup>-7</sup>) et des valeurs hautes du pH (> 7,19). Les résultats sont présentés après ajustement (éducation, antécédents familiaux, Apo E4) : OR=2,7 [1,04-6,9] pour l'exposition à l'âge de début de la maladie d'Alzheimer, mais non significatif si l'on considère l'exposition à long terme depuis 1945 (OR=1,8 [0,7-4,7]). Il n'y a pas d'association avec aucune des autres formes d'aluminium (aluminium total filtré ou non filtré, monomère inorganique, polymère, AlOH, AlF, AlH<sub>3</sub>SiO<sub>4</sub><sup>2-</sup>). Au total, cette étude dans laquelle de multiples comparaisons ont été faites ne montre qu'un lien faible pour un type d'Al. Les taux d'aluminium totaux sont situés entre 10 et 377 µg/L et la discussion porte sur les différentes formes et l'importance des autres métaux ou minéraux (silice, calcium, sodium manganèse, carbone organique...) ou les caractéristiques physiques de l'eau (pH, conductivité...). Il est à noter que cette étude confirme l'excès de risque lié aux antécédents familiaux (OR : 6,15 [2,70-14]) et à la présence de l'allèle e4 de l'ApoE (OR : 4,96 [2,35-10,36]).

### 3. Etudes transversales exposés/non exposés : le recrutement de sujets est effectué après choix de zones contrastées pour l'aluminium dans l'eau.

Les deux études analysées ne portent pas sur la démence mais sur des scores obtenus à des tests neuropsychologiques qui sont peu informatifs. Elles sont toutes les deux négatives :

- L'étude suisse (Wettstein 1991) sur les troubles de la mémoire chez 800 sujets âgés de 80 à 85 ans dans deux zones contrastées (< 10 µg/L dans un secteur principalement avec des eaux souterraines vs. > 100 µg/L dans une zone avec des eaux de surface) n'a pas montré de relation : les scores pour les deux sous-items du *Mini Mental Status Examination* (MMSE) qui sont étudiés sont quasiment identiques dans les deux zones. Pour les scores liés aux capacités mnésiques, la moyenne est égale à 9,01 dans les zones à faibles concentrations et 9,04 dans les zones à fortes concentrations ; pour les capacités verbales, ces scores sont respectivement égaux à 2,79 et 2,80. Les scores utilisés ne sont ni sensibles, ni spécifiques pour étudier les troubles cognitifs. Cette étude est la seule qui comporte des dosages biologiques individuels sur 40 sujets (10 MA et 10 témoins dans les 2 zones) mais les résultats ne sont pas cohérents. Dans la maladie d'Alzheimer, les sujets de la zone Al élevé ont des taux sanguins plus bas que ceux de la zone Al bas (4,2 ± 3,1 µg/L vs 1,7 ± 2,4 µg/L, p=0,04) et aucune différence n'est observée pour les taux urinaires (41,3 µg/L vs 42,3 µg/L). Chez les sujets témoins, aucune différence n'est mise en évidence.
- L'étude plus ancienne de Wood (Wood 1988) en Grande Bretagne compare deux zones : l'une considérée à bas niveau d'aluminium (< 50 µg/L, n=227) et l'autre à haut niveau (180-250 µg/L, n=159). Elle utilise un score mental dont la validité n'est pas évaluable et ne montre aucune différence entre les deux groupes.

#### 4. Enquête de cohorte : PAQUID

Seule une cohorte française, PAQUID (QUID des personnes âgées) permet une analyse sur des cas incidents de démence ou de détérioration cognitive. Cette étude a fait l'objet de plusieurs publications tout d'abord sur l'analyse transversale avec des dosages sur l'eau de consommation réalisés pour l'étude. PAQUID est une cohorte constituée en 1989-1990 incluant près de 4 000 sujets de plus de 65 ans vivant à leur domicile (taux de participation 68 %). Ces sujets ont eu régulièrement une évaluation neuropsychologique éventuellement complétée par un examen neurologique permettant de suivre l'évolution de leur fonctionnement cognitif et de repérer les cas prévalents et incidents de démence et de maladie d'Alzheimer avec des critères standards. Les auteurs ont défini 78 aires de distribution de l'eau de boisson et ont pu réaliser des mesures dans 71 de ces zones couvrant les lieux de résidence de 3 430 sujets (*Jacqmin 1994, Jacqmin-Gadda 1996*) dans le projet ALMA sur l'aluminium. L'histoire résidentielle n'est pas prise en compte mais la population de l'étude est très stable pour ce paramètre. Le risque de moins bonnes performances cognitives (MMSE<24) est associé à l'aluminium pour des concentrations basses (3,5 µg/L) et dépend du pH et des silicates : une concentration élevée d'aluminium ne serait associée à une augmentation du risque de déficit cognitif que lorsque la concentration en silice et le pH sont faibles. A l'inverse, quand ils sont élevés, un effet protecteur de l'aluminium a été observé. Une analyse ne prenant pas en compte le pH ne montre pas d'association entre le taux d'aluminium dans l'eau et le déficit cognitif. Les modèles statistiques utilisés sont sensibles au mode de traitement des données, continu ou par classe et posent le problème des interactions entre teneur en aluminium et autres propriétés physico-chimiques de l'eau.

En 2000, Rondeau (*Rondeau et al. 2000*) retrouve 253 cas de démence dont 182 malades d'Alzheimer. Les taux d'aluminium utilisés dans cette analyse prennent en compte des mesures faites entre 1991 et 1994 dans 70 zones et varient entre 1 et 459 µg/L (médiane : 9 µg/L). De multiples facteurs d'ajustement sont pris en compte dans l'analyse qui introduit aussi la quantité d'eau consommée, eau du robinet ou eau minérale, l'utilisation de casseroles en aluminium. Le risque relatif de démence est estimé à 2,3 [1,4-3,8] pour les sujets résidant dans les communes où la concentration en aluminium est supérieure à 100 µg/L, pour la maladie d'Alzheimer il est estimé à 2,2 [1,2-3,8]. Aucun effet dose n'est mis en évidence et il faut souligner le faible nombre de sujets suivis dans les 4 communes avec une concentration supérieure à 100 µg/L (63 sujets dont 17 cas de démences), nombre qui a incité les auteurs à proposer une étude complémentaire (cf. fin du paragraphe). Les silicates sont protecteurs s'ils sont présents à des concentrations supérieures à 11,25 mg/L (RR : 0,74 [0,6-0,9]) ce qui accrédite l'hypothèse de Birchall sur le rôle de la silice comme facteur protégeant de la toxicité de l'aluminium.

Les données, analysées par un modèle de Cox par Rondeau *et al.* (2000), ont été, réanalysées en modélisant l'évolution des performances cognitives (MMS) par Rondeau *et al.* (2001) en utilisant un modèle linéaire mixte : des résultats qualitativement identiques ont été obtenus. Une nouvelle étude ALMA+ est en cours et prévoit de recruter 500 sujets vivants dans 15 communes avec des taux élevés d'aluminium qui seront suivis avec les mêmes modalités que dans PAQUID à partir de 1997.

##### Les problèmes généraux des études analysées

Plusieurs études, réalisées dans différents pays, ont donc examiné l'hypothèse selon laquelle l'aluminium contenu dans l'eau de distribution pouvait être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Comme nous l'avons vu, les résultats de ces études sont peu concordants ; les études qui concluent à un excès de risque associé aux teneurs hydriques manquent de robustesse. La relation entre aluminium et maladie d'Alzheimer reste de fait à l'heure actuelle controversée.

Le manque de cohérence globale des résultats de ces études peut être en partie expliqué par des différences méthodologiques importantes entre les études : sélection de la population, mesure d'exposition, mesure d'effet, contrôle des variables confusionnelles.

##### ➤ Mesures d'exposition

Les difficultés méthodologiques rencontrées dans l'estimation de l'exposition chronique à l'aluminium contenu dans l'eau de consommation sont nombreuses. Elles sont liées notamment aux variations temporelles des teneurs dans l'environnement, aux limites des techniques analytiques, à l'existence ou non de données de surveillance adéquates, aux biais d'interrogatoire vis à vis du recueil de l'historique résidentiel.

Les modalités de recueil d'exposition et leurs limites ont été longuement décrites dans le chapitre 3. Nous avons vu que ces modalités variaient selon les études (tableau 2 du chapitre 3). Ainsi :

- Le choix des lieux de résidence et la période d'exposition à prendre en compte différaient d'une étude à l'autre : dernier lieu de résidence (Rondeau 2000, Martyn 1989, Flaten 1990, Mc Lachlan 1996, Wettstein 1991), lieu de naissance (Freckler 1991), lieu de résidence où le sujet a vécu le plus longtemps

dans les 10 ans précédant la survenue des symptômes (Forster 1995) ou encore lieux successifs de résidence (en tenant compte de la durée d'habitation dans chacun des lieux) recueillis historiquement par interrogatoire téléphonique ou postal (Mc Lachlan 1996, Martyn 1997, Gauthier 2000). Lorsque les auteurs n'ont considéré que les teneurs en aluminium des eaux desservant le dernier lieu de résidence, l'hypothèse sous-jacente était celle d'une stabilité du lieu de résidence au cours du temps de la population d'étude. Cette hypothèse n'a pas toujours été validée.

- Selon les études, la concentration moyenne en aluminium utilisée comme indicateur d'exposition était calculée à partir de données anciennes de surveillance ou de données récentes, issues de campagnes métrologiques conduites pour l'étude ou recueillies à partir de dispositifs de surveillance déjà en place. Elles ne tenaient pas toujours compte des variations saisonnières de l'aluminium dans l'eau.

Peu d'études ont signalé une validation de la qualité de leurs données et quelles que soient les modalités choisies, se pose la question de la validité de la concentration utilisée dans ces études pour caractériser l'exposition chronique des sujets à l'aluminium hydrique. En effet, les méthodes de mesure de l'aluminium ont évolué au cours du temps et l'aluminium demeure un élément délicat à mesurer, notamment du fait de son ubiquité. La fidélité des mesures n'est pas toujours très bonne et dépend notamment de la fraction analysée, et du niveau des teneurs (cf chapitres 3.2.3 et 3.2.5). Par ailleurs, certaines études ont mis en évidence des variations saisonnières des teneurs en aluminium. Des variations inter-annuelles se rencontreraient plus facilement dans les eaux de surface que dans les eaux souterraines (Gauthier 2000). On peut alors s'interroger sur la réelle différence d'exposition au long cours qui existe entre les sujets classés dans deux groupes d'exposition différents alors que les teneurs moyennes en aluminium considérées sont très proches et l'amplitude des valeurs faibles.

Par ailleurs, la plupart des études ont un caractère écologique : pour chaque individu, on prend en compte le taux d'aluminium mesuré dans le réseau d'eau desservant son lieu de résidence sans tenir compte des quantités absorbées ; la mesure est commune à tous les individus ayant le même lieu de résidence. Cette non-indépendance des données aluminium pour les sujets habitant une même commune est mal pris en compte dans les analyses en raison de l'absence de méthodes adéquates.

Les biais dans le recueil de l'exposition sont donc multiples. Mais comme cela a été discuté dans le chapitre 3, globalement ces biais ne semblent pas être fortement différentiels et devraient plutôt amener à des sous-estimations des risques et peuvent surtout jouer sur la puissance des études.

- Sélection des sujets, mesure d'effet, distribution des âges

*Les critères de diagnostic* utilisés varient en fonction des études : certificats de décès, scanner, tests psychométriques, diagnostic clinique plus ou moins normalisé. Les qualités intrinsèques, sensibilité et spécificité, de ces critères pour identifier la maladie d'Alzheimer diffèrent. Les populations étudiées ont des caractéristiques différentes (recrutement hospitalier/population générale).

Ainsi, pour toutes les études présentées, les biais sont nombreux. Les biais de sélection sont présents dans les trois types d'études. Dans les enquêtes cas-témoins, les cas sont des cas hospitaliers, alors que la démence n'est pas une pathologie où le suivi hospitalier est nécessairement de mise ; la recherche de cas à partir de dossier d'imagerie cérébrale, examen CT scanner...) peut aussi amener à une sélection des cas (formes préséniles). La sélection des sujets au cours du suivi dans une cohorte de sujets âgés peut aussi être à l'origine de biais. L'utilisation de certificats de décès pour repérer les sujets déments peut aussi être une source d'erreur importante car la démence n'est pas la cause directe du décès et n'est que rarement indiquée dans les certificats. Ainsi, Frecker (Frecker 1991) signale qu'en Angleterre, une étude à Newcastle a montré que seulement 57 % des patients diagnostiqués déments de leur vivant étaient identifiés comme déments sur leur certificat de décès.

Une part des contradictions entre les études peut être expliquée en considérant la *distribution des âges* qui varie en fonction des études dans les différents échantillons. Deux études négatives récentes (Forster *et al.* 1996) et Martyn *et al.* (1997) sont des études cas-témoins où les cas ont débuté leur maladie avant 65 ans. Or, l'âge est un déterminant important de la maladie d'Alzheimer : la maladie d'Alzheimer est rare avant 65 ans et des mutations génétiques ont maintenant été identifiées pour une part de ces formes précoces. L'absence d'association entre aluminium et maladie d'Alzheimer chez les sujets atteints de forme précoce ne doit donc pas amener à des extrapolations pour les sujets ayant des formes plus tardives. En effet, si l'accumulation d'aluminium dans le cerveau est à l'origine d'une toxicité neurologique, il est concevable que dans des conditions classiques d'exposition, elle se manifeste de façon plus importante chez les personnes âgées qui, de plus, peuvent avoir des mécanismes de protection dégradés (barrière intestinale, fonction rénale, barrière sang-cerveau).

➤ Contrôle des variables de confusion

Le contrôle des variables de confusion et la prise en compte des facteurs susceptibles de modifier la biodisponibilité de l'aluminium (pH, silice...) n'ont pas été systématiques dans les études.

L'étude de Gauthier, tout comme les travaux de PAQUID, prennent en compte des facteurs de confusion souvent inclus dans les modèles épidémiologiques sur la cognition (âge, sexe, scolarité, antécédents familiaux, génotype, profession). L'étude cas-témoins de Martyn intègre l'âge comme facteur d'appariement mais ce paramètre, qui est le plus lié à la maladie d'Alzheimer, n'est même pas décrit dans le travail de Mc Lachlan.

L'ensemble de ces éléments est autant d'obstacles à la comparaison des valeurs de risque observées entre les études.

• Association entre l'exposition et la MA

➤ Faiblesse du risque relatif et puissance des études

La méthodologie des 3 études les plus récentes (Mc Lachlan 1996, Rondeau 2000, Gauthier 2000) peut être critiquée mais ces travaux sont certainement bien mieux menés et analysés que ceux qui les ont précédés. Les études française (Rondeau 2000) et canadienne (Mc Lachlan 1996) sont en faveur d'une augmentation du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, le risque de démence étant multiplié par 1,5 à 2,5 pour une concentration en aluminium supérieure à 100 ou 110 µg/L. Il existe une bonne concordance entre les résultats de ces deux travaux : 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'était pas appliquée dans les études les plus anciennes. L'absence d'effet dose n'est pas en faveur de la plausibilité d'un rôle propre de l'aluminium. Cependant peu d'études permettaient vraiment de l'examiner car peu de zones avec des concentrations élevées étaient incluses dans ces études et l'étendue des niveaux est souvent faible. La troisième étude positive (Gauthier 2000) porte sur différentes formes d'aluminium et l'augmentation du risque qui y est décrite porte sur la forme monomère 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 études négatives manquent souvent de puissance. La mise en évidence d'un risque relatif de 2 (doublement de la fréquence de malades chez les sujets exposés par rapport aux non exposés) nécessite des effectifs importants quand l'exposition ou la maladie est relativement peu fréquente. Ainsi, dans les études « exposés/non exposés », pour lesquelles un sujet sur 10 est exposé à de fortes concentrations en aluminium, si la fréquence de la démence est de 5 % chez les non exposés, il faudra recruter plus de 2 500 sujets pour une puissance satisfaisante (80 %) avec un risque de conclure à tort à une différence significative entre exposés et non exposés de 5 % (risque de première espèce). Si l'exposition est plus fréquente (1 sujet sur 6), il faudra encore recruter 1 750 personnes. Dans une étude de type cas-témoins cette fois, si la proportion attendue de témoins ayant de fortes concentrations en aluminium est faible (10 %), 300 paires de sujets devront être étudiées. Pour une exposition présente chez 25 % des témoins, il faut pouvoir inclure 165 cas. Seules deux études sur les 4 études cas-témoins sont proches de ce chiffre, celle de Mc Lachlan, qui met en évidence une association significative et celle de Martyn qui ne montre aucun effet. Si le risque relatif lié à l'aluminium était plus fort, les études antérieures, malgré leurs limites, l'auraient certainement déjà mis nettement en évidence. Le nombre de sujets est le plus souvent trop faible pour le risque attendu.

➤ Part de l'aluminium dans l'eau de boisson

Le problème principal pour l'interprétation de ces études sur l'exposition à l'aluminium par l'eau d'adduction est le faible apport apparent par cette voie comparé aux autres apports alimentaires. Les valeurs de risque, observées dans l'étude de Mac Lachlan, ont conduit les auteurs, sous l'hypothèse de causalité, à calculer une fraction de risque de maladie d'Alzheimer attribuable à l'exposition envisagée. Celle-ci (23 %) est importante et aucun risque de cet ordre de grandeur n'a été proposé jusqu'ici pour les démences. Ce chiffre étonne d'autant plus que le calcul n'intègre pas la part des maladies d'Alzheimer qui pourrait être attribuée à des expositions à l'aluminium autres qu'hydriques (sauf si les apports d'aluminium via les autres sources potentielles, alimentation, cosmétiques, etc., sont eux-mêmes fortement corrélés aux apports d'aluminium hydrique, ce qui semble peu probable). Le résultat est donc difficilement concevable en l'absence d'éléments métaboliques et toxicologiques permettant d'établir que l'aluminium hydrique est bien plus toxique que l'aluminium véhiculé par d'autres sources et notamment l'alimentation.

L'expertise du groupe « toxicologie » n'a pas identifié de travaux publiés à ce jour qui argumentent sur le fait que la fraction d'aluminium qui a réussi à passer la barrière gastro-intestinale et a été absorbée, se

comporte ensuite différemment et ait une toxicité différente selon le substrat d'origine ou la forme initiale de l'aluminium avalé. Les facteurs décrits comme pouvant influencer la toxicité de l'aluminium (pH, ions complexants, forme chimique) sont essentiellement des facteurs qui modifient la biodisponibilité de l'aluminium et interviennent en augmentant ou diminuant la fraction de l'aluminium absorbé.

Si la toxicité de l'aluminium est directement liée à la fraction de la dose ingérée qui est absorbée par le tractus gastro-intestinal et que les apports quotidiens sont 10 fois plus importants par l'alimentation que par l'eau, alors les quantités apportées par l'eau ne seront susceptibles de devenir « plus toxiques » que celles apportées par l'alimentation qu'à la condition que le coefficient d'absorption de l'aluminium provenant de l'eau soit au moins 10 fois supérieur à celui de l'aluminium provenant de l'alimentation. Même si des études ont montré qu'une prise alimentaire abaisse l'absorption de l'aluminium (Lauwerys, 2001), les coefficients d'absorption de l'aluminium rencontré dans l'alimentation varient en fonction notamment du pH du bol alimentaire et ne semblent pas être systématiquement plus faibles que ceux de l'aluminium hydrique. Ainsi, l'étude de Stauber (1998) n'a pas montré de différence notable quant à la biodisponibilité de l'aluminium contenu naturellement dans certains aliments dont le thé et dans les eaux traitées par sulfate d'aluminium (0,28 % à 0,64 % vs. 0,37 %).

#### ➤ Interaction de l'aluminium avec d'autres composants de l'eau

Les études analysées suggèrent en outre les rôles possibles des silicates, des fluorures, du calcium, du pH, tout comme de la forme chimique de l'aluminium dans la relation avec la maladie d'Alzheimer, mais l'intégration de ces variables dans les études épidémiologiques est difficile et nécessite des explorations complémentaires d'ordre toxicologique. La seule étude épidémiologique qui soit allée plus loin dans la caractérisation de la forme d'aluminium rencontrée est l'étude canadienne de Gauthier (Gauthier, 2000), la relation mise en évidence uniquement avec l'aluminium sous forme de monomère organique demande à être confirmée par d'autres études. Mais jusqu'ici aucune autre équipe ne s'est aventurée sur une recherche de spéciation qui reste très difficile à réaliser.

Certains auteurs suggèrent que l'effet observé de l'aluminium apporté par l'eau de boisson est lié au silicium (Birchall 1992). Les eaux riches en aluminium sont généralement pauvres en silice, le silicium pourrait alors être un facteur de confusion dans l'association statistique observée entre aluminium dans l'eau de boisson et la maladie d'Alzheimer. Les premières analyses réalisées à partir de la cohorte PAQUID (Jacqmin-Gadda 1994 et 1996) montraient que les concentrations élevées d'aluminium n'étaient associées à une augmentation du risque de déficit cognitif dans la cohorte que lorsque la concentration en silice et le pH étaient faibles. A l'inverse, quand ils étaient élevés, un effet protecteur de l'aluminium était observé. Il est à noter qu'une analyse ne prenant pas en compte le pH ne montrait pas d'association entre le taux d'aluminium dans l'eau et l'incidence du déficit cognitif. Les résultats à 8 ans (Rondeau 2000) confirment une association entre des teneurs élevées en silice (> 11,25 mg/L) et un plus faible risque de développer la maladie d'Alzheimer ou plus généralement une démence (RR : 0,74 [0,6-0,9]). 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. L'une des hypothèses suggérée initialement par Birchall est donc que la silice protège des effets toxiques de l'aluminium.

#### 4.2.5.1.3. Conclusion

Les effets sanitaires de l'aluminium hydrique mis en évidence ou évoqués dans les études épidémiologiques portent sur le fonctionnement cognitif ou la présence d'une démence, maladie d'Alzheimer ou autres démences. Ces effets ont été décrits en population générale ou sur des cas hospitaliers, en Europe et sur le continent Nord Américain. La forme d'aluminium ne peut être précisée en raison de l'hétérogénéité des travaux et du dosage unique d'Al total. Aucun sous-groupe à risque n'a été repéré.

Même si toutes les études présentées soulèvent des problèmes méthodologiques importants, les études dont la méthodologie est la moins critiquable sont en faveur d'une augmentation du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, risque estimé entre 1,5 et 2,5 pour une concentration hydrique d'aluminium supérieure à 100 ou 110 µg/L. Il est difficile de parler d'effet dose, car peu de gradients ont été étudiés. Les études négatives manquent souvent de puissance. Il est difficile de juger : - de la qualité des résultats des dosages d'aluminium (souvent présentés comme des données historiques dont on ignore la fiabilité), - de la pertinence des hypothèses de stabilité des taux sur des périodes souvent longues (jusqu'à 25 ans) qui est nécessaire quand les auteurs cherchent à moyenniser l'exposition antérieure à la maladie en utilisant les données des archives locales souvent incomplètes. Par ailleurs, dans l'interprétation des études publiées, il convient de rappeler que la vision de la littérature est généralement biaisée par une plus faible publication d'études avec des résultats négatifs. Le biais de publication, qui ne peut être évalué dans le cadre de cette expertise, peut être important.

Le problème de fond reste celui de la plausibilité de l'hypothèse biologique : est-il raisonnable d'étudier un facteur d'environnement sous une forme qui ne représente que moins de 5 à 10 % des apports dans l'organisme humain (voire moins quand le taux d'aluminium dans l'eau est faible), par l'intermédiaire de l'eau de boisson (dont la quantité n'est jamais considérée au niveau individuel sauf dans une analyse de PAQUID) ou de l'eau de lavage des aliments, en l'absence d'hypothèse sur une toxicité accrue de l'Al hydrique ? Seule une étude très limitée par le nombre de sujets inclus s'est intéressée à la part alimentaire en aluminium bien plus importante que la part liée à l'eau. Par ailleurs, les études soulignent le rôle des différents facteurs (silice, fluorures, pH...) qui peuvent influencer la biodisponibilité et l'absorption de l'aluminium et créer un effet de confusion dans l'association statistique observée entre l'aluminium dans l'eau de boisson et la maladie d'Alzheimer.

A ce jour, il n'est toujours pas possible de considérer que l'aluminium a un rôle causal dans la maladie d'Alzheimer, en l'absence de prise en compte dans les études de l'apport total en aluminium (essentiellement alimentaire) ou d'éléments tangibles sur une toxicité plus importante de l'aluminium hydrique par rapport à l'aluminium d'origine alimentaire.

**Tableau 8.** Etudes épidémiologiques sur les relations aluminium dans l'eau/démences

**Etudes écologiques**

Auteur, Période Pays	Population	Pathologies	Critères diagnostiques démence	Résultats	Remarques
<b>Flaten 1990</b> 1986-1990 Norvège	Agés	Démence, Parkinson, SLA	Mortalité CIM-8	+ corrélation positive avec la démence	Teneurs en aluminium : < 50 µg/L dans le groupe de référence (180 municipalités).  Varient entre 50 et 400 µg/L dans le reste du territoire (314 municipalités).  Mesures réalisées/ municipalités de domicile au moment décès.
<b>Martyn 1989</b> 1983-1989	40-69 ans	Maladie d'Alzheimer « probable »	Repérage sur dossiers : CT scan des démences (1 185 démences dont 666 Maladies d'Alzheimer « probables »)	+ corrélation positive	Teneurs en aluminium : < 10 µg/L dans le groupe de référence  Les moyennes de concentration varient peu entre chaque groupe : (0-10 µg/L ; 20-40 µg/L ; 50-70 µg/L ; 80-110 µg/L ; > 110 µg/L), avec des valeurs considérées comme faibles dans des publications ultérieures. La présence d'un risque accru de maladie d'Alzheimer dès que les concentrations en aluminium dans l'eau dépassent 20 µg/L interroge sur la validité de l'étude.

**Etudes Exposés/Non Exposés**

<b>Wettstein 1991</b> 1990 Suisse	80-85 ans N= 361 (Al=98 µg/L) N=394 (Al=4 µg/L)	Pas de critère de démence	10 items extraits du MMSE	Absence de différence de score entre les deux zones	Hypothèse de constance des taux d'Al depuis 15 ans.
<b>Wood 1988</b> 1982-1985 GB	55 ans et + N=227(Al=180-250 µg/L) N=159 (Al< 50 µg/L)	Pas de critère de démence	Test psychométrique général	Absence de différence entre les deux zones	Population sélectionnée pour l'étude des fractures du col.

Tableau 8 (suite)

Études cas-témoins et de cohorte

Auteur, Période Pays	Population	Pathologies	Critères diagnostiques démence	Résultats	Remarques
<b>Forster 1995</b> 1981-1989 GB	109 cas MA (<65 ans) /109 témoins	MA	NINCDS--ADRD	Absence d'association (faible puissance)  Seuils d'exposition testés : 50 µg/L puis 100 µg/L puis 150 µg/L	Formes préséniles.  Etude globale des facteurs de risque.
<b>Martyn 1997</b> 1986-1992 GB	42-75 ans  155 MA et 1 348 témoins appariés sur l'âge	MA / autres M neurologiques/ cancers/autres	Même repérage CT scan avec dossiers cliniques. Pas de critères standards	Absence d'association  4 groupes d'exposition : <15 µg/L ; 15-44 µg/L ; 45-109 µg/L ; > 109 µg/L	Reconstitution de l'itinéraire résidentiel.  Prise en compte silice.
<b>Mc Lachlan 1996</b> 1981-1991 Canada	MA	Diagnostic neuro – pathologique et clinique	Association significative OR bruts pour des taux > 100 mg/L : 1,7 à 2,6	Absence d'association  OR bruts pour des taux > 100 µg/L ; > 1,7 à 2,6 µg/L	Reconstitution des doses sur la vie avec itinéraire résidentiel depuis l'âge de 25 ans. Les teneurs en Al varient de 4 à 203 µg/L. Le choix de la valeur seuil de 100 µg/L n'est pas explicité.
<b>Gauthier 2000</b> 1994 Saguenay-Lac- Saint Jean Canada	86 paires cas/T  >70 ans	Démence et MA	ICD10 NINCDS--ADRD	Association significative pour Al monomère uniquement  OR=2,7 [1,04-6,9]	Formes multiples d'Al: Al total, Al dissout, Al monomère, Al monomère organique.  Al total max : 377 µg/L.  Résultats ajustés (éducation, antécédents familiaux, Apo E4).
<b>Rondeau 2000</b> 1989-97, PAQUID France (Dordogne et Gironde)	3 401 sujets >65 ans  253 démences (182 MA) après 8 ans de suivi	Démence et MA	DSMIII-R  NINCDS-ADRD	Association significative pour Al > 100 µg/L RR ajustés = 2,2 [1,2-3,8] pour la MA RR ajustés = 2,3 [1,4-3,8] pour la démence	Seules 4 communes (sur 72) ont un taux élevé d'Al.  63 sujets : Al > 100 µg/L.  2 635 sujets : Al < 100 µg/L Rôle du pH et de la silice.

#### 4.2.5.2. Effets neurologiques et aluminium dans les aliments

Malgré la part prépondérante de l'apport alimentaire dans l'apport total d'aluminium reçu quotidiennement par l'être humain, une seule étude, s'intéressant aux effets neurologiques potentiels de la consommation d'aliments contenant de l'aluminium, a été publiée (Rogers, 1999). Cette étude met en évidence une fréquence accrue chez des américains atteints de maladie d'Alzheimer de consommation de divers produits contenant des additifs à base d'aluminium. L'excès de risque est cependant fortement instable (odds-ratios ajustés compris entre 0,7 et 77,7 selon les aliments) et n'est statistiquement significatif que pour la consommation de pâtisseries de type : crêpes, biscuits, gaufres, muffins.

Il s'agit d'une étude de type cas-témoins, réalisée sur peu de sujets : 23 cas atteints de maladie d'Alzheimer appariés à 23 témoins sans démence de même âge, de même sexe, résidant dans le même centre gériatrique. Un questionnaire sur les habitudes alimentaires des cinq années précédant le diagnostic de la maladie a été 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 est 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 la qualité du 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 spécifié 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).

**En conclusion**, l'absence bibliographique d'études épidémiologiques méthodologiquement aptes à analyser une relation éventuelle entre la consommation alimentaire d'aluminium et la survenue de pathologie neurologique ne permet pas d'éclairer le jugement sur la présence ou l'absence d'effets neurologiques liés à ce type d'exposition.

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), il ne semble pas ressortir des études alimentaires des facteurs constants concernant des teneurs marquées en aluminium ou/et une biodisponibilité particulière de certains types d'aliments (cf. rapport de synthèse) 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 sont un frein majeur à la recherche épidémiologique d'une relation entre l'aluminium d'origine alimentaire et la maladie d'Alzheimer.

#### 4.2.5.3. Effets neurologiques et aluminium contenu dans les produits de santé et les cosmétiques

Les études épidémiologiques qui concernent de potentiels effets neurologiques liés à l'exposition à l'aluminium via les produits de santé et les cosmétiques, sont rares.

Quelques publications, essentiellement cliniques, relatent des effets neurologiques liés à une exposition aiguë ou subchronique à l'aluminium lors de traitements particuliers : irrigations intravésicales, ciments otoneurochirurgicaux, alimentation parentérale.

Par ailleurs, de rares études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre une exposition subchronique ou chronique aux antiacides contenant de l'aluminium et la démence d'Alzheimer. Deux d'entre elles étudient également le risque lié à l'utilisation d'antiperspirants.

#### 4.2.5.3.1. Dispositifs médicaux et effets neurologiques

- *Implants chirurgicaux*

Plusieurs cas d'encéphalopathie imputables à l'aluminium ont été rapportés lorsque des ciments chirurgicaux contenant cet élément ont été utilisés pour des reconstructions osseuses mettant le biomatériau en contact direct avec le liquide céphalo-rachidien (Renard 1994 ; Hantson 1994). Ils 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 (Hoang-Xuan 1996).

- *Irrigations des voies urinaires*

Par ailleurs, une douzaine de cas d'encéphalopathie aiguë ont été décrits après des irrigations des voies urinaires avec des solutions d'alun de potassium chez des malades qui étaient presque toujours des insuffisants rénaux (Kavoussi 1986, Seear 1990, Moreno 1991, Murphy 1992, Shosker 1992, Perazella 1993, Sing 1993, Kanwar 1996, Phelps 1999). Phelps, dans une revue publiée en 1999, estime que ce type d'irrigation expose la muqueuse à des quantités d'aluminium de l'ordre de 24 grammes par jour. Dans la plupart des cas décrits, l'aluminémie était élevée (17, 22 et 40 µg/L) mais les concentrations restent bien inférieures à celles observées chez les sujets dialysés souffrant d'encéphalopathie. L'une des dernières publications sur la question (Nakamura 2000) souligne le rôle potentiel de l'aluminium en décrivant la régression des signes d'encéphalopathie par traitement combinant hémodialyse et déféroxamine<sup>15</sup> (permettant l'élimination d'aluminium) chez une patiente ayant reçu par voie intravésicale 160 g de sulfate d'ammonium et d'aluminium, correspondant à un apport total de 18 g d'Aluminium élément. Cependant, des accidents semblables à type d'encéphalopathie subaiguë ont été rapportés après des irrigations rénales avec des solutions aqueuses de glyocolle. Les parts respectives des produits actifs (alun ou glyocolle) et des troubles hydroélectrolytiques induits par les irrigations répétées des voies urinaires sont difficilement évaluables dans la plupart des cas publiés.

- *Alimentation parentérale*

Des effets neurologiques liés à l'alimentation parentérale ont également été étudiés : en 1997, Bishop, constate dans un essai randomisé portant sur 227 nouveaux-nés prématurés pesant moins d'1,850 kg, des troubles de développement neurologique à l'âge de 18 mois, associés à une nutrition parentérale prolongée (> 10 jours), réalisée avec des solutions contenant 25 µg d'aluminium par décilitre, soit 250 µg/L. L'étude compare le développement neurologique (index de développement mental de Bayley) de 78 enfants nourris à la naissance par une solution standard apportant en moyenne 19 (± 8) µg/kg par jour d'aluminium à celui de 79 enfants nourris par une solution faiblement dosée en aluminium n'apportant en moyenne que 3 (± 1) µg/kg par jour d'aluminium. La composition des deux types de solution était par ailleurs identique à l'exception d'une plus forte concentration en chlorure dans la solution faiblement dosée en aluminium (utilisation de chlorure de calcium à la place de gluconate de calcium). Les enfants ont été affectés aléatoirement à la naissance à l'un des deux groupes d'étude. L'analyse révèle à l'âge de 18 mois, un indice de développement mental en moyenne plus faible dans le groupe alimenté par le soluté standard (98 ± 20 vs. 101 ± 18), sans cependant que la différence entre les deux groupes soit statistiquement significative. En revanche, la différence devient significative lorsque l'analyse s'intéresse uniquement aux enfants ayant eu une nutrition parentérale prolongée, à savoir plus de 10 jours : l'indice de développement mental reste équivalent pour les enfants nourris par le soluté allégé en aluminium (102 ± 17), alors qu'il diminue dans le groupe alimenté par le soluté classique (92 ± 20, p = 0,02). Le rôle propre de l'aluminium sur le résultat obtenu à l'âge de 18 mois a été exploré par régression multiple (modèle associant le poids de naissance, l'âge gestationnel, le sexe, le niveau d'éducation maternel, le niveau social, la durée de l'alimentation parentérale, la durée de la ventilation assistée, la présence ou absence d'une hémorragie intraventriculaire). L'analyse a permis d'estimer la relation dose-effet suivante après ajustement sur les variables de confusion : diminution de l'index de développement mental à l'âge de 18 mois d'un point en moyenne par jour d'alimentation avec un soluté apportant en moyenne 45 µg/kg par jour d'aluminium.

<sup>15</sup> La déféroxamine ou sel de méthane-sulfonate de desferrioxamine B, commercialisée depuis 1965 sous le nom de Desféral, a été utilisée à la suite notamment des travaux de Ackrill et coll (Ackrill 1980) comme chélateur de l'aluminium chez les patients dialysés.

Cette étude de Bishop (Bishop 1997) soulève donc la question des conséquences sur le développement neurologique de forts apports en aluminium par voie parentérale chez des nouveaux-nés. Il avait déjà été évoqué que l'accumulation d'aluminium apporté par voie veineuse chez des nouveaux-nés prématurés au cours de dialyses était à l'origine d'encéphalopathies subaiguës (Sedman 1985). L'étude de Bishop apporte des éléments complémentaires en faveur d'effets neurologiques de survenue un peu plus tardive. 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. On notera cependant que cette étude, réalisée dans des conditions que l'on peut qualifier d'expérimentales fait partie des trois études retenues par l'Agence de protection de l'environnement de l'Etat de Californie en 2001 pour dériver une valeur de qualité en aluminium dans l'eau de boisson (OEHHA, California EPA, 2001).

L'ensemble de ces études, à rapprocher des observations réalisées chez les sujets dialysés, confirme la neurotoxicité de l'aluminium. Il convient cependant de signaler que les situations décrites mettent en cause des conditions très particulières d'exposition, avec des sujets fragilisés. Ces conditions sont éloignées des conditions d'exposition à l'aluminium généralement rencontrées en population générale. Elles doivent néanmoins être prises en considération et justifient une prévention des risques. Il est à signaler qu'il n'existe actuellement aucune réglementation concernant la teneur en aluminium des solutés d'alimentation parentérale (aussi bien pour les principes actifs que l'eau utilisée) en Europe. La seule contrainte existante est celle du « contenant » (flacon de verre ou conditionnement à base de polyoléfines, polypropylène ou polytéréphtalate) : la pharmacopée européenne impose une valeur limite d'aluminium extractible de 1 ppm. Aux Etats-Unis, The Food and Drug Administration (FDA) a proposé une valeur limite en aluminium de 25 µg/L dans les solutés utilisés en volume important pour l'alimentation parentérale et a proposé une dose maximum acceptable de 5 µg/kg et par jour pour les enfants prématurés (Alwood 1999). Par ailleurs, The American Society for Clinical Nutrition (ASCN) et l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) ont défini une dose journalière « sans effet » (dose n'entraînant ni surcharge en aluminium dans les tissus ni dysfonction) de 2 µg/kg et par jour d'aluminium véhiculé par alimentation parentérale ; une dose journalière « avec effet » (dose entraînant une surcharge tissulaire mais pas de dysfonction évidente) de 15 à 30 µg/kg et par jour et une dose « toxique » (dose entraînant une surcharge tissulaire et une dysfonction) de 60 µg/kg et par jour (Klein 1995).

#### 4.2.5.3.2. Les antiacides et la maladie d'Alzheimer

Les antiacides constituent un vecteur d'exposition à l'aluminium qui semble a priori pertinent de prendre en compte dans les analyses de risque, au vu des quantités importantes d'aluminium potentiellement ingérées (plusieurs grammes par jour), et du nombre 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 sources d'apports chez les sujets traités, que les quantités qui traversent la barrière gastro-intestinale (dose interne) restent importantes. En dépit de ces éléments, peu d'études épidémiologiques se sont intéressées aux antiacides comme facteur de risque de maladie neurologique : deux études de mortalité (Colin-Jones, 1989 puis Flaten 1991), réalisées respectivement en Angleterre et en Norvège et des études cas-témoins visant à explorer divers facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, et notamment la prise d'anti-acides dans les antécédents des sujets. Aucune de ces études ne met en évidence de liaison entre la maladie d'Alzheimer et la consommation d'antiacides contenant de l'aluminium.

#### • Les études de mortalité par démence

Les études de Colin-Jones (1989) et de Flaten (1991) visaient à analyser à travers les certificats de décès (cohortes rétrospectives de patients), la mortalité par démence de patients supposés avoir consommé au long cours des antiacides contenant de l'aluminium. Dans la première étude, les patients étaient atteints d'ulcère peptique ou de symptômes dyspeptiques, dans la seconde, les patients étaient opérés pour maladie ulcéreuse gastroduodénale. La première étude s'intéresse spécifiquement à la démence présénile ou maladie d'Alzheimer, la seconde englobe l'ensemble des démences.

Ces deux études concluent à l'absence d'excès de risque lié à l'exposition.

Ainsi, Colin-Jones étudie la mortalité par démence présénile ou maladie d'Alzheimer dans une cohorte de 9 928 patients recrutés dans 4 centres en Angleterre entre 1978 et 1980 et traités par cimétidine pour ulcère peptique ou symptômes dyspeptiques. Au moment de l'inclusion, l'ensemble des sujets est âgé d'au moins 50 ans. Sur les 20 % de sujets décédés dans cette cohorte au terme de 9 années de suivi, 8 certificats de décès font apparaître les codes ICD 9 de démence présénile ou maladie d'Alzheimer : 1 seul en tant que cause principale de décès (maladie d'Alzheimer), ce qui correspondrait au nombre

attendu selon les références nationales, les 7 autres en tant que pathologie associée (4 démences préséniles et 3 maladies d'Alzheimer). Les auteurs concluent à l'absence de risque accru de maladie d'Alzheimer dans cette population, tout en signalant l'absence de fiabilité des données issues des certificats de décès en Angleterre pour appréhender le nombre de sujets décédés de démence. Par ailleurs, s'il est vraisemblable que la plupart des sujets de la cohorte ont dû consommer des antiacides du fait de leur pathologie gastrique, notamment avant la commercialisation de la cimétidine, cette exposition n'a pas été recherchée et on ne peut affirmer la présence d'une exposition à l'aluminium contenu dans les antiacides pour l'ensemble des sujets étudiés.

L'étude de Flaten a été réalisée en Norvège sur des données de mortalité de meilleure qualité ; les causes multiples de décès sont codées en routine sur les certificats de décès depuis 1956 et les données de mortalité concernant les démences sont considérées comme particulièrement complètes. La cohorte étudiée est constituée de 4 179 patients opérés entre 1911 et 1978 d'une maladie ulcéreuse gastroduodénale et vivants au 1<sup>er</sup> janvier 1970. Le nombre de décès par démence survenus entre 1970 et 1987 dans cette cohorte (codes ICD 8 avant 1986 et ICD 9 depuis pour la démence sénile, présénile et la maladie d'Alzheimer) a été comparé au nombre attendu calculé à partir des données de référence nationales annuelles par âge et sexe. Des analyses séparées en fonction de l'année de l'intervention ont également été réalisées afin de mettre en évidence une éventuelle tendance temporelle. Bien que le nombre de décès observés soit supérieur au nombre de décès attendus (64/58,2), le risque de décès par démence dans la cohorte n'était pas significativement différent de celui de la population générale prise en référence (SMR : 1,10 [0,85-1,40]). Il n'a pas été noté de tendance temporelle liée à la date d'intervention. Comme dans l'étude précédente, la consommation d'antiacides contenant de l'aluminium n'a pas été vérifiée, ni quantifiée ; le postulat était posé que la plupart de ces sujets avait probablement été consommateurs d'antiacides contenant de l'aluminium (les plus grandes spécialités d'antiacides contenant de l'aluminium ont été enregistrées à la vente en Norvège en 1963 ; dans les années 80, les antiacides contenant de l'aluminium représentent 45 % des ventes d'antiacides, mesurées en dose journalière). Le fait que tous les sujets de la cohorte n'ont peut-être pas consommé d'antiacides contenant de l'aluminium et que les pathologies prises en compte ne sont pas toutes des maladies d'Alzheimer sont des éléments susceptibles de réduire la capacité de l'étude à mettre en évidence un faible effet de l'aluminium. Par ailleurs, ce type d'étude ne prend pas en considération des facteurs de confusion potentiels (alcoolisme notamment).

*Au total, ce type d'étude de mortalité réalisée à partir de cohortes de sujets qui ne sont pas recrutés directement sur les facteurs d'exposition que l'on cherche à étudier (consommation d'antiacide contenant de l'aluminium), facteurs que l'on ne maîtrise donc pas, et qui sont source de dilution des risques, n'est pas favorable à la détection de risques faibles. De plus, la méconnaissance de cette exposition, en terme d'antériorité par rapport à la survenue de l'événement de santé étudié ne permet pas de discuter de la plausibilité temporelle et biologique d'une relation éventuelle ; le suivi des sujets sur une période de temps limitée et non vie entière, n'est pas favorable à la mise en évidence d'un risque nécessitant une longue période de temps pour s'exprimer.*

#### • Les études cas-témoins étudiant les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

La plupart des études cas-témoins qui ont été analysées, ont été réalisées afin d'explorer de multiples facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer : antécédents familiaux de démence, antécédents médico-chirurgicaux personnels, tabagisme, consommation d'alcool et exposition à l'aluminium qui nous intéresse spécifiquement ici.

##### ➤ Critères de diagnostic - Définition des cas et des témoins

Dans les études, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est effectué en tentant d'exclure les autres types de démence. Les critères de diagnostic sont le plus souvent fondés sur des critères cliniques, psychométriques et biologiques. Les études publiées dans les années 1990 utilisent toutes les critères NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer, le diagnostic de démence étant porté au préalable à partir du mini mental test associé à des tests neuropsychologiques de compréhension, le plus souvent les critères DSMIIIIR sont utilisés.

En fonction des études, les critères d'inclusion des cas comportaient l'absence d'antécédents personnels et de perturbations métaboliques connues pour expliquer certaines formes de démences, tels l'hypothyroïdie, l'alcoolisme, les antécédents vasculaires cérébraux, antécédents de traumatismes crâniens, dépression.

L'âge des sujets et l'antériorité des premiers signes de démence au moment de l'étude varient en fonction des études. Ainsi, Heyman (1984) et Forster (1995) s'intéressent essentiellement à des démences préséniles (survenue des symptômes avant 67 et 65 ans respectivement) ; Amaducci (1986),

Broe (1990), et Graves (1990) n'ont pas sélectionné leurs sujets sur l'âge au diagnostic et l'amplitude d'âge est grande ; The Canadian Study of Health and Aging (1994) s'intéresse aux maladies d'Alzheimer survenues après 65 ans.

Les témoins, appariés aux cas sur l'âge et le sexe ont été le plus souvent tirés au sort dans la population générale (Heyman, The Canadian Study, Forster). Amaducci comme Graves ont choisi des témoins parmi les amis ou les voisins des cas pour appairer sur le niveau socio-culturel. Broe a préféré recruter les témoins dans la clientèle du médecin généraliste du cas.

#### ➤ *Recueil des données d'exposition*

L'approche de l'exposition est essentiellement qualitative, en considérant parfois une durée minimale de consommation pour être classé « exposé » : 3 mois (Heyman 1984), 6 mois (Broe 1990, Forster) et 1 an (Graves 1990). Seul Graves a tenté une approche quantitative en interrogeant sur le nombre d'années de consommation.

Le recueil des données d'exposition a été effectué en interrogeant le plus souvent à domicile (par téléphone pour l'étude de Graves), une personne choisie comme « référent » pour chacun des sujets cas ou témoin. Ce référent est dans toutes les études un proche du sujet, de préférence l'époux puis un frère ou une sœur ou un enfant. Afin de minimiser le risque de distorsion entre les deux groupes cas et témoins dans la connaissance des facteurs d'exposition étudiés, Graves, non seulement a recruté des sujets mariés depuis au moins 10 ans à la date du diagnostic du cas (cas comme témoin), mais a choisi pour chacune des paires cas-témoin, des référents ayant le même degré de parenté et de même sexe que le sujet qu'ils représentaient. Afin d'analyser la fiabilité des réponses et valider le recueil effectué auprès de ces « référents », un échantillon de témoins a été tiré au sort dans la plupart des études, les mêmes questions leur ont été posées, et la concordance entre les réponses apportées par les référents et celles apportées par les témoins a été étudiée.

Sur les 6 études s'intéressant à l'association entre la consommation d'antiacides et la maladie d'Alzheimer, une seule, celle de Graves a tenté une quantification de l'exposition en interrogeant les sujets sur le nombre d'années où ils ont ingéré quotidiennement un antiacide. Il en a déduit 4 classes d'exposition : la première, classe de référence est l'absence ou la consommation pendant moins d'un an d'antiacide. Les 3 autres classes correspondent aux tertiles de la distribution de la variable année dans la population (même nombre de sujets dans chaque classe) : faible exposition : inférieure à 5 ans ; moyenne exposition : entre 6 et 19 ans et forte exposition : > 19 ans. De plus, Graves est le seul à signaler un recueil d'information sur des expositions survenues avec une certaine antériorité par rapport à la survenue des symptômes (prise en compte d'un délai de latence). Il choisit ainsi d'interroger les cas et les témoins sur la période antérieure d'au moins 1 an à la survenue de la pathologie.

#### ➤ *Absence d'association*

Aucune de ces études ne met en évidence de liaison significative entre la maladie d'Alzheimer et la consommation d'antiacide contenant de l'aluminium et les odds ratios sont le plus souvent inférieurs à 1 (voir tableau de résultats).

Graves trouve cependant paradoxalement une association significative entre la consommation d'antiacide et la maladie d'Alzheimer lorsqu'il ne restreint pas l'analyse aux antiacides contenant de l'aluminium avec un odds ratio de 3,1 [1,2-7,9] après ajustement sur l'âge, les antécédents familiaux de MA, les antécédents personnels de traumatisme crânien. Il existe de plus un effet dose significatif. La corrélation et la concordance entre les réponses des témoins et de leurs « référents » ne sont pas bonnes.

Lorsque seule est étudiée l'exposition aux antiacides contenant de l'aluminium, l'association disparaît avec un OR inférieur à 1. Il n'y a pas de relation dose réponse. La concordance entre les réponses des témoins et de leurs « référents » est meilleure que pour l'interrogation sur l'ensemble des antiacides.

**En conclusion**, il n'y a donc pas d'arguments épidémiologiques en faveur d'un excès de risque de la maladie d'Alzheimer lié à la consommation d'antiacides contenant de l'aluminium en population générale, cependant il faut souligner les limites méthodologiques.

Ainsi, les études de mortalité (Colin Jones 1989, Flaten 1991) utilisaient des indicateurs d'exposition ainsi que des indicateurs d'effet peu fiables. Les études cas-témoins ont pu également conclure négativement à tort. En effet, les effectifs sont généralement insuffisants pour permettre de conclure significativement à un risque faible. De plus, les résultats médiocres des tests de concordance laissent envisager des erreurs de classement vis à vis de l'exposition ; des erreurs de classification par rapport au diagnostic de maladie d'Alzheimer sont aussi à considérer. En effet, d'après les auteurs, les erreurs de diagnostic pourraient concerner jusqu'à 20 % des sujets avec les critères NINCDS-ADRDA et pourraient atteindre 50 % des sujets avec des critères moins standardisés utilisés dans des études plus anciennes (Broe 1990). Ces erreurs se traduisent en général par une diminution de la puissance de l'étude.

La seule étude qui explore une relation dose-réponse montre un effet-dose significatif pour la consommation d'antiacide (tous types confondus) avec un risque qui devient significatif pour des durées de consommation dépassant 6 ans. Cet effet n'est pas observé en restreignant aux antiacides contenant de l'aluminium.

Par ailleurs, Allain *et al.* (Allain 1990), ont étudié l'absorption intestinale d'aluminium chez des volontaires sains recevant pendant trois semaines du sulfate d'aluminium sous différentes formes. L'étude montre que l'absorption des antiacides varie en fonction de leur forme d'administration en granules ou suspension. Des cofacteurs, telle la prise concomitante de citrate, favoriseraient également l'absorption et donc la toxicité éventuelle. Si ces facteurs s'avèrent importants, leur non prise en compte dans les études épidémiologiques réduit la capacité de l'étude à mettre en évidence un excès de risque potentiel.

#### 4.2.5.3.3. Antiperspirants contenant de l'aluminium et maladie d'Alzheimer

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.

De fait, les deux seules études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'exposition à l'aluminium contenu dans les produits cosmétiques comme facteur de risque neurologique ont exploré l'utilisation au long cours d'antiperspirants (Graves 1990, Canadian Study of Health and Aging 1994). Elles ont étudié également l'exposition aux antiacides.

Comme pour les antiacides, Graves quantifie une exposition aux antiperspirants chez les sujets étudiés en calculant une dose x année (prise en compte du nombre d'années d'utilisation avant l'année précédant la survenue des signes cliniques de démence). « The Canadian Study » se contente d'une exploration qualitative : utilisation (oui/non), sans notion de durée d'exposition, ni de temporalité par rapport à la survenue de la maladie.

Les odds ratios sont de 1,33 et de 1,6 respectivement dans l'étude de Canadian Study et de Graves. Cependant, seule l'étude de Graves montre une association significative avec l'utilisation d'antiperspirants contenant de l'aluminium (OR = 1,6 [1,04-2,4]), le risque étant, de plus, augmenté 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 doit notamment 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.

**Tableau 9.** Etudes portant sur la relation entre exposition à l'aluminium dans les produits de santé et maladie d'Alzheimer

Auteur Pays	Type d'étude	Population	Exposition	Etat de santé	Résultats
Heyman (1984)  USA (Durham)	Cas témoins	40 cas atteints de maladie d'Alzheimer  80 témoins appariés sur sexe, race, âge (tranches d'âge de 5 ans) (tirage au sort sur n° téléphone)  Age > 50 ans	Questionnaire à domicile rempli par proches et témoins : Utilisation régulière d'anti-acides contenant de l'aluminium pendant au moins 3 mois.	<b>Cas</b> : mini mental test ; Wechsler Adult Intelligence Scale.: Etude clinique, psychométrique et biologique pour exclure alcoolisme, trauma crânien, infarctus cérébral, dépression, désordre métabolique à l'origine de la démence, scanner : confirmation post mortem chez 4 sujets de la maladie d'Alz. 38 S ont eu démence avant 65 ans, 1 à 66 et l'autre à 67 ans.  <b>Témoins</b> : score mini mental test > 20.	12,5% C versus 18,8 % T (OR : 0,59).  Kappa : 0,84.  Donc : pas d'association.
Amaducci (1986)  Italie	Cas témoins	116 cas âgés de 40 à 80 ans, admis dans un des 7 centres neurologiques, ayant un proche pouvant répondre au questionnaire  -116 témoins hospitaliers  -97 témoins en population (voisin, ami, connaissance du cas), appariés sur sexe, âge (+ ou - 3 ans), région résidence	Consommation antiacides, sans précision (qualitatif)  Pas de distinction entre antiacides contenant de l'aluminium ou pas	<b>Cas</b> : Blessed dementia test : déclin progressif des fonctions mentales depuis au moins 6 mois ; score de 6 ou moins au « Hamilton depression scale » ; 2 symptômes au moins parmi : perte mémoire, pb intellectuels, altération reconnaissance des gens, choses, lieux, changement personnalité, désordre humeur sans signe objectif de dépression. Exclusion par examens neuro et biol des autres étiologies de démence (alcoolisme, trauma crânien, infarctus cérébral, dépression, désordres métaboliques, psychose).  <b>Témoins</b> : deuxième partie du « Blessed dementia scale » pour exclure démence.	Pas d'association.  27 % des paires : incapacité de répondre à la question.  Faible concordance entre réponse du témoin et « next of kin » (< 60 %).

Tableau 9 (suite)

Auteur Pays	Type d'étude	Population	Exposition	Etat de santé	Résultats
Colin-Jones (1989) Angleterre	Mortalité	9928 S prenant de la cimetidine recrutés entre 1978 et 1980, âgés de 50 ans et plus. Suivi à 9 ans.	Qualitatif. Tous supposés avoir consommé anti-acides.  Durée non appréhendée	Certificats de décès :  - démence présénile (ICD 9, code 290.1)  - maladie d'Alzheimer (code 331.0)  en tant que cause principale du décès ou pathologie associée.	Sur 20 % DC.  Cause principale : 0 démence présénile, 1 maladie d'Alzheimer.  Pathologie associée : 4 démences préséniles et 3 maladies d'Alzheimer.  Pas d'analyse stat. Mauvaise qualité du recueil. Conclut qu'il n'y a pas de risque accru de maladie d'Alzheimer.
Broe (1990) Australie	Cas-témoins	170 cas âgés de 52 à 96 ans  170 témoins appariés sur âge (+ ou - 2 ans), sexe parmi la clientèle du médecin généraliste du cas	Qualitatif : utilisation antiacides pendant au moins 6 mois	<b>Cas</b> : mini mental test examination, test neuropsychologique de compréhension.  Inclusion si sont classés probable ou possible démence d'Alzheimer sur les critères NINCDS-ADRD.  <b>Témoins</b> : MMSE > 26	OR : 0,99 [0,56-1,65].  Pas spécifiquement antiacides contenant de l'alu.
Graves (1990) USA	Cas -témoins	130 cas (pas de sélection sur l'âge).  Témoins appariés sur sexe, âge ( $\pm$ 10 ans), ami ou parent non consanguin du cas, marié depuis au moins 10 ans avant la date d'apparition des signes chez le cas, apparié également sur lien de parenté avec le répondant.	Interview par téléphone Interrogation sur exposition antérieure à 1 an avant l'apparition des symptômes chez le cas.  - Utilisation d'antiperspirants au moins une fois par mois pendant au moins un an. Fréquence et durée d'utilisation + nom du produit le plus utilisé.	<b>Cas</b> : critères DSM-III et NINCDS-ADRD (critères d'exclusion : MMSE > 26, Parkinson, hypothyroïdie, antécédent vasculaire cérébral, dépression) + mariés au moment du diagnostic et au moins 10 ans avant l'apparition des symptômes.  <b>Témoins</b> : ami du cas ou apparenté non consanguin, marié depuis au moins 10 ans avant la date d'apparition des signes chez le cas.	ORs ajustés sur âge, antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, antécédent personnel de traumatisme crânien. <b>Antiperspirants</b> (sans distinction de ceux contenant aluminium) : OR = 1,2 [1,1-2,4]. <b>Antiperspirants avec Al</b> : OR = 1,6 [1,04-2,4]. Calcul d'une dose année. Existence d'une tendance (effet dose-réponse) pour antiperspirants contenant.

<p>Flaten (1991) Norvège</p>	<p>Mortalité</p>	<p>4 179 patients opérés de l'estomac entre 1911 et 1978, vivants le 1<sup>er</sup> janvier 1970</p>	<p>Et calcul d'une dose année - Consommation d'antiacides quotidiennement pendant au moins un an + nom produits</p>	<p>Tous supposés avoir consommé des antiacides contenant de l'aluminium.  Pas d'approche quantitative</p>	<p>aluminium. Mais : mauvaise concordance entre réponses des témoins et des référents des témoins - antiacides : (tous types confondus) : OR = 3,1 [1,2-7,9] Existence d'une tendance - antiacides contenant aluminium : NS OR : 0,7 [0,3-2,1]. Pas de tendance. Meilleure concordance entre les réponses des témoins et des référents des témoins.</p>
				<p>Certificats de décès entre janvier 1970 et décembre 1987 (code ICD-8 avant 1986 et ICD-9 depuis) :  -démence sénile et présénile,  -maladie d'Alzheimer.  ⇒ calcul SMR avec données de référence nationales pour la période 1974-1983.</p>	<p>Au total : 64 décès avec démence pour 58,2 attendu. (SMR : 1,10 [0,85-1,40]). Pas d'effet lié à la date d'intervention chirurgicale. Age moyen au décès dans la cohorte similaire à celui des autres décès codés avec démence en Norvège (81,8/81,7 et 83,7/83,5 pour les hommes et les femmes dans la cohorte/Norvège entière).</p>
<p>The Canadian Study of Health and Aging (1994) Canada</p>	<p>Cas-témoins</p>	<p>258 cas âgés de plus de 65 ans 535 témoins de plus de 65 ans population générale + institutions</p>	<p>Qualitatif : - consommation d'anti-acides contenant de l'aluminium ; - utilisation d'antiperspirants - utilisation d'antiperspirants contenant de l'aluminium (à partir de la marque) Pas de notion d'antériorité par rapport à la maladie</p>	<p><b>Cas</b> : « probable » maladie d'Alzheimer avec signes apparus dans les 3 ans précédents l'étude  <b>Témoins</b> : tirage au sort sur listes communautaires + institutions. Testés négatifs : mini mental state examination puis DSMIIIR + NINCDS-ADRDA</p>	<p>Ajustement sur âge, résidence (institution ou pas), sexe, niveau d'éducation.  -antiacides : OR = 0,75 [0,45-1,23] (analyse sur 153 cas et 373 témoins). -antiperspirants : OR = 1,33 [0,85-2,07] (analyse sur 169 cas et 406 témoins).  -antiperspirants contenant de l'aluminium OR = 1,33 [0,78-2,26] (analyse sur 116 cas et 270 témoins).</p>

Tableau 9 (suite)

Auteur Pays	Type d'étude	Population	Exposition	Etat de santé	Résultats
Suite étude canadienne					Chez les résidents en institution : OR = 4,81 [1,67-13,9] pour antiperspirants contenant de l'aluminium. Concordance entre information apportée par les témoins et leur référent : modérée (Kappa : 0,45 pour antiperspirants comme antiacides).
Forster (1995) Grande Bretagne	Cas-témoins	109 Cas : âgés de moins de 65 au moment du diagnostic (1981-1989) et vivant en 1990-92.  109 témoins en population générale, appariés sur l'âge et le sexe.	- antiacide : utilisation d'un antiacide pendant au moins 6 mois.	<b>Cas</b> : diagnostic de démence présénile dans un service hospitalier spécialisé entre 1981 et 1989. Algorithme de diagnostic incluant les critères DSMIIIR pour la démence et NINCDS-ADRDA pour la maladie d'Alzheimer et excluant les démences secondaires. Exclusion des sujets ayant un score $\geq 25$ .  <b>Témoins</b> : questions testant l'orientation spatio-temporelle et « blessed dementia scale » complétée par le référent.	OR apparié : 1,6 [0,77-3,51].

#### 4.2.5.4. Maladie d'Alzheimer et indicateurs biologiques d'exposition à l'aluminium

Les études utilisant des indicateurs biologiques ont tenté d'approcher la question de la plausibilité biologique de la relation, si elle existe, entre l'exposition à l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. Elles présentent l'avantage, contrairement aux études vues dans les chapitres précédents, de tenir compte de l'ensemble des sources d'exposition à l'aluminium qui contribuent à la dose interne reçue par l'organisme.

Si l'aluminium, qui est neurotoxique, a un rôle dans la formation de lésions microscopiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, c'est probablement en traversant la barrière hémato-méningée de manière excessive. Ce passage excessif pourrait s'expliquer par divers mécanismes : l'un serait l'exposition excessive de l'organisme à l'aluminium environnemental (due à une augmentation des quantités absorbées par voie digestive, respiratoire voire cutanée ou due à une élimination restreinte) ; un autre mécanisme consisterait en une tendance anormale du cerveau à capter et retenir l'aluminium circulant. Une des façons de tester ces hypothèses est de doser l'aluminium dans divers liquides et tissus biologiques.

##### 4.2.5.4.1. Aluminium intracérébral

Il est difficile d'établir si l'aluminium joue un rôle important dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (MA). On sait que les personnes atteintes de MA sont caractérisées par la présence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques séniles dans le cerveau, et de dépôts de plaques amyloïdes autour des vaisseaux sanguins cérébraux.

L'hypothèse d'un lien possible entre Al et MA provient de diverses observations. L'injection d'Al et de ses sels produisent la formation d'agrégats neurofibrillaires dans les neurones corticaux d'animaux de laboratoire (Klatzo 1965). L'association causale entre une intoxication à l'Al et la survenue d'une démence chez des patients hémodialysés (appelée démence des dialysés) est bien établie depuis sa première description par Alfrey *et al.* en 1972. Dans des études des années 1970 et 1980, l'observation d'aluminosilicates dans des dégénérescences neurofibrillaires et les noyaux de plaques séniles chez des MA a suggéré un possible lien causal entre une exposition à l'Al et la MA (Crapper 1976, McDermott 1979, Candy 1986, Perl 1985 et 1988). Des études plus récentes semblent confirmer la présence d'Al dans des plaques neurales de MA et par conséquent, un possible rôle étiologique de l'Al dans la MA.

Rappelons cependant que les lésions neurologiques produites par l'injection d'aluminium, ainsi que celles observées chez les personnes dialysées diffèrent de celles observées dans la maladie d'Alzheimer (morphologiquement et biochimiquement différentes). Par exemple, Lovell (1993) a observé une accumulation d'Al dans les neurones de l'hippocampe chez les cas de démence des dialysés, mais ils n'avaient pas développé de dégénérescence neurofibrillaire (DNF).

En fait, l'association entre la maladie d'Alzheimer et le contenu cérébral en aluminium est controversée et fait l'objet de la présente analyse. Ces études sont généralement de type histopathologique réalisées chez des cas et témoins.

Sur les quinze études (cf. tableau 10), quatre sont postérieures à 1995, date de la référence la plus récente de l'IPCS ; deux d'entre elles sont en faveur d'une association et les deux autres non. Les études antérieures retenues sont des études importantes.

Si les cas de maladie d'Alzheimer sont généralement comparés à des témoins, ces cas sont parfois également comparés (ou mélangés) à des démences parkinsoniennes (Garruto 1984), pugilistiques (Bouras 1997), de dialysés (Crapper 1976, 1980), mais également à des personnes atteintes de sclérose amyotrophique latérale (Yoshimasu 1980). Le diagnostic de MA repose généralement sur le diagnostic clinique confirmé par l'examen histopathologique, ce qui laisse moins de possibilité d'erreur de classification.

Les études portent généralement sur de très petits effectifs de patients et de témoins, généralement inférieurs à dix pour chacune des séries (exception : Bjertness 1996 et Crapper en 1980), avec plusieurs lectures et dosages au niveau cérébral par personne. Certains auteurs soulignent parfois le choix inadéquat des témoins. Quand il n'y a pas eu de tentative d'appariement sur l'âge, les témoins sont généralement plus jeunes. La plupart des études sont d'une grande pauvreté au niveau statistique, se résumant souvent à des résultats présentés à l'aide de la moyenne et de son écart-type. La présence de tests pour comparer les deux séries n'est pas systématique et lorsqu'ils existent, ils ne sont pas nécessairement adaptés.

Une des difficultés majeures de ce type d'étude est de bien doser l'Al 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. En effet, la plupart des méthodes sont sujettes à des corrections d'interférences de plusieurs types ou requièrent que les échantillons soient traités avec des modificateurs de matrices spécifiques de la matière cérébrale (fixation,...) avant et pendant l'analyse. Certains auteurs ont suggéré que les résultats observés soient des artefacts. En effet, la nécessité d'éviter toute contamination exogène est cruciale, c'est pourquoi la recherche de l'aluminium au niveau du matériel, des produits utilisés, de la fixation, de la coloration et même lors de la préparation avec les gants qui comportent souvent du talc, est indispensable.

Que certains résultats soient des artefacts provenant de la contamination des échantillons ou de la coloration avec des poussières contenant de l'Al (qui est le 3<sup>ème</sup> élément le plus fréquent de l'écorce terrestre) est suggéré par l'échec de Landsberg (1992) d'avoir pu détecter de l'Al dans les plaques séniles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, lors de l'utilisation d'un « scanning proton microprobe » pour rechercher l'Al dans des sections de tissus congelés sans fixateur et sans colorant. Pourtant Garruto qui antérieurement (1984) avait également procédé à la méthode sans coloration a observé des concentrations d'Al plus élevées dans les neurones avec DNF de l'hippocampe de déments Parkinsoniens. Par ailleurs, Good (1992) qui avait montré qu'il n'y avait pas d'interférence liée à la fixation avait lui aussi observé des niveaux plus importants d'Al dans les neurones des cas de maladie d'Alzheimer.

Crapper *et al.* (1973, 1976, 1980), Trapp *et al.* (1978), Xu (1992), Kasa (1995) utilisant la spectrométrie d'absorption atomique avec four graphite (SAAFG), Yoshimasu *et al.* (1980) et Ward et Mason (1987) utilisant l'analyse par activation neutronique (INAA) ont rapporté des niveaux élevés d'Al dans le tissu cérébral de personnes atteintes d'Alzheimer. Cependant, hormis Xu et Kasa pour la SAA, aucun des articles ne mentionnent des corrections pour les réactions d'interférences dans la détermination de l'Al par INAA. Or, les réactions d'interférence avec le phosphore dans des tissus cérébraux riches en phosphore peuvent comprendre 30 à 50 % de l'activité attribuée à l'Al<sup>28</sup>, radioélément permettant la détermination de l'Al.

Contrairement aux études précédentes ayant montré une élévation de l'Al dans des échantillons de cerveau de patients atteints d'Alzheimer, l'étude de Lovell utilisant l'INAA avec correction des interférences avec le phosphore, et les études de Traub *et al.* (1981), Mc Dermott *et al.* (1979), de Jacobs *et al.* (1989) utilisant la SAAFG, n'ont pas montré d'augmentation d'Al dans les cerveaux de personnes atteintes d'Alzheimer.

Le dosage de l'aluminium par spectrométrie d'absorption atomique nécessite la destruction de l'échantillon pour l'analyse et ne permet pas ainsi de connaître la localisation de l'aluminium au niveau cellulaire ou subcellulaire, ce qui peut être problématique pour faire la part des échantillons pathologiques et sains, si l'aluminium est concentré à l'intérieur de lésions dans des zones cérébrales très localisées. En effet, une des explications pour le manque de concordance des résultats concernant l'Al dans le cerveau serait que l'élévation d'Al pourrait être non uniforme, et que seules certaines régions spécifiques du cerveau et à l'intérieur d'elles, seulement quelques localisations (hot-spot) pourraient être affectées. Plusieurs auteurs signalent une distribution de l'Al différente selon les zones du cerveau : plus importante dans le cortex, l'hippocampe, le cervelet (Mac Dermott 1979). Très tôt, Crapper (1976) retrouve chez des cas d'Alzheimer des concentrations d'Al élevées variant selon les zones cérébrales.

Les altérations de concentrations significatives d'Al chez les cas d'Alzheimer peuvent se produire au niveau cellulaire ou subcellulaire, et des techniques qui nécessitent des tailles importantes d'échantillon ne peuvent détecter correctement les différences de concentrations entre les échantillons cérébraux de personnes atteintes d'Alzheimer et les témoins. C'est pourquoi des techniques analytiques par microsonde ont été effectuées et ont conduit finalement à l'utilisation de la technique sophistiquée LAMMA qui fait appel au laser. Ainsi, plus récemment, les techniques microsondes telles que la microanalyse rayon-X à sonde électronique (EPXMA) et la spectrométrie de masse avec microsonde laser (LMMS) ont été appliquées à l'analyse cellulaire de l'Al. Elles n'ont cependant pas réussi à calmer complètement la controverse sur l'Al chez les cas d'Alzheimer. Comme pour le cas de l'analyse des échantillons cérébraux, il existe un manque de comparaison, de standard entre les laboratoires.

Si certains auteurs n'observent pas une concentration d'Al plus élevée chez les cas d'Alzheimer que chez les témoins (Makjanic 1998, Bjertness 1996), d'autres l'ont observée (Crapper 1973, Yoshimasu 1980, Xu 1992, Good 1992, Perl 2001). D'un point de vue qualitatif, Lovell (1992) et Xu (1992) constatent que le pourcentage de concentration d'Al élevée est plus important chez les cas que chez les témoins.

En particulier, certains auteurs ont trouvé une élévation d'Al dans le cytoplasme ou dans le noyau de neurones de personnes atteintes d'Alzheimer (Perl 1980, 1982, Good 1992, Bourras 1997), alors que d'autres n'ont rien trouvé (Jacobs 1989, Chafi 1991). Ainsi, contrairement à Jacobs (1989), plusieurs auteurs tels que Good (1992), Bourras (1997) signalent chez les cas d'Alzheimer des concentrations d'Al plus importantes dans les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) des neurones que dans le cytoplasme

et le noyau, et que dans les plaques séniles. Kasa (1995) observe que le dépôt d'aluminium est plus fréquent dans les plaques séniles de certaines aires de Brodmann ; malgré un nombre important de plaques séniles, elles sont cependant peu nombreuses à renfermer de l'Al (cortex frontal, temporal, hippocampe). Les études plus anciennes de Candy *et al.* (1986) et de Perry (1985) avaient déjà signalé des quantités anormales de silicates d'Al présentes dans les plaques séniles associées à la maladie d'Alzheimer et Perl *et al.* avaient également signalé des quantités anormales d'Al (avec le fer) dans les dégénérescences neurofibrillaires.

*Après environ 20 années de recherches aux résultats contradictoires, il apparaît que l'aluminium s'accumule préférentiellement dans les dégénérescences neurofibrillaires des cas de maladie d'Alzheimer.*

L'Al a été proposé comme facteur significatif dans le développement de la maladie d'Alzheimer premièrement à travers sa relation avec les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Des observations de dépôt de l'Al ou de Fe dans le cerveau de sujets atteints de maladie d'Alzheimer ont permis de suggérer que ces éléments traces pourraient contribuer à la formation de DNF. Il semblerait que l'aluminium se lie sélectivement à la paire filament hélicoïdal/protéine tau, composant majeur des DNF, induit son agrégation et retarde sa protéolyse *in vivo*. De plus, le dépôt d'Al n'a pas lieu seulement à l'intérieur des DNF, mais aussi dans d'autres sites, suggérant la possible dérégulation globale des systèmes de transport de l'Al dans le cerveau des cas atteints d'Alzheimer. L'Al (ainsi que le Fe) utilise des protéines de transport et de stockage telles que la ferritine, la sérotransferrine, la lactotransferrine. L'une des hypothèses retenues serait que l'interaction entre l'Al et le Fe concourrait à des pathologies telles que la maladie 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).

Dans les années récentes, une plus grande importance a été donnée aux plaques séniles qu'aux DNF, dans la pathogenèse et le diagnostic de la MA. En effet, quelques patients avec le tableau clinique classique et neurochimique de MA ont peu de DNF mais beaucoup de plaques séniles. Bien qu'il n'y ait pas d'accord entre les laboratoires en ce qui concerne le niveau d'Al dans les échantillons cérébraux ou au niveau cellulaire chez les patients avec MA, personne n'a montré de niveaux d'Al extrêmement élevés et consistants dans chaque neurone avec dégénérescences neurofibrillaires chez des patients avec MA. Il semble plus probable que l'accumulation d'Al dans le cerveau des MA soit un phénomène secondaire. 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.

*En conséquence, il est difficile d'établir si les résultats neuro-histopathologiques 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, dans quelle mesure joue-t-il un rôle dans l'étiologie ou la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer pour laquelle la plaque sénile semble jouer un rôle plus important ? N'est-il qu'un phénomène secondaire à la maladie d'Alzheimer, c'est à dire que l'aluminium s'accumule de manière 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.*

*On peut par ailleurs rappeler qu'il n'y a pas eu d'observation de DNF chez les personnes dialysées ayant développé une démence aluminique.*

**Tableau 10.** Comparaison des niveaux d'aluminium dans les tissus cérébraux de cas de maladie d'Alzheimer et de témoins

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Biomarqueurs d'exposition	Dosage	Etat de santé	Analyse statistique	Résultats	Commentaires
Crapper (1973)	Canada	exp <sup>ale</sup> histopath	2 populations : - 18 chats de 2,5 à 3,5 kg * 4 sans injection intracérébrale d'Al * 13 avec injection d'Al	- Chats : inj. intracérébrale de chlorure d'Al	SAA, Seuil de détection : 0,1 µg/g p. sec	- Chats : tests de performance non décrits (critères 15 échecs consécutifs)  - Patients * histoire clinique examen clinique et pneumoencéphalogramme (pour voir rétraction du cerveau, méthode dépassée)  * histopathologie du cerveau avec coloration et microscopie électronique	Pauvre  Moyenne, écart-type, étendue  Pas de test statistique, ni de corrélation	- Chats : *difficultés à faire certaines tâches augmentent avec la concentration d'Al ;  *concentration d'Al augmentée dans parties frontale, occipitale, autres régions cérébrales quand injection d'Al  *DNF soit-disant + dense quand conc. Al augmente (pas de test et résultats diff. entre chats)  - Hommes : *Al apparemment + élevé chez les cas d'Alzheimer'.  *lien entre DNF et conc. Al pas très clair	Pas d'info sur la population de patients, excepté l'âge.  - dosage : meilleure technique depuis 1973, correction du bruit de fond.  - erreur diagnostique possible.  - zones étudiées du cerveau pas tjrs les mêmes chez cas et témoins.  - distribution d'Al du cerveau ?  N trop faible pour tenir compte de l'âge.  → beaucoup d'insuffisances méthodologiques mais intéressant pour hypothèses.

Crapper (1976)	Canada	histopath C/T	<p>- Cas : 15 cas d'Alzheimer + 2 démences avec DNF + 2 démences sans DNF ou plaque sénile</p> <p>Alzheimer : 50 à 88 ans</p> <p>- Témoins : 7 patients décédés par infarctus ou hémorragie digestive, Agés de 18 à 61 ans, + 1 fœtus (7 mois de gestation) + 1 enfant de 13 mois</p>	<b>Al total dans cerveau</b>	SAA Pas correction du bruit de fond Evitement contamination	M. Alzheimer définie par - l'histoire de démence progressive (critères cliniques ?) - examen histopathologique du cerveau (plaque sénile, DNF)	Moyenne ± SD Aspect épidémiologique statistique très pauvre	<p>Certaines zones cérébrales chez cas Alzh. sont avec des conc. d'Al élevées. - chez Alzh. : 28 % des échantillons contiennent + de 4 µg d'Al/g ; - conc. d'Al plutôt dans DNF que dans plaques séniles ; - conc. d'Al &gt; 4 µg/g plutôt dans régions cérébrales avec DNF ; - pas conc. d'Al élevées chez 2 cas de démence vasculaire</p>	- pas prise en compte de l'âge, or les cas sont + âgés - méthodes statist faibles
Crapper (1980)	Canada	histopath exp <sup>elle</sup>	<p>- 34 ? hommes * cas d'Alzh.(12), Alzh., pré-sénile (6), démence dialysés (5), intermédiaire (5) * 17 témoins apparés sur l'âge - 37 animaux (chats et rats)</p>	<b>Al dans fractions de noyau et de chromatine</b> en µg/g d'ADN	Idem méthode de 1976	Rien (cf. Crapper 1979)	Analyse de variance, test de Student, corrélation de Pearson	<p>- Conc. Al + ↑ dans fraction noyau et chromatine d'Alzh. comparées à témoins - Conc. Al + ↓ dans noyau cellules cerveau dialysé, or conc. Al global dans tissus 5-10 x + ↑ que témoins</p>	

Tableau 10 (suite)

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Biomarqueurs d'exposition	Dosage	Etat de santé	Analyse statistique	Résultats	Commentaires
Mc Dermott (1979)	Angleterre (UK)	C/T	19 patients décédés : * 10 cas d'Alzh. (3 H) âgés de 63 à 97 ans * 9 témoins (2 H) âgés de 65 à 99 ans, exceptés 2 sujets de 25 et 43 ans	<b>Al dans cerveau</b>	SAA four Evitement contamination	- Diagnostic clinique * Alzh. confirmé histolog. (cf. McMenemey) Pas de test psychométrique * Témoins sans maladie neurologique Cf. dossier médical ; diagnostic basé sur un examen grossier au niveau anatomique et histopathol. lors autopsie des cerveaux - Histopathologie : section, coloration (hematoxyline, éosine, tech de Bodian) et microscope optique → DNF, plaque sénile lecture en aveugle des lames C/T	Moyenne, écart-type Test de Mann-Whitney	Pas de lien entre expo et maladie. Pas diff. Al entre : - Alzh.(C) et témoins (T), - C-T ds régions avec DNF↑ - C-T " " ↓ - C-T ds région corps calleux - C-T ds neurones cortex frontal - pas de corré. Al et DNF - % éch avec Al ↑ (>4 µg/g) similaire chez cas et témoins + élevé chez indiv. >70 ans → importance de l'âge -Etendue des conc. d'Al similaire chez cas et témoins Distrib. de l'Al dans cerveau diff. selon zones : ↑ ds cortex hippocampe, cervelet, méninges ; ↓ ds corps calleux	-Définition pop. correcte mais étude ancienne → erreur de classification ? - bonne étude vue son ancienneté - souhaitable d'avoir des résultats avec n plus grand, pour prendre en compte facteurs de confusion tels que l'âge. - techniques plus récentes diminuent les biais de classification et améliorent précision des résultats.

Yoshima su (1980)	Japon E-U	histopath	<p>- 6 Japonais atteints de sclérose amyotrophique latérale (ALS), (3 H), 43 à 54 ans</p> <p>- 4 pers. de Guam atteints de démence parkinsonienne (DP) (3 H), 66 à 68 ans</p> <p>- 1 pers. de Guam avec ALS 1 F de 43 ans</p> <p>- 3 Japonais avec mal. d'Alzheimer (1 H), 57 à 60 ans</p> <p>- 3 Japonais témoins (3 H), 28 à 40 ans</p>	Al, Ca, Cu, Mn	<p><b>dans 10 régions du CNS :</b></p> <p>gyrus pre – post centralis, insula, hippocampe capsule interne, pallidum, subst. nigra, pons, moelle épinière, bulbe rachidien</p>	Technique par flux neutronique et mesure de la radioactivité des ions.	Pas d'information	M ± SD test statistique de comparaison de moyennes ; mais lequel ? idem pour corrélation	<p>- moy. de conc. d'Al et de Ca plus ↓ chez témoins (facteur 2-3)</p> <p>- concentration élevée d'Al :</p> <p>* dans aire postcentrale, dans insula et moelle épinière des Japonais ALS</p> <p>* dans m. épin. et pallidum des DP de Guam</p> <p>- pas de diff. conc. des métaux entre les régions du SNC pour patients Alzh. (sauf Ca ↓ dans capsule interne)</p> <p>- conc. Ca et Al corrélées chez les cas et pas chez témoins</p>	<p>- contenu important de Ca diffus chez Alzheimer et une légère augmentation du contenu en Al, mais sans localisation spécifique dans le cerveau.</p> <p>- étude également du Mn retrouvé en conc. + ↑ dans cerveau d'Alzh.</p> <p>- processus de calcification dans les tissus du SNC ?</p>
Jacobs (1989)	E-U	histopath	<p>- 7 cas d'Alzh. (2 H) m.âge=80ans, 38-102 ans en fait 6 pour étude Al</p> <p>- 4 témoins (4 H) m.âge=66 ans, 38-78 ans</p>	<p><b>Al dans plaques ou neurones</b> dans zones 9, 11, 28, 46, 47 de Brodmann et dans hippocampe → 105 DNF, 58 noyaux, 14 cœurs de plaques séniles</p>	SAA et micro-analyse à rayons X à dispersion d'énergie	<p>- Cas : diagnostic clinique d'Alzh. probable confirmé histopathol.</p> <p>- Témoins : normaux au niveau neurol. et sans trouble mental avant décès.</p>	M ± SD, Min-Max Corrélation signalée dans résultats : laquelle ?	<p>- pas détection d'Al au cœur des plaques ou ds neurones avec DNF</p> <p>- m Al = 0,28 ± 0,39 pr Alzh.</p> <p>- m Al = 0,54 ± 0,58 pr témoins</p>		

Tableau 10 (suite)

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Biomarqueurs d'exposition	Dosage	Etat de santé	Analyse statistique	Résultats	Commentaires
Garruto (1984)	E-U Japon	histopath	4 résidents de l'île de Guam - 2 patients atteints de démence parkinsonienne (DP) âges : 53 et 66 ans - 2 témoins âgés de 43 et 66 ans	Conc. d'Al et Ca dans neurones de l'hippocampe  Autopsie dans les 16 h après décès	- Spectrométrie à énergie dispersive-microanalyseur RX  - Evitement contamination  - Fixation, cryosections d'hippocampe sur lames non colorées  - Microscopie électronique pr déterminer les neurones intéressants	- Déments de Parkinson : *examinés au moins 2 x /an par un neurologue après évaluation initiale  * évolution : DP typique avec signes parkinsoniens et démence progressive  - Témoins : * pas de déficits neurologiques cliniques * décès par brûlure et infarctus  -Examen histopatholog.	Néant	- accumulation d'Al et Ca dans neurones avec DNF de l'hippocampe des DP.  Présence Al et Ca simultanée dans neurones à DNF ; pas aussi visible dans neurones sans DNF ou chez témoins	Etude descriptive sur 4 cas :  est-ce suffisant pour conclure ?
Landsberg (1992)	UK	histopath	- 5 cas d'Alzheimer - 2 témoins âgés ( ?)	Al dans : <b>cortex temporal et hippocampe</b> sur plus de 80 <b>plaques</b>	Microscopie nucléaire pour identifier et analyser les plaques sans coloration Limite de détection 15 ppm	Diagnostic clinique et histopathologique	Néant	Absence d'Al dans les plaques neurales.	- n faible  - but : montrer le résultat en absence de contamination lors de coloration

Good (1992)	E-U	C/T histopath	<p>- 10 cas d'Alzheimer issus d'une étude longitudinale sur cette pathologie.</p> <p>Mâge = 88,5 ± 3,5 ans</p> <p>- 4 témoins appariés sur l'âge (appariement incomplet, n différents)</p> <p>Mâge = 87,5 ± 2,5 ans</p>	<p><b>Al total dans cytoplasme, noyau, neuropile</b></p>	<p>Méthode LAMMA 500 (sensible, multitéléments)</p> <p>rech. contam. exogène liée à méth. fixation sur 2 sujets</p> <p>→ pas interfér. de la fixation</p>	<p>- Alzh. :diagnostic clinique (NINCDS, NIA-AARP)</p> <p>Confirmé par histopathol.</p> <p>Décès dans intervalle de temps &lt; 4 h.</p> <p>- Témoins : pas de pathologie neuropil (dans les mois précédant le décès), histopathologie</p> <p>- Histopathologie : neurones avec et sans DNF de l'hippocampe</p>	<p>Analyse de variance (one, two-way) pour comparer conc. Al dans les 3 sites (cytoplasme-noyau-neuropile)</p> <p>Conc. Al calculée par une moyenne → distribution normale</p>	<p>- chez cas d'Alzheimer : * conc. d'Al + ↑ dans DNF des neurones que dans cytoplasme et noyau ; * pas de différence de concentration d'Al entre neurones avec et sans DNF (dans cytoplasme, noyau, neuropile)</p> <p>- chez témoins : pas de conc. élevées d'Al dans les neurones (dans cytoplasme noyau, neuropile : 2 à 3 fois plus faibles que chez les cas)</p>	<p>Intéressant, bonne qualité, même si n témoin faible</p> <p>Conc. d'Al + ↑ dans DNF eux-mêmes chez Alzh.</p> <p>Pas effet d'une contamination exogène (essai sans fixation)</p>
Xu (1992)	E-U (équipe de Lovell)	histopath C/T	<p>- 10 cas d'Alzheimer : 52 à 85 ans (5 H)</p> <p>- 10 témoins : 57 à 93 ans (10 H)</p>	<p>Conc. d'Al dans 20 mg d'échantil. <b>cérébral de 4 régions</b> : Brodman aires 9, 21/22, milieu hippocampe</p> <p>conc. moyenne de 5 replicates</p>	<p>- SAA four modifiée.</p> <p>- Evitement contamination</p> <p>- Contrôle de qualité</p> <p>- Correction au deutérium</p> <p>- Ajout de <math>K_2Cr_2O_7</math> pour interférences avec P</p> <p>lim. détection : 0,03 µg/g p. sec</p>	<p>- Patients recrutés au centre de rech. sur mal. d'Alzheimer</p> <p>Diagnostic : * critères cliniques * histopath. : NINCDS/ ADRDA</p> <p>- Témoins : pas d'histoire de démence, ou autres troubles neuropil. ou mal. systémique affectant le cerveau</p>	<p>M ± SD</p> <p>Analyse de variance</p>	<p>Con. d'Al &gt; chez cas (2 x + ↑) par rapport aux témoins pour toutes les régions sauf Brodmann aire 9</p> <p>- pas de relation âge-conc. Al mais étendue d'âge faible</p> <p>- 15 % des valeurs chez Alzh. &gt; à val. limite (4µg/g) chez témoins</p> <p>- valeur max pour conc. d'Al = 8,0 µg/g p.sec (niveau + ↓ que chez déments dialyses)</p>	<p>- utilisation technique contre interférence avec P</p> <p>- discussion intéressante</p> <p>- attention à la contamination avec taic des gants</p>

Tableau 10 (suite)

Autheurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Biomarqueurs d'exposition	Dosage	Etat de santé	Analyse statistique	Résultats	Commentaires
Lovell (1992)	E-U	C/T histopath	- 7 cas d'Alzheimer âgés de 67 à 81 ans, m=71,9 *n=241 neurones avec DNF *n=217 neurones sans DNF  - 5 témoins âgés de 66 à 82 ans, m=73,4 * n=316 neurones normaux	Al total dans : Noyau et cytoplasme des neurones et neuropiles  - tissu : hippocampe CA1	SAA four LAMMA 500 Méth. sensible	- Cas 'probable Alzheimer' avec NINCDS-ADRD confirmé histologiquement par NIA-NINCDS  - Témoins : pas d'histoire de démence, histop. normale ; 2 sujets ont eu test psychométrique normal 6 mois avant le décès	M ± SEM  Analyse de variance (SAS), Student apparié  Comparaison Al : - dans cytoplasme avec ou sans DNF  - dans noyau avec ou sans DNF  - dans cytopl. et noyau avec DNF  - dans cytopl. et noyau sans DNF	- Pas de différence signif. des conc. d'Al entre les 3 groupes mais tendance : Alzheimer avec DNF (++), Alzheimer sans DNF (+) Témoins (-) est-ce un manque de puissance ? - Conc. Al + ↑ dans noyau que dans cytoplasme ; - Conc. Al dans neuropile similaire chez cas et témoins - % de conc. Al ↑ + imp chez cas que témoins. - % de conc. Al ↑ similaire chez cas dans neurones avec DNF et ceux sans DNF. - Al surtout dans neurones, or éch. cérébral : 50 % neurones et 50 % de neuropiles. - Conc. Al : 2 µg/g p. sec cerveau.	Etude de qualité Méth. correcte, bonne discussion des biais ; suggère qu'accumulation Al chez Alzh. est faible et est autant dans neurones avec et sans DNF. Dilution de la relation si éch. porte à la fois sur neurones- neuropiles Discussion intéressante sur discordances des résultats entre études Pour Good : Al dans DNF / ici Al dans noyau. Interférence avec coloration ?

Kasa (1995)	Hongrie E-U	histopath C/T	- 10 cas d'Alzh. âge moyen = 78,5 ± 7,6 ans - 5 témoins appariés sur l'âge	<b>Al dans 25 aires du cerveau</b> 33 éléments (Li, Be, B, Na, Mg, Ca..) (coloration non spécifique de l'Al ; fctne aussi pr Be et ion uranyl)	- SAA - Fixation éch. cérébraux (pas contam. Al dans fixateur ou colorants) - Coloration pour déterminer les sites de déposition d'Al après section fine de 60 µm (0,2 % solochrome azurine, méthénamine). Etude interférences ions (P, F,...) et composés (ac.citrique) sur coloration	Pas d'information	Pas d'information	- Il semblerait que déposition d'Al + fréquentes dans plaques séniles des aires de Brodmann 9, 21-22 et 46, ms aussi dans putamen où forte déposition amyloïde. - Coloration d'Al dans cellule mitrale perikarya (autour noyau) du bulbe olfactif, dans cytoplasme ou noyau de neurones multipolaires d'aire dentée de l'hippocampe, dans GR des capillaires. - seulement quelques plaques séniles renferment de l'Al ; donc, en dépit de plaques séniles importantes (cortex frontal, temporal, hippocampe) peu de coloration à l'Al.	- n faible - pas description de la population ni test statistique - Discussion : * suggestion que DNF + riche en P qui interfère avec coloration. * relation type de lésions et conc. en Al. - micro-technique de coloration permettant d'identifier les lieux de déposition d'Al dans cerveau.
Bjertness (1996)	Norvège	C/T	A partir de 92 patients autopsiés pendant 9 mois en 1990-91 dans 10 établissements d'Oslo : 83 % avec démence clinique. Sexe, âge similaires à résidents décédés dans même période (71 % F, m=85 ans) * 16 cas d'Alzh. certains avec plaques séniles ou DNF les plus importants * 14 sujets normaux	<b>Al total dans :</b> - foie, - tête fémorale - <b>cerveau frontal et temporal</b> (pas au niveau neuronal) 0,4 à 8,0 µg/g poids sec	SAA four Correction Zeeman Analyse en aveugle par rapport au diagnostic	Exclusion histoire de démence vasculaire, Parkinson, tumeur cérébrale. Diagnostic final basé sur données cliniques ant., notes sur les cas, info histopathologiques. Fcts cognitives évaluées avec CDR (items de 0 à 4, mémoire, orientation). Histopathologie : 43 Alzheimer certains, 19 probables, 16 possibles et 14 sujets normaux	Analyse de variance. Régression logistique avec contrôle du sexe et de l'âge Corrélation avec r de Pearson	Pas de conc. d'Al signif. plus élevée chez cas que témoins pour : - cortex frontal (1,8 + 0,7 vs 1,7 ± 0,7 µg/g poids sec), - cortex temporal (1,4 ± 0,3 vs 1,5 ± 0,5 µg/g p.s) - tête du fémur (2,4 ± 1,6 vs 2,2 ± 1,0 µg/g cendres) - foie (2,0 ± 1,2 vs 2,0 ± 1,2 µg/g p.s)	- Distribution normale de la conc. d'Al dans foie, fémur, cortex ? - n reste faible pour ANOVA, rég. logist. - prise en compte des facteurs de confusion, ce qui est rare en général - Bonne qualité d'étude

Tableau 10 (suite)

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Biomarqueurs d'exposition	Dosage	Etat de santé	Analyse statistique	Résultats	Commentaires
Bouras (1997)	Suisse E-U	C/T histopath	- Cas : * 2 anciens boxeurs professionnels avec démence pugilistique ayant exercé 25 ans : 58 et 63 ans  * 4 cas d'Alzheimer âge moyen = 68,5 ± 1,2 ans  - 3 témoins : âge moyen = 66,0 ± 3 ans	<b>Al total</b> 15 mesures par compartiment  - dans <b>CA1 hippocampe</b>  - dans <b>aire 20</b> du cerveau	Spectrométrie de masse techn. sensible LAMMA multiéléments  Fixation et coloration (toluidine, bleu de méthylène) influencent-elles les conc. d'Al ?  Moyenne d'intensité de pics intégrés	Examens cliniques et histopathol. de qualité Boxeurs: troubles raisonnement Comportement (agressivité) tremblement, apparition Des troubles à 55 ans Cas d'Alzh. : DSMIV Témoins évalués neuropsychol. 4 mois avant décès. Histopath : DNF et plaques dans hippocampe, Cortex frontal, temporal	Moyenne ± sd Mann-Whitney pour comparer conc. d'Al et de fer	- Conc d'Al plus élevées dans neurones de déments que témoins (environ 2 fois plus) ; - Déments pugilistiques et alzheimer : conc. d'Al et de fer plus élevées dans DNF eux-mêmes que dans noyaux des neurones ; - dans DNF, conc. Al + ↑ chez D. pugil. qu'Alzheimer - pas de diff. de conc. d'Al entre déments pugilistiques et Alzh. dans les noyaux de neurones avec DNF ou dans les neurones sans DNF	- Bonne qualité d'un point de vue techn. - N très faibles - Discussion sur influence de la fixation sur conc. Al tendance à ↓ conc. Al - perturbation des syst. de transports Al - Déposition Al : processus 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> ? - Interaction Al-Fer
Makjanic (1998)	UK Singapour	histopath C/T	- 6 cas d'Alzheimer, - 4 témoins appariés sur l'âge	<b>Al dans neurones de l'hippocampe</b>  C, N, O, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Fe, Cu et Zn.	Emission RX, nuclear elastic Backscattering Microscopie nucléaire. 3 types prépa : 1/ fixation + coloration bleu de toluidine 2/bleu toluidine échantillon congelé séché 3/ cresyl violet, congelé, séché	Pas d'information	Analyse descriptive seulement M ± SE  Comparaison des conc. d'Al dans cerveau selon les 3 types de préparation des échantillons	- En faveur hypothèse : Conc. d'Al pas + élevées chez cas que témoins - Absence d'Al dans neurones des patients Alzh. quand pas de traitement des tissus, mais présent quand traitement chimique	- n faible - pas de description de la population ni statistique

DNF : dégénérescences neurofibrillaires (neurofibrillary tangles) ; SD : déviation standard (écart-type de la population)  
LAMMA : laser microprobe mass spectrometry

#### 4.2.5.4.2. Aluminium hors tissus cérébraux (LCR, os, urine, serum, plasma)

Si le danger lié à l'aluminium existe, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent-ils une charge corporelle en aluminium plus importante impliquant qu'une telle exposition puisse être un facteur identifiable dans l'étiologie de la maladie ?

Tous les articles concernant la relation entre l'aluminium dosé au niveau biologique et les effets neurologiques sont des études cas-témoin (cf. tableau 11), la maladie étudiée étant la démence et le plus souvent la maladie d'Alzheimer. La moitié d'entre eux (5) indique des concentrations d'aluminium plus élevées chez les cas que chez les témoins.

Parmi ces études présentées dans le tableau 11, deux d'entre elles portent sur l'aluminium dans le liquide céphalo-rachidien, quatre (ou 5, si on compte celle de Wettstein de l'IPCS) sur l'aluminium plasmatique ou sérique, trois sur l'aluminium urinaire et trois sur l'aluminium osseux.

Les critères cliniques permettant la définition des cas et des témoins sont généralement peu détaillés, excepté dans l'étude française (Pailler 1993), l'étude irlandaise (O'Mahony 1995) et l'étude récente de Moore (2000). Ceci fait craindre des erreurs de classification entre cas et témoins, d'autant plus qu'il n'y a pas comme dans les études réalisées avec des indicateurs intracérébraux de confirmation du diagnostic par un examen histopathologique. Les atteintes neurologiques concernées par la comparaison des niveaux d'aluminium sont variées : des démences primaires dégénératives, la maladie d'Alzheimer et d'autres désordres neurologiques. La comparaison est faite par rapport à des personnes "saines", des personnes dyspeptiques ou ayant un ulcère (sous traitement contenant de l'Al), et des personnes dialysées. Pour la maladie d'Alzheimer, les critères du DSMIII-R sont les plus classiquement retenus et permettent d'identifier des cas d'Alzheimer probables.

Les techniques analytiques de dosage ont utilisé après minéralisation la spectrométrie d'absorption atomique généralement avec correction du bruit de fond, méthode fiable dans les années 90. Par ailleurs, nombreux sont ceux qui ont essayé d'éviter toute contamination exogène d'aluminium. De plus, les contrôles de qualité semblent fréquemment pratiqués.

Globalement, l'approche statistique est généralement assez rudimentaire. La comparaison des niveaux d'aluminium entre deux groupes (le plus souvent), parfois 3 ou 4, n'est pas toujours effectuée avec des effectifs suffisants. Ainsi, lorsqu'on observe une association avec de petits effectifs on peut s'interroger si celle-ci n'est pas due au hasard et si cette association n'est pas mise en évidence, dans quelle mesure cela ne résulte-t-il pas d'un manque de puissance de l'étude. L'analyse ne se fait jamais avec la prise en compte des facteurs de confusion, tel que l'âge, alors que parfois l'âge des témoins est bien différent de celui des cas. Cependant certains auteurs, procèdent à un appariement des témoins sur l'âge lors du recrutement, mais ne précisent pas s'ils en tiennent compte dans l'analyse.

On peut se demander si les tests statistiques utilisés sont les plus appropriés (cf. Pailler). Aucun des auteurs ne s'est intéressé à la distribution des divers biomarqueurs, hormis Zapatero qui a observé une distribution gaussienne de l'aluminium sérique. En fait la plupart, utilisent les tests de rang (Mann-Whitney, Wilcoxon, Spearman) pour la comparaison ce qui permet de s'affranchir de la connaissance de la distribution.

En ce qui concerne la signification de ces indicateurs biologiques par rapport aux pathologies étudiées, il faut souligner l'importance de la demi-vie et le type d'exposition qu'ils reflètent (récente, chronique, charge corporelle, Al circulant). Même si les études n'ont pas montré de différence de concentrations en Al dans les liquides biologiques (traduisant une exposition relativement récente) entre cas et témoins, on ne peut exclure que cette différence n'a pas existé auparavant. L'absence de différence significative aujourd'hui au niveau des indicateurs d'Al circulant ne signifie pas nécessairement de faibles concentrations observées au niveau tissulaire, notamment dans le cerveau, où l'accumulation du métal a pu se faire très progressivement, même avec des expositions relativement faibles. Par ailleurs, on ne peut écarter l'existence d'un mécanisme particulier favorisant une accumulation progressive du métal au niveau tissulaire tout en conservant des niveaux normaux d'aluminium circulant.

##### 4.2.5.4.2.1. Aluminium dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)

Hormis la cavité nasale (voie mineure), il existe deux voies d'entrée de l'aluminium au niveau cérébral : à travers la barrière hémato-encéphalique, voie la plus importante, et à travers les plexus choroïdes via le liquide céphalo-rachidien ou LCR (Exley 2001). Il semble donc naturel de rechercher dans le liquide céphalo-rachidien de patients déments et notamment atteints de maladie d'Alzheimer, si les concentrations en aluminium sont particulièrement élevées.

Les deux études relativement récentes portant sur l'aluminium dans le LCR (Kapaki 1992, Pailler 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. Kapaki compare les niveaux d'Al dans le LCR chez 21 patients atteints de MA (diagnostiqués cliniquement avec le DSM-III-R avec exclusion des démences secondaires), 38 patients présentant des troubles neurologiques divers et 40 témoins avec examen neurologique et LCR normaux. Quant à Pailler, les concentrations d'Al dans le LCR de 15 patients atteints de MA (ayant subi toute une batterie de tests) sont comparées à celles de 20 témoins, tous recrutés parmi la population hospitalière.

Ces résultats sont à pondérer par la non prise en compte de facteurs de confusion tels que l'âge. D'une part, on ne connaît pas l'âge des témoins dans l'étude de Kapaki, d'autre part, les témoins de l'étude de Pailler sont plus jeunes. Il est vrai cependant que l'âge plus jeune des témoins favorise plutôt la présence d'une relation. L'absence de relation observée peut par contre résulter d'un manque de puissance, dû notamment à de petits effectifs.

Les études menées sur le LCR antérieures à celle de Kapaki sont peu abondantes et assez contradictoires (5 de 1975 à 1983 : 1 avec relation +, 1 avec relation -, 2 sans relation, une dont le résultat n'est pas connu, et une en 1990). Delaney (1979) utilisant la SAAFG, Shore et Wyatt (1983) et Hershey *et al.* (1983) utilisant la torche à plasma à spectrométrie d'émission (ICP-ES) n'ont pas montré d'élévation d'Al dans le LCR de cas d'Alzheimer. En ce qui concerne l'analyse d'Al, des controverses portent sur la possibilité de prélèvements inadéquats ou des interférences avec divers facteurs (problème de contamination, très petits effectifs, limite de détection trop élevée).

De nombreuses interrogations demeurent encore sur le passage de l'aluminium au travers des barrières hémato-méningée et hémato-encéphalique (rôles de la transferrine -sa charge, sa densité de récepteur-, du mécanisme de transfert des petites molécules telles que le citrate d'Al, etc.).

*Il semble exister une concentration intracérébrale en aluminium plus élevée chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, cependant cela ne se reflète pas nécessairement au niveau du LCR. Finalement, il n'y a pas d'argument en faveur d'une augmentation d'aluminium dans le liquide céphalorachidien des sujets atteints de maladie d'Alzheimer pouvant évoquer un rôle de l'aluminium.*

#### 4.2.5.4.2.2. Aluminium plasmatique ou sérique

L'exposition à l'aluminium qui serait susceptible d'engendrer la maladie d'Alzheimer est-elle visible au niveau plasmatique ou sérique ?

Sur cinq études comparant les niveaux d'Al sérique ou plasmatique (à un temps donné) chez des déments généralement atteints de maladie d'Alzheimer (Wettstein 1991, Zapatero 1995, Roberts 1998, Pailler 1995, Moore 1999) et chez des sujets témoins, trois indiquent des niveaux plus élevés chez les personnes démentes.

L'étude de Pailler, qui ne met pas en évidence d'association (15 C/ 20T), comprend les effectifs les plus faibles avec celle de Wettstein (20C/ 20T). Ce dernier, par contre, observe une relation paradoxale où la concentration moyenne d'aluminium sérique est plus élevée parmi les cas d'Alzheimer résidant dans une région à faible teneur d'Al hydrique que parmi ceux résidant dans une région à plus forte teneur.

Zapatero (1995) met en évidence des concentrations sériques d'aluminium significativement plus élevées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins appariés sur l'âge, alors qu'il n'observe pas une telle différence avec le groupe de personnes présentant d'autres démences séniles (alcooliques, vasculaires, multi-infarctus). Son étude, qui porte sur un échantillon assez important par rapport à ce qui se fait habituellement, semblerait d'assez bonne qualité si on avait des informations détaillées sur le diagnostic de démence, ce qui n'est pas le cas.

Selon Zapatero, la clairance rénale de l'Al diminue avec l'âge, mais ne semble pas suffisante pour expliquer l'augmentation d'Al sérique avec l'âge. Il a étudié dans une population saine (n=356) l'association de l'Al avec l'âge et la fonction rénale appréhendée par le dosage sérique de l'urée ( $r_{Al-âge}=0,27$ ,  $p<0,001$  ;  $r_{Al-urée}=0,12$ ,  $p<0,002$  ;  $r_{âge-urée}=0,42$ ,  $p<0,001$ ) et a, par ailleurs, montré que la distribution de l'aluminium sérique était gaussienne. Il suggère que l'accroissement sérique d'Al constaté avec l'âge puisse être associé à l'accumulation du métal dans l'organisme au cours du temps ou à une plus grande absorption digestive, cette dernière hypothèse faisant l'objet de l'étude de Roberts.

Roberts (1998) étudie à l'aide des indicateurs sériques et urinaires si les patients déments ont une plus grande propension à absorber de l'aluminium via le tractus digestif, ce qui tendrait à montrer que l'aluminium ne joue pas un rôle causal dans la maladie mais que son exposition en est une conséquence. L'étude porte également sur des patients dyspeptiques ou ulcéreux sous traitement médicamenteux à base d'Al (39-70 ans) et des patients dialysés (50-70 ans).

Ses résultats, qui montrent des niveaux d'aluminium sérique plus élevés chez les personnes démentes ou sous traitement à base d'aluminium, par rapport aux témoins (facteur 2 à 3), couplés à ceux observés

avec l'indicateur urinaire sont en faveur d'une absorption digestive plus importante d'aluminium dans ces populations. De plus, les niveaux chez les patients déments ou sous médicaments à base d'aluminium sont similaires.

En fait, l'étude est limitée par un faible nombre de personnes démentes incluses dans l'étude (8 déments dont l'effectif des cas d'Alzheimer n'est pas précisé) et par l'âge des témoins (30 à 65 ans, n=114) qui est inférieur à celui des cas (65-86 ans). Il est donc difficile de savoir si cette différence de concentration d'aluminium sérique doit être attribuée à la pathologie ou à l'âge. D'ailleurs, Roberts retrouve l'association significative entre l'âge et l'Al sérique et urinaire, mais seulement en combinant cas et témoins. Il semblerait que l'âge puisse jouer un rôle important dans l'absorption intestinale.

L'étude de Taylor G.A. (1992) citée par Roberts aurait déjà montré que l'absorption d'Al chez des cas d'Alzheimer était 3 fois plus importante que celle de témoins appariés sur l'âge. Elle est confirmée par l'étude de Moore (1999) qui a étudié l'absorption d'Al marqué radioactivement introduit dans du jus d'orange chez 13 cas d'Alzheimer et 13 témoins d'âge comparable. Si cette étude semble bien menée, on peut toutefois s'interroger sur le calcul du facteur d'absorption qui introduit dans sa formule une constante du volume plasmatique égale à 3 litres. Dans quelle mesure la non prise en compte d'une possible variation de cette valeur peut-elle se traduire par un biais important du facteur ? L'explication avancée est une augmentation de l'efficacité intestinale de systèmes capables de co-transporter l'Al de façon similaire à l'augmentation du nombre de récepteurs de la transferrine dans le cerveau.

Des études antérieures présentent des résultats contradictoires : pas de différence ou concentrations d'Al sérique plus basses (Shore 1980, Ferrier 1990, Davidson 1988) ou plus élevées chez les cas d'Alzheimer (Corrigan 1987, Van Rhijn 1989, Naylor 1989, Taylor 1992).

*En conclusion, malgré des résultats contradictoires par le passé, les études récentes semblent montrer des niveaux d'aluminium sériques plus élevés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.*

*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 alors généralement 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. Par ailleurs, ce que traduit précisément l'aluminium sérique – exposition récente, charge corporelle – n'est pas complètement élucidé, ce qui rend difficile l'interprétation des études.*

#### 4.2.5.4.2.3. Aluminium urinaire

L'aluminium urinaire est un paramètre plus sensible aux variations d'exposition que l'aluminium sérique quand la fonction rénale est normale. En outre, chez les sujets exposés depuis longtemps, l'aluminium urinaire reflète la charge corporelle.

Parmi les trois études en population générale portant sur l'association entre la maladie d'Alzheimer et l'aluminium urinaire (Wettstein 1991, Pailler 1995, Roberts 1998), une seule est en faveur d'une association (Roberts 1998).

L'étude française de Pailler, qui a été réalisée auprès d'une population hospitalière de 15 cas d'Alzheimer (diagnostic posé après de nombreux tests) et de 20 témoins, n'a montré aucune association entre la maladie et l'excrétion urinaire d'Al. Hormis l'effectif assez faible, on peut relever le fait que les témoins soient un peu plus jeunes que les cas (âges moyens respectifs : 59,4 ans *versus* 66,8).

Dans l'étude de Wettstein menée en Suisse, l'Al urinaire a été dosé (2 fois à une semaine d'intervalle) chez 20 patients diagnostiqués cliniquement comme ayant une démence de type Alzheimer et chez 20 témoins, tous vivant en maison de retraite. Ces personnes étaient âgées entre 82 et 85 ans et la moitié de chacun des groupes (Alzh., témoins) résidaient dans une zone à faible teneur en Al hydrique et l'autre moitié dans une zone à plus forte teneur. Les résultats ne montrent pas d'association entre l'exposition et la maladie. L'excrétion urinaire d'Al était similaire dans les 2 groupes de patients atteints de MA, et était paradoxalement plus importante chez les témoins de la zone à faible teneur d'Al que chez ceux de la zone à forte teneur.

Dans l'étude de Roberts, l'excrétion urinaire d'Al chez des personnes coréennes non démentes sous médicaments à base d'hydroxyde d'Al et chez des patients déments est supérieure d'un facteur pouvant atteindre 5 fois celle observée chez des témoins non déments. Les niveaux d'Al observés chez les personnes sous médicaments sont en moyenne environ 2 fois supérieurs à ceux des personnes démentes. Ce résultat est en faveur d'une plus forte exposition à l'Al chez les personnes démentes par rapport aux témoins, même si elle reste plus faible que chez les personnes suivant une thérapie à base d'Al. Cependant, il faut souligner que les personnes démentes (en faible nombre) dans cette étude sont plus âgées que les témoins, ce qui favorise la mise en évidence d'une relation.

*Si l'aluminium urinaire est largement utilisé comme indicateur d'exposition en population professionnelle, dans la population générale, trop peu d'études portent sur cet indicateur pour cerner suffisamment son intérêt dans l'approche de la maladie d'Alzheimer.*

#### 4.2.5.4.2.4. Aluminium osseux

L'intérêt de l'os est de traduire l'exposition passée de l'individu à l'aluminium. Il permet de vérifier ainsi que la maladie d'Alzheimer pourrait résulter d'une exposition environnementale excessive à l'aluminium objectivée par un dépôt osseux accru d'aluminium. La biopsie osseuse semble couramment pratiquée pour évaluer la charge corporelle en aluminium, notamment chez les patients dialysés pour lesquels l'encéphalopathie aluminique est habituellement associée à une accumulation d'aluminium osseux. On sait que l'aluminium inhibe la minéralisation osseuse (Rodriguez 1990, Zhu 1990). Par ailleurs, les patients atteints de démence sénile (MA comprise) ont un risque accru de fracture, jusqu'à 7 à 12 fois plus important qu'en population générale (Leitch 1964, Hansson 1982). Cependant, on peut émettre certaines réserves relatives au comportement à risque accru de fractures chez ces personnes démentes. Ainsi, l'aluminium pourrait jouer un rôle dans la fragilité osseuse des patients atteints de MA (cf. chap. Aluminium et effets osseux).

Trois études abordent l'exposition à l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer par son dosage dans l'os : celle de Bjertness (1996) réalisée sur des patients autopsiés chez lesquels, il a également dosé l'Al dans le foie et le cerveau (cf. tableau 1) et celles d'O' Mahony (1995) et de Mjöberg (1997), toutes deux réalisées auprès de personnes âgées se faisant opérer pour fracture du fémur. On comprend bien la difficulté d'obtenir un effectif suffisant parmi une telle population.

Comme Bjertness, O' Mahony ne trouve pas d'association confortant l'hypothèse d'une accumulation d'Al dans les tissus de personnes atteintes de MA, mais reconnaît disposer de peu de patients (7 C/19 T) ; les concentrations osseuses d'Al sont même plus faibles chez les cas que chez les témoins. En revanche, Mjöberg (13 C /13 T) observe une association positive. Les études d'O' Mahony et de Mjöberg semblent présenter un protocole similaire : 1) les patients avec MA sont définis cliniquement à l'aide du DSMIII-R, mais sont deux fois moins nombreux dans l'étude d'O'Mahony, 2) l'échantillon d'os est obtenu après une biopsie du fémur (os trabéculaire), puis s'ensuit une minéralisation et le dosage de l'Al par spectrométrie d'absorption atomique, 3) et pour finir la comparaison des cas et témoins est effectuée avec un test de rangs. L'étude de Bjertness est une des rares à prendre en compte l'âge lors de l'analyse des résultats. Par ailleurs, le diagnostic d'Alzheimer est plus sûr, car reposant sur les données cliniques antérieures et l'examen histopathologique.

Face à l'absence d'association positive retrouvée dans son étude, O'Mahony suggère une hypothèse. Les patients atteints d'Alzheimer avec des niveaux normaux d'Al total circulant et osseux pourraient avoir des quantités excessives d'Al traversant la barrière cérébrale en raison de niveaux augmentés d'Al libre par rapport à l'Al lié à la transferrine. Cette hypothèse existe dans le cas du gallium qui a un comportement similaire à l'aluminium au plan biochimique et qui est moins lié à la transferrine plasmatique chez les cas d'Alzheimer.

O'Mahony, dont l'étude date de 1995, signale l'absence d'autres études de ce type (comparaison d'Al dans l'os chez MA et témoins) permettant une quelconque référence. La liste des références de Mjöberg et de Bjertness laissent à penser qu'il n'existe effectivement que ces trois études sur la question.

*En conclusion, l'aluminium osseux, indicateur utilisé chez les personnes dialysées, est peu mesuré dans les études menées en population générale. 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. Ces résultats portent néanmoins sur de petites séries et peu d'études.*

#### 4.2.5.4.2.5. Conclusion sur les relations entre indicateurs biologiques et maladie d'Alzheimer

*Parmi les indicateurs biologiques de l'aluminium, quel est finalement celui qui paraît le plus approprié, pertinent, pour étudier si une exposition chronique accrue à l'aluminium peut être associée à la maladie d'Alzheimer ?*

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.

- Au niveau cérébral, les concentrations d'aluminium semblent être plus élevées chez les cas de maladie d'Alzheimer, notamment dans les dégénérescences neurofibrillaires.

- 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 ; par contre, ceux observés avec l'aluminium sérique sont plus souvent en faveur d'une telle surexposition.
- Quant à l'aluminium urinaire, les résultats sont peu nombreux en population générale et contradictoires.
- 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. De plus, deux études sur trois ne montrent pas d'association.

On peut souligner la limite des études sur le plan méthodologique, et les faibles effectifs des personnes incluses. Par exemple, dans plusieurs études on ne peut exclure l'influence de l'âge qui diffère chez les cas et les témoins.

Il faut noter que des niveaux d'aluminium plus élevés dans les liquides biologiques ne traduisent pas nécessairement un rôle causal de l'aluminium dans la pathologie, mais peuvent résulter de la pathologie elle-même. Ainsi, certains auteurs en étudiant l'absorption et l'élimination d'aluminium suggèrent une plus grande propension à l'absorption chez les sujets atteints d'Alzheimer.

*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.*

Tableau 11. Comparaison des niveaux d'indicateurs biologiques d'aluminium (hors tissus cérébraux) chez cas et témoins

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Biomarqueurs d'exposition	Dosage	Etat de santé	Analyse statistique	Résultats	Commentaires
Pailler (1993)	France	C-T	- 15 cas d'Alzh. (10 H), Moy. âge= 66,8 ans  - 20 témoins (16 H) Moy. âge= 59,4 ans Créatininémie <120µmoles/l	- <b>Al dans :</b> - <b>plasma</b> - <b>urine</b> - <b>LCR</b> sang : tubes plastiques héparinés Urines des 24 h LCR : p. lombaire Etude métabolisme phosphocalcique et lipidique	SAA électrothermi que Technique des ajouts dosés flacons plastiques	Démence : DSMIII-R Dém. type Alzh. probable NINCDS-ADRDA QI, éch. Wechsler (WAIS) Figure de Rey - test Folstein, score <15 - scores Blessed : > 10 pour échelle A < 20 pour échelle B - échelle globale Reisberg ≥4 - exclusion démences artéropathiques ou mixtes pour score Hachinski ≤4 - EEG, potentiels évoqués corticaux P300, IRM ou CT scanner, tomoscintigr. à l'HMPAO	M ± écart-type Min – Max Test de Student sur la variable brute	Teneurs en Al chez les cas d'Alzheimer et chez les témoins (m (sd)): - Al plasmatique : 6,5 µg/L (3,3) vs. 7,7 (3,1) - Al urinaire : 14,4 µg/L (14,2) vs. 13,9 (8,4) - Al dans le LCR : 1,2 µg/L (0,8) vs. 1,6 (1)  Pas de différence des taux d'Al plasmatiques, urinaires et céphalorachidiens entre cas et témoins	- témoins plus jeunes - Al : distribution normale ou lognormale dans les différents milieux ? test de Student pas forcément le plus adapté. N faible -pas correction de l'âge -le sexe est-il un facteur de variation de l'Al ? Car plus d'hommes chez les témoins. -demi-vie des indicateurs ? Différents des conc. tissulaires
Kapaki (1993)	Grèce	C-T*	107 patients : - 40 témoins (25 H), subissant une ponction lombaire. Age ? - 28 cas de démence 1 aie dégénérative (18 H) M.âge=56 ans (49-62 ans) - 39 cas (21 H) d'autres désordres neurologiques M.âge=59 ans (30-70 ans)	<b>Al dans LCR</b> prélevé après une nuit à jeun. Elimination des prélèvements troubles ou avec du sang. 40 témoins  21 cas d'Alzheimer. 38 indiv. avec autres désordres neurologiques	Evitement contamination  SAA avec four  2 mesures/pré Contrôle de qualité avec un standard, CV=4,5 % Correction du bruit de fond	Démence : Critère DSMIII-R Examens clinique et biol. pour exclure maladies à l'origine de démences 2 aires (lesquels ?)  Témoins : examen neurologique normal, pas de signe d'infection ou autres mal. systémiques, pas de traitements médicamenteux	Mann-Whitney	Pas de différence significative entre les 3 groupes : - Témoins : 5,8 ± 2,3 µg/L - Cas Alzh. : 6,6 ± 3,9 µg/L - Désordre neuro: 5,2 ± 4,6  Conc. d'Al dans LCR plus faibles que celles observées avec d'autres auteurs.	Probl. des facteurs de confusion : -âge des témoins ? - pas d'ajustement sur l'âge Si une accumulation d'Al dans le cerveau de cas d'Alzheimer existe cela ne se reflète pas nécessairement dans le LCR

Zapatero 1995	Espagne	C-T	<p>- 17 cas d'Alzheimer Mâge ± SD =69,1 ± 7 ans</p> <p>-15 autres démences séniles Mâge ± SD=65,6 ± 8,1 ans</p> <p>- 189 témoins appariés sur l'âge Mâge ± SD=63,7 ± 9,4 ans</p> <p>A partir d'une population de 356 personnes saines de 20 à 80 ans</p>	<p><b>Al sérique</b></p> <p>Urée sérique</p>	<p>SAA</p> <p>Correction au deutérium</p> <p>Contrôle de qualité interlaboratoire</p> <p>Reproductibilité ± 6 %, limite de détection 0,35 µg/L, normal range : 2-14 µg/L</p>	<p>- Alzheimer probable, pas de critères donnés</p> <p>- Autres démences : vasculaires, multi-infarctus et alcooliques.</p>	<p>-Distribution Al gaussienne n=356</p> <p>-t.de Kolmogorov-Smirnov</p> <p>-régression linéaire pour relation Al-âge</p> <p>- Mann-Whitney</p> <p>pr comparer Al des</p> <p>* déments 1 et 2</p> <p>* déments et des témoins</p>	<p>-Al déments Alzh.&gt;Al autres déments (Al sérique : 13 µg/L vs 9,7, p&lt;0,001)</p> <p>- Al dém. Alzh.&gt; Al témoins (13 µg/L vs 7,8, p = 0,023)</p> <p>- Al des autres déments pas différent signif. des témoins (9,7 µg/L vs 7,8)</p> <p>- Chez les 356 indiv. sains :</p> <p>* M. Al ± sd =7,3 ± 3,8 µg/L</p> <p>* r Al-âge = 0,27, p&lt; 0,001</p> <p>* r urée-âge =0,12, p=0,015</p> <p>-Clairance rénale de l'Al diminue avec l'âge et augmentation Al avec l'âge</p>	<p>Pas d'information sur le diagnostic de démence.</p>
Wettstein (1991) IPCS		C-T	<p>Echantillon de 300 résidents dans lieux à concentrations élevées et basses d'Al dans l'eau</p> <p>Temps de résidence : &gt;15 ans</p> <p>Dans chaque zone (Al hydrique faible et élevé) :</p> <p>- 10 cas d'Alzheimer</p> <p>- 10 témoins</p>	<p><b>Al sérique et urinaire</b></p> <p>mesurés 2 fois sur chaque patient à 7 jours d'intervalle</p>	<p>SAA</p> <p>Attention portée à la contamination exogène</p>	<p>Aptitudes mnémoniques chez des octogénaires</p>	<p>Test de Mann-Whitney, T-test</p> <p>Chi2, Fisher</p>	<p>Moyennes d'Al sérique :</p> <p>-Zone pauvre en Al : Déments : 4,2 µg/L ± 3,1 Témoins : 3,5 µg/L ± 2,2</p> <p>-Zone riche en Al : Déments : 1,7 µg/L ± 2,4 Témoins : 3,9 µg/L ± 2,5</p> <p>- Al sérique légèrement plus élevé chez cas d'Alzheimer de la zone pauvre en Al</p> <p>- Concentrations urinaires similaires chez cas Alzh. et témoins</p>	<p>- Résultat paradoxal</p> <p>- Bonne discussion des biais possibles</p>

Tableau 11 (suite)

Auteurs (année)	Pays	Type d'étude	Population	Biomarqueurs d'exposition	Dosage	Etat de santé	Analyse statistique	Résultats	Commentaires
Moore (1999)	UK – Australie	C-T	- 13 cas d'Alzheimer (5 H) 63 – 76 ans  - 13 témoins apparés sur âge et sexe (5 H), amis ou famille, 62 – 76 ans	<b>Al plasmaticque :</b> avant et 1 h après l'ingestion de jus d'orange marqué à <sup>26</sup> Al Quantité ingérée : 27 ng <sup>26</sup> Al transportés par 20 µg d'Al incorporés dans jus	SMA, spectrométrie de masse avec accélérateur pour quantifier des quantités d' <sup>26</sup> Al < 10 <sup>-16</sup> g, pour déterminer le rapport <sup>26</sup> Al/ <sup>27</sup> Al dans le plasma d'où conc. en <sup>26</sup> Al est déduite	Alzh. probable : DSMIIIR et NINCDS-ADRA Exclusion des 2 groupes si troubles rénaux, anémie, épilepsie, path. gastro-intestinale, fracture récente, troubles endocriniens, pas médicament, tels qu'antiacides	Comparer absorption digest d'Al chez cas et témoins ; ANOVA sur 2 séries de 13 sujets.  Préférer Kruskal-Wallis ou Wilcoxon  Calcul facteur d'absorption digestive F= conc. plasm. x vol. plasm (3) / Q initiale d' <sup>26</sup> Al	Absorption digestive d'Al semble plus élevée chez cas que témoins (facteur de 1,64) : F=4,34, p=0,048.  Cas : mF=9,93 ± 9,20 x 10 <sup>-4</sup>  Tém : mF=6,07 + 3,38 x 10 <sup>-4</sup> Cependant, 5 cas d'Alzh. ont un F < à la valeur moyenne des témoins	- Méth. analytique fiable et sensible - Fact d'absorption : erreur possible sur volume plasmaticque d'un individu à l'autre - bien que sur n faible, absorption d'Al semble plus importante chez cas que témoins - Hyp : qu'en est-il au niveau de la barrière hémato-méningée ?
Roberts (1998)	UK- Corée du Sud	C-T de Corée du Sud	- cas : * 8 déments (2 H) dont MA âgés de 65 à 86 ans * 8 sujets dyspeptiques et ulcéreux sous Aludrox depuis 6mois (5 H) âgés de 39 à 70 ans * 20 dialysés (13 H) depuis au moins 10 ans âgés de 50 à 75 ans  - 114 témoins (70 H) âgés de 30 à 65 ans	<b>Al sérique et Urinaire</b> Créatinine urinaire Silicium urinaire	Al : SAA sans flamme, correction Zeeman  Créatinine : Méth. de Jaffé	Définition cas d'Alzh. : réf. Biblio Taylor G.A. et al 1992. Age and Ageing 21. Examen clinique Parkinson, de démences dues à problèmes aigus ou cond. systémiques	Mann-Whitney  ANOVA  Spearman	- Moyennes d'Al sérique : Déments : 17,8 µg/L ± 5,4 Anti-acides : 14,6 µg/L ± 4,6 Dialysés : 23,8 µg/L ± 11,3 Témoins : 5,7 µg/L ± 3,5  - Moyennes d'Al urinaire : Déments : 78,0 µg/L ± 48,1 Anti-acides : 135,8 µg/L ± 56,2 Témoins : 25,7 µg/L ± 22,1  -Augmentation chez cas déments y compris Alzh. de l'Al sérique et Al urinaire (facteur 3) par rapport aux témoins -Augm. Al chez déments similaire à celle des dyspeptiques -Concentrations d'Al chez hémodialysés supérieures aux autres groupes - pas de corrélation signif.	-témoins plus jeunes -pas prise en compte de l'âge -effectif faible des déments n=8 - Concentrations sériques des déments sont intermédiaires entre témoins et dialysés

O'Mahony (1995)	Irlande - UK	C-T	- 7 cas d'Alzh. (7 femmes) M.âge ± sd = 80,8 ± 3,35 ans  - 19 témoins (3 Hommes) apparés sur l'âge M.âge ± sd = 79,3 ± 6,09 ans Recrutés parmi 100 patients pour chirurgie après fracture col du fémur	<b>Al osseux</b> Echantillon tête fémorale 2 cm de long et 2-3 mm de diamètre d'os trabéculaire séparé en 2 pour analyse Histologie de l'os Présence ou non de fer et/ou d'Al colorimétrie ASA	Minéralisation SAA four Analyse dupliquée	DSMIII-R, confirmé par histoire du patient, MMSE avec score < 20/30. Exclusion des états confus aigus (délires), des troubles rénaux, démences avec multi-infactus : score Hachinski ≤ 4, prise médicaments Sérum thyroxine, B12, syphilis, fonction hépatique	M ± SD Mann-Whitney	Pas de différence signif. entre cas et témoins - Cas : m ± sd = 11,9 µg/g ± 4,04 valeurs de 6,0 à 17,3 µg/g poids sec  - Témoins : m ± sd = 18,23 µg/g ± 7,37 valeurs de 10,0 à 46,1 µg/g  ostéoporose pathologie dominante, ostéoartrite chez 1 cas et 1 témoin	N faible Peut-on vraiment parler d'appariement ? Véritable cas d'Alzheimer ?  Conc. des témoins assez élevées en Al	entre l'âge et l'Al sérique ou urinaire chez sujets sains - Conc. urinaires de Si signif. supérieures à celles des témoins : Si pourrait interférer avec excréation rénale d'Al
Bjertness (1996)	Norvège	C-T	Patients autopsiés 16 cas Alzh / 14 témoins <u>Cf. tableau 10.</u>	<b>Al osseux</b> - tête fémorale	- minéralisation - spectrométrie de masse - contrôle de qualité tous les 5 échantillons	Mal. d'Alzheimer définie cliniquement par DSMIII-R	Wilcoxon : comparaison conc. d'Al entre cas et témoins Spearman : Corrélation âge et conc. d'Al	Pas de différence significative entre C et T Cas : 2,4 ± 1,6 vs témoins 2,2 ± 1,0 µg/g cendres		
Mjöberg 1997	Suède	C-T (1990-93)	A partir de 120 patients opérés pour fracture : - 13 (4 H) cas d'Alzheimer âge moyen = 79 ans - 13 témoins apparés selon âge et sexe parmi les patients restants âge moyen = 78 ans	<b>Al osseux</b> Biopsie : os trabéculaire dans le trochanter majeur					N faible, l'association est-t-elle due au hasard ?	Conc. d'Al plus élevées chez les cas d'Alzheimer. (résultats graphiques, pas de moyennes) Al osseux des sujets varie de 66 à 4080 ng/g poids frais

\* : C-T : cas-témoin, ; sd : standard deviation ; vs. : versus  
Les dosages d'aluminium portent tous sur l'aluminium total ; SAA : spectrométrie d'absorption atomique ; LCR : liquide céphalo-rachidien

#### 4.2.5.5. Conclusion sur les effets neurologiques en population générale

Les études épidémiologiques en population générale ont porté essentiellement sur le risque de survenue de maladies neuro-dégénératives, tout particulièrement la maladie d'Alzheimer.

La survenue d'encéphalopathie a été rapportée dans de rares cas d'exposition iatrogène telles que les irrigations intra-vésicales, et l'utilisation de ciments otoneurochirurgicaux à base d'aluminium. Hormis ces cas exceptionnels, aucune donnée d'encéphalopathie n'a été signalée pour d'autres expositions en population générale. Par ailleurs, les niveaux d'exposition ayant conduit à l'observation d'encéphalopathie chez les sujets dialysés semblent difficilement compatibles avec les niveaux d'exposition rencontrés en population générale. En effet, afin de comparer les apports d'aluminium 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 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 (20 000 à 40 000 fois les quantités quotidiennes apportées par l'alimentation).

Des déficits des scores de développement psychomoteur ont été mis en relation avec les apports en aluminium par alimentation parentérale chez des nouveaux-nés prématurés. Une relation dose effet a été proposée par les auteurs (Bishop 1997). Il convient de confirmer les résultats de cette seule étude et de vérifier si les déficits observés sont réversibles. Il est à noter que cette étude a notamment été retenue par la Food and Drug Administration pour proposer une valeur limite en aluminium dans les solutés d'alimentation parentérale.

Il n'existe aujourd'hui pas d'éléments de preuve suffisants pour considérer que l'aluminium a un rôle causal dans la maladie d'Alzheimer.

Chez l'homme, l'hypothèse d'un lien entre aluminium et maladie d'Alzheimer repose à l'heure actuelle sur la présence plus importante d'aluminium dans le cerveau de malades d'Alzheimer et des associations observées entre l'exposition hydrique à l'aluminium et la fréquence de malades d'Alzheimer dans certaines études épidémiologiques.

Après environ 20 années de recherches aux résultats contradictoires, il apparaît que l'aluminium s'accumule préférentiellement dans les dégénéscences neurofibrillaires. Cependant plusieurs considérations suggèrent que l'Al ne soit pas un élément clé de la MA. Entre autres, personne n'a relevé des niveaux extrêmement élevés et consistants dans chaque neurone avec dégénérescence neurofibrillaire chez des patients atteints de MA. Il semble plus probable que l'accumulation d'Al dans le cerveau des MA soit un phénomène secondaire, d'autant plus, qu'une plus grande absorption intestinale d'Al chez ces malades a été observée. 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.

Concernant les études explorant un lien avec l'aluminium hydrique, 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 soit 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 provient initialement de l'eau ou de l'alimentation.

L'existence d'une corrélation systématique entre les apports hydriques et alimentaires semble peu vraisemblable.

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. Pour valider une telle hypothèse, des études sur les formes d'Al rencontrées lorsque les concentrations en Al dans l'eau sont élevées, les caractéristiques de ces eaux et des facteurs concomittants sont nécessaires.

Il convient cependant d'ajouter que les hasards de la statistique et le biais de publication des études négatives sont peut-être toutefois les meilleures explications de la difficulté à interpréter les résultats de ces quelques études positives et à leur attribuer un caractère causal.

Les études s'intéressant, en population générale, à d'autres vecteurs d'exposition à l'aluminium que l'eau (aliments, antiacides, cosmétiques), ainsi que les études testant l'association avec des expositions d'origine professionnelle sont rares et n'apportent pas d'argument complémentaire convaincant en faveur d'un rôle de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer.

## 4.3. Effets osseux

### 4.3.1. Introduction

Le rôle de l'aluminium dans la survenue d'atteintes osseuses a été exploré chez l'homme dès la fin des années 60. Les premières observations ont été rapportées dans la région de Newcastle, chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, dialysés. Le tableau clinique, douleurs osseuses et musculaires, fractures, s'accompagne à la biopsie osseuse de lésions essentiellement de type ostéomalacie, associées à une surcharge en aluminium de l'organisme, une élévation des concentrations plasmatiques et osseuses.

Si plusieurs études ont confirmé rapidement le rôle de l'aluminium apporté par les liquides de dialyse dans cette atteinte osseuse (Kerr 1969 ; Ward 1978 ; Parkinson 1979 ; Hodsman 1981), le risque lié à la consommation orale d'aluminium est évoqué plus tardivement, notamment chez des enfants insuffisants rénaux non dialysés, traités par hydroxyde d'aluminium pour contrôler leur hyperphosphatémie réactionnelle (Andreoli 1984, Koch 1985). En dehors de la thérapeutique d'épuration extra-rénale, la nutrition parentérale et tout particulièrement celle contenant un hydrolysate de caséine est également susceptible d'entraîner un désordre osseux lorsqu'elle renferme des taux importants d'aluminium (Saitta 1993).

La plupart des études publiées sur les risques osseux de l'aluminium chez l'homme concernent des sujets insuffisants rénaux (4.3.2) (tableau 12). Les rares études épidémiologiques réalisées en population générale ne permettent pas d'étayer l'existence d'un excès de risque lié à la consommation orale d'aluminium chez des sujets indemnes de pathologie rénale (tableau 13). Néanmoins, quelques observations isolées d'ostéomalacie attribuée à de fortes ingestions chroniques d'antiacide contenant de l'aluminium chez des patients indemnes d'insuffisance rénale ont été rapportées (4.3.4).

Par ailleurs, il n'existe pas d'études, en milieu professionnel notamment, qui permettent d'argumenter la présence d'effets osseux liés à l'inhalation d'aluminium (4.3.3).

### 4.3.2. Patients insuffisants rénaux

#### 4.3.2.1. Osteodystrophie décrite chez les insuffisants rénaux

Le rein joue un rôle important dans l'activation de la vitamine D3 ; il transforme le 25-OH-calciférol en 1,25-OH-calciférol. Au cours de l'insuffisance rénale, la production de ce métabolite actif est diminuée. De ce fait, l'absorption intestinale de calcium est diminuée. L'un des signes majeurs est donc l'hypocalcémie, qui s'accompagne d'une hyperphosphorémie. Elle est responsable en partie de l'ostéodystrophie rénale.

Différentes classifications existent pour caractériser ces différentes formes qui se distinguent notamment par leur niveau de remodelage osseux (Cannata-Andia 2000 et 1998) :

- Lésions à haut niveau de remodelage osseux : atteinte la plus classiquement retrouvée. La fibrose ostéode secondaire à l'hyperparathyroïdisme serait la forme la plus fréquente chez les patients arrivant au stade de dialyse (la diminution du calcium sérique et de la synthèse de la 1,25 vitamine D s'accompagne d'une rétention de phosphate engendrant un hyperparathyroïdisme secondaire)
- Lésions à bas niveau de remodelage osseux : reflet d'une incapacité à assurer la formation de la matrice osseuse du fait d'une activité cellulaire réduite et d'une mauvaise minéralisation osseuse. Deux formes histologiques prédominent : l'ostéomalacie et la maladie osseuse adynamique ( « adynamic bone disease » ou ABD). Toutes deux se caractérisent par un bas niveau de formation ostéode (activité ostéoblastique diminuée) et une réduction de la minéralisation osseuse. Cependant, dans l'ostéomalacie, contrairement à l'ABD, cette réduction n'est pas symétrique : la réduction de la minéralisation osseuse est plus rapide que la diminution d'activité des ostéoblastes, ce qui a pour conséquence un accroissement de la partie osseuse non minéralisée et donc du volume de l'ostéode. Dans l'ABD, la réduction de l'activité ostéoblastique et de la minéralisation évoluent de façon symétrique : on n'observe donc pas d'atteinte spécifique du volume de l'ostéode. Pour différencier histologiquement l'ostéomalacie de l'ABD, il convient donc de fixer un seuil de « normalité » (limite supérieure) du volume de l'ostéode : si le volume de l'ostéode est supérieur à ce seuil le diagnostic d'ostéomalacie est porté, s'il est inférieur on diagnostiquera un ABD. Le seuil considéré varie, selon les publications, entre 5 et 15 % du volume osseux total. Ces différences de définition selon les études rendent difficiles les comparaisons d'incidence entre différentes populations de patients soumis à des expositions et traitements différents et l'interprétation de l'évolution de la fréquence de ces lésions au

cours du temps. Cependant, d'après des revues récentes (Cannata Andia 2000), plusieurs études réalisées depuis 1983 ont montré une diminution au cours de ces deux dernières décennies du nombre de cas d'ostéomalacie chez les patients dialysés, en contre partie d'une augmentation de cas d'ABD. L'incidence cumulée des deux lésions est restée quant à elle globalement stable (environ 25 % de l'ensemble des biopsies).

#### 4.3.2.2. Osteodystrophie due à l'aluminium

Dans les années 70-80, une des causes les plus étudiées d'ostéomalacie chez le sujet dialysé a été l'aluminium. La maladie osseuse induite par l'aluminium : « aluminium-induced bone disease » ou AIBD (à ne pas confondre avec l'adynamic bone disease ou ABD décrit précédemment) est considérée comme la seule forme d'ostéodystrophie à bas niveau de remodelage osseux qui entraîne des symptômes cliniques : douleurs, faiblesse musculaire et fractures (Cannata Andia 1998), ces symptômes apparaissant tardivement dans le développement de la pathologie.

La toxicité osseuse de l'aluminium a été suspectée initialement devant l'existence de ce type de symptômes, douleurs et fractures osseuses, chez des patients insuffisants rénaux traités par dialyse dans des unités où l'eau utilisée était riche en aluminium (Kerr, 1969 ; Parkinson 1979). Les lésions histologiques rencontrées, de type ostéomalacie, pouvaient être en partie expliquées par un déficit en vitamine D relatif à l'atteinte rénale des patients. Cependant, l'échec du traitement par vitamine D chez ces patients imposait de rechercher une autre origine à ces lésions. Le rôle de l'aluminium est alors évoqué. Lorsque l'aluminium est retiré des bains de dialyse, l'incidence de l'ostéomalacie diminue (Hodsman, 1981).

En 1979, Parkinson a mené une étude visant à tester l'hypothèse que l'intoxication par l'aluminium est la cause de cette ostéomalacie. L'étude, de type transversal, a porté sur 1 293 patients recrutés dans 18 centres de dialyse de Grande Bretagne. Le diagnostic d'ostéomalacie repose sur un faisceau d'arguments associant l'existence d'une fracture, l'histologie osseuse et la radiographie. Deux cent huit patients étaient atteints (16 %). L'analyse met en évidence une relation forte entre la concentration moyenne en aluminium de l'eau d'alimentation et le risque d'ostéodystrophie fracturaire (coefficient de corrélation  $r=0,55$ ). Le risque relatif de fracture est de 4,8 entre les personnes exposées à des eaux contenant plus de 50 µg/L d'aluminium et celles exposées à des concentrations inférieures à 50 µg/L.

Ces premiers résultats sont confirmés dans le cadre d'une cohorte rétrospective (Platts 1984) portant sur 284 patients suivis par l'unité de dialyse de Sheffield entre 1968 et 1980 et traités à domicile depuis plus d'un an. L'indicateur d'exposition considéré est la concentration en aluminium de l'eau de réseau fournie par les données de contrôle des réseaux de distribution au moment du démarrage du traitement par dialyse. Le diagnostic de fracture repose sur la clinique et un examen radiologique annuel systématique (thorax, pelvis, mains, colonne vertébrale). Le risque de fracture le plus élevé (étude d'incidence) est observé dans le groupe de patients dont le poste de dialyse est alimenté par une eau non traitée contenant des concentrations en aluminium supérieures à 50 µg/L. Ce risque est plus faible lorsque l'eau a des concentrations inférieures à 50 µg/L ou lorsque l'eau a des concentrations supérieures à 50 µg/L mais qu'elle a été désionisée avant utilisation. L'incidence des fractures est multipliée par 4 lorsque l'eau a une concentration supérieure à 27 µg/L (1 µmo/l) par rapport à une eau ayant des concentrations inférieures à 27 µg/L. L'utilisation d'eau purifiée pour la dialyse a un impact favorable sur le risque de fracture au bout d'un an. Cette étude montre également que les concentrations plasmatiques en aluminium, qui varient en fonction des apports en aluminium par l'eau de dialyse, sont systématiquement inférieures à 94 µg/L lorsque le patient utilise une eau qui contient moins de 27 µg/L d'aluminium et qu'il n'a pas d'apport oral d'hydroxyde d'aluminium.

En référence à cette étude de Platts *et al.*, l'OMS conclut en 1997 (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. Il convient cependant de préciser que Platts *et al* ont fixé cette valeur de 27 µg/L car celle-ci correspondait à la limite inférieure de précision de la méthode analytique utilisée pour le dosage d'aluminium (pyrocatecol) dans les premières années de leur étude. Il ne s'agit donc pas d'un seuil choisi sur une observation purement sanitaire. Les auteurs discutent d'ailleurs la valeur qui pourrait correspondre réellement à un seuil sans effet : les mesures visant à réduire les concentrations dans l'eau du dialysat à des niveaux de l'ordre de 14 µg/L ont permis de réduire de façon conséquente l'incidence des fractures chez leurs patients, sans cependant faire disparaître la maladie, ce qui signifierait que le seuil sans effet est encore plus bas. Compte tenu de la proportion d'aluminium ultrafiltrable, et des apports d'aluminium par les concentrés utilisés pour la dialyse, la concentration apportée par l'eau qui ne devrait théoriquement pas être dépassée est estimée par les auteurs à 4 µg/L. 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.

Plus récemment, une étude portant sur une cohorte de patients dialysés dans 3 centres de Toronto (Toronto Renal Osteodystrophie Study) qui ont accepté d'avoir une biopsie osseuse et une mesure de différents paramètres dans le sang (143 patients en dialyse péritonéale et 115 patients en hémodialyse), a cherché à déterminer si la concentration plasmatique en aluminium pouvait être un bon indicateur de la maladie osseuse, et notamment s'il existait un niveau d'aluminium plasmatique suffisamment discriminant pour être utilisé comme valeur seuil dans un dépistage de l'AIBD (Kausz 1999). La maladie osseuse due à l'aluminium est définie comme la présence de taches d'aluminium sur au moins 25 % de la surface osseuse associée à un faible niveau de reconstruction osseuse ( $< 108 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{d}$ ) ou dans la fourchette basse de la normalité (108 à  $250 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{d}$ ), mesurée par histomorphométrie. Les lésions sont considérées comme de type « ostéomalacie » lorsque s'associe à un niveau de reconstruction osseuse faible ( $< 108 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{d}$ ), un volume de l'ostéoïde supérieur à 15 % du volume osseux total ; les lésions sont de type « adynamic bone disease » lorsque le volume de l'ostéoïde est inférieur à 5 % du volume osseux total. Les patients atteints d'une maladie osseuse liée à l'aluminium (27 % de l'ensemble des sujets ayant eu une biopsie) avaient majoritairement des lésions de type adynamique (59,4 % des malades). Ces patients atteints de « maladie osseuse due à l'aluminium » avaient un apport cumulé en aluminium supérieur (5,8 kg vs. 1,9 kg,  $p < 0,001$ ), des concentrations plasmatiques plus élevées (75  $\mu\text{g}/\text{L}$  vs. 28  $\mu\text{g}/\text{L}$ ,  $p < 0,001$ ) et des niveaux d'hormone parathyroïde plus bas (108 pg/ml vs. 253 pg/ml,  $p < 0,001$ ) que les patients ne présentant pas cette pathologie. Il existait effectivement une corrélation entre la concentration en aluminium plasmatique et le risque de maladie osseuse : une augmentation de 10  $\mu\text{g}/\text{L}$  d'aluminium plasmatique était associée à une augmentation de 40 % du risque de maladie osseuse. En revanche, les auteurs, n'ont pas réussi à déterminer un niveau de concentration en aluminium plasmatique qui ait les qualités requises (valeurs prédictives, sensibilité, spécificité) pour être utilisé comme valeur seuil dans un objectif de dépistage de la maladie osseuse et qui aurait pu permettre d'éviter la ponction biopsique osseuse avant traitement. Ainsi, la valeur de 40  $\mu\text{g}/\text{L}$  d'aluminium plasmatique, considérée fréquemment en pratique clinique comme niveau en dessous duquel il n'y a pas d'excès de risque de maladie osseuse, ne semble pas dans cette étude pertinente comme seuil d'intervention : en effet 14,2 % des sujets ayant une concentration inférieure à ce seuil avait la maladie osseuse et seulement 50,1 % des sujets qui dépassaient ce seuil étaient atteints. La concentration la plus basse retrouvée chez un sujet atteint était de 5,4  $\mu\text{g}/\text{L}$ , correspondant aux niveaux de concentrations communément retrouvés chez des sujets sains en population générale.

### Mécanisme pathologique

Le mécanisme à l'origine du désordre osseux ne semble pas être encore complètement élucidé :

L'insuffisance rénale entraîne une diminution de l'excrétion urinaire de l'aluminium et selon certains auteurs une augmentation de l'absorption gastro-intestinale de l'aluminium. Ces deux effets favorisent l'accumulation d'aluminium dans l'organisme et notamment induisent une augmentation de la charge osseuse en aluminium. Le rôle toxique de l'aluminium sur l'os pourrait alors se manifester selon deux mécanismes (Cannata-Andia, 2002) :

- par une action directe sur la minéralisation osseuse : l'aluminium se dépose au niveau du front de minéralisation, à la jonction de l'os calcifié et non calcifié, et peut alors, en constituant un obstacle physico-chimique au dépôt de calcium entraver le processus de minéralisation ;
- par une action indirecte en interférant avec la parathormone (PTH), hormone agissant dans les mécanismes de formation et de renouvellement osseux : l'aluminium peut réduire les niveaux sériques de PTH en agissant directement sur la synthèse de la PTH (réduction des ARN messagers) ou sa sécrétion, ou encore indirectement en augmentant les niveaux sériques de calcium, ce qui a pour effet de réduire l'activité parathyroïdienne et donc les indices de formation osseuse.

S'il est clair que l'insuffisance rénale favorise la pathologie osseuse liée à l'aluminium, la question se pose de savoir si la toxicité osseuse de l'aluminium peut s'exprimer chez l'être humain indemne de toute pathologie rénale.

### 4.3.3. Population professionnelle

En milieu professionnel, il n'existe pas de situation documentée de perturbations osseuses liées à l'inhalation d'aluminium. L'étude de Schmid (Schmid 1995) ne montre pas d'altérations significatives de la minéralisation osseuse appréhendée par ostéodensitométrie chez des travailleurs exposés depuis 12 ans en moyenne à des concentrations de 12,1  $\text{mg}/\text{m}^3$  en moyenne. Les seuls cas reportés 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.

### 4.3.4. Population générale

#### Nutrition parentérale

La revue de Klein (Klein 1995) fait état de différents travaux au début des années 80 ayant montré des anomalies du métabolisme osseux en lien avec la présence de fortes teneurs en aluminium dans les solutés de nutrition parentérale administrés à des adultes. La source principale d'aluminium était alors l'hydrolysate de caséine, qui n'est plus utilisé de nos jours. Il n'a pas été montré depuis le retrait de l'hydrolysate de caséine, que les solutés utilisés depuis avec de plus faibles teneurs en aluminium continuaient à engendrer des perturbations osseuses (Saitta 1993). Cependant, des études ont montré une rétention de 40 % de l'aluminium perfusé par alimentation parentérale chez des adultes, cette rétention est plus importante, de l'ordre de 75 % chez les nouveau-nés (Sedman 1985). La forte accumulation de l'aluminium dans les os des nouveaux-nés prématurés nourris par alimentation parentérale a été confirmée ultérieurement, sans cependant que la preuve d'une toxicité ait été faite.

Il est à signaler que d'après la revue réalisée par Klein (1995) et Alwood (1999), les additifs utilisés encore actuellement dans les solutés d'alimentation parentérale contiennent entre 8 et 7 700 µg/L d'aluminium.

Concernant l'exposition par voie orale, les études et observations cliniques sont quasiment inexistantes.

Les effets osseux de traitement à base d'antiacides ont été explorés dans l'étude de Sharp (1993) qui compare les concentrations plasmatiques en aluminium et différents biomarqueurs de la formation osseuse d'un groupe de sujets sains (n=172), non traités par thérapeutique à base d'aluminium avec 2 groupes de sujets consommant des antiacides depuis au moins 2 ans : le premier groupe consommant des antiacides contenant de l'aluminium (n=40), le deuxième groupe des antiacides sans aluminium (n=21). Les effets sur le métabolisme osseux sont comparés dans les groupes en mesurant : l'ostéocalcine sérique, le peptide procollagène I C terminal et l'activité phosphatase alcaline totale.

Les concentrations sériques d'aluminium chez les sujets consommant des antiacides à base d'aluminium, sont en moyenne plus élevées que dans le groupe de référence, mais la différence n'est statistiquement significative que pour les femmes ( $9 \pm 5,5$  vs  $4,3 \pm 3,2$  chez les femmes ;  $9,4 \pm 10$  vs  $6,4 \pm 3,3$  chez les hommes).

L'élévation modérée des concentrations plasmatiques en aluminium chez les sujets traités par antiacides ne s'est pas accompagnée d'effet notable sur les indices de métabolisme ostéoblastique dans cette étude.

Néanmoins, 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, Woodson 1998). La dernière concerne une femme ayant consommé en automédication sur une durée de 8 ans, en raison d'une gastrite chronique, 6 g d'aluminium et 5 g de magnésium par jour, soit un total de 18 kg d'aluminium métal et 15 kg de magnésium métal. Le diagnostic d'ostéomalacie, évoqué devant des douleurs osseuses et musculaires progressivement croissantes, et une fracture du calcaneum, a été confirmé par biopsie osseuse révélant en plus des perturbations des paramètres histomorphométriques, des dépôts d'aluminium sur plus de 27 % de la surface osseuse, ce qui reste inhabituel chez les sujets indemnes de pathologie rénale. La symptomatologie clinique a été attribuée à la conjonction de l'hypophosphatémie (inhibant le relargage de PTH) et de l'intoxication à l'aluminium et au magnésium (réduisant la sécrétion de la PTH et secondairement aidant à la suppression du calcium sérique).

Par ailleurs, le rôle de l'aluminium dans la survenue de fractures du col du fémur a été étudié par Cumming en Australie (Cumming 1994). Cette étude cas-témoin (209 cas et 207 témoins) analyse les antécédents de consommation d'antiacides contenant de l'aluminium ainsi que l'utilisation de récipients de cuisson en aluminium à différents âges de la vie chez des sujets souffrant de fracture de hanche et des témoins recrutés dans la même zone géographique de Sydney. Cette étude a l'intérêt de prendre en compte la durée d'exposition des sujets (nombre d'années de consommation) ainsi que l'âge des sujets au moment de l'exposition. Ce dernier paramètre est intéressant si l'on considère que l'impact de l'aluminium sur l'os peut être plus important lorsque celui-ci est encore en cours d'augmentation de densité que lorsque la croissance est achevée. La puissance de l'étude est toutefois fortement limitée par le fait que 40 % des 209 cas recrutés et 14 % des témoins n'étaient pas susceptibles de répondre aux questions posées. Les résultats obtenus chez les sujets ayant eu la capacité de répondre montrent un risque accru de fracture de hanche associé à l'utilisation de récipients en aluminium à l'âge de 20 ans (OR : 1,92 [1,13-3,24]). L'excès de risque n'est plus statistiquement significatif pour les sujets ayant utilisé de tels récipients vers 50 ans ou en utilisent au moment de l'enquête. L'excès de risque associé à la prise d'antiacides contenant de l'aluminium, inexistant pour 1 à 2 ans de consommation, augmente avec la durée de consommation mais reste statistiquement non significatif (OR : 0,69 pour une consommation de 1 à 2 ans, OR : 1,64 pour 3 à 9 ans de consommation et OR : 1,78 pour une consommation supérieure à 10 ans).

L'étude explore l'hypothèse que l'apport d'aluminium tout au long de la vie peut avoir un rôle dans la survenue de fracture à un âge avancé chez des personnes ne présentant pas, par ailleurs, d'insuffisance rénale. Cependant, le faible taux de participation (40 % des cas recrutés étant dans l'incapacité de répondre) et les difficultés de mesure de l'exposition sont des limites trop importantes pour considérer comme valides les relations testées.

#### 4.3.5. Conclusion

Au total, la responsabilité de l'aluminium dans la survenue d'ostéodystrophie à bas niveau de remodelage osseux (ostéomalacie, maladie osseuse adynamique) a été montrée chez l'homme dans des conditions particulières d'exposition : dialyse et alimentation parentérale à fortes teneurs en aluminium (hydrolysate de caséine). Les mécanismes toxiques ne sont pas complètement élucidés mais des hypothèses fortes se font jour, confirmées en partie par l'expérimentation animale (cf. travaux du groupe toxicologie).

L'étude de Fernandez-Martin (1998) citée dans les premiers chapitres de ce document, a montré une nette diminution des concentrations sériques en aluminium au cours du temps chez les sujets dialysés, corrélée à la diminution des teneurs dans les liquides de dialyse. 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 nous avons vu que nous ne pouvions pas définir à partir des études publiées de concentration sérique correspondant à une absence d'effet osseux, l'étude de Kausz publiée le plus récemment (1999) étant notamment en faveur d'un effet sans seuil. Par ailleurs, l'étude de Jorgetti (Jorgetti 2000) réalisée sur 1 209 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.

Concernant l'alimentation parentérale, les études réalisées depuis la suppression de l'utilisation d'hydrolysate de caséine n'ont pas mis en évidence de toxicité osseuse attribuable à l'aluminium contaminant encore les solutions utilisées. 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 sont à prendre en considération.

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.

**Tableau 12.** Aluminium et ostéopathies chez des patients dialysés

Auteur	Pays	Type d'étude	Population	Résultats	Conclusions
Parkinson 1979	GB	Transversale	1 293 patients dialysés dans 18 centres de GB	L'étude montre une relation entre le taux moyen en Al de l'eau d'alimentation et la survenue de fractures ( $r=0,55$ ). Le risque relatif de fracture entre les taux d'Al $\leq$ et $>$ à 50 $\mu\text{g/L}$ est de 4,8. Le RR d'encéphalopathie : 33.	Arguments forts (mais sans preuve irréfutable) d'un lien entre Al et fracture pathologique (ostéomalacie) chez les dialysés. Recommandation d'un taux de l'eau en Al $<$ 50 $\mu\text{g/L}$ voire 20 $\mu\text{g/L}$ .
Ellis 1979	GB	Cas-témoin	37 patients avec IRC 8 contrôles	L'étude ne montre pas de relation entre la teneur osseuse en Al et l'existence et la sévérité de l'ostéomalacie.	N'apporte pas d'élément sur les mécanismes.
Cournot- Witmer 1981	France	Cas-témoin	11 patients dialysés avec ostéomalacie (cas) 10 patients dialysés avec ostéite fibreuse (témoins)	Chez les personnes présentant une ostéomalacie les dépôts d'Al se font à la limite entre tissu minéralisé et tissu ostéoïde.	Argument en faveur d'un rôle de l'Al dans la survenue d'une ostéomalacie chez les patients dialysés.
Platts 1984	GB	Cohorte rétrospective	Tous les patients (2 824) suivis dans l'unité de Scheffield de 1968 à 1980 avec une dialyse à domicile depuis plus d'un an	RR de fracture : 4 pour teneur de l'eau en Al $>$ 27 $\mu\text{g/L}$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $\leq$ 27 $\mu\text{g/L}$ . La réduction de l'apport en Al, entraîne une diminution de la fréquence des fractures au bout d'un an.	Etude robuste en faveur d'un lien entre ostéopathie des dialyses et apport en Al. Un seuil de 27 $\mu\text{g/L}$ dans l'eau est recommandé. Ce seuil correspond à la limite de validité de la méthode analytique.
Connor 1986	Irlande	Transversale	26 patients dialysés	Les patients présentant des fractures et des marques de dépôt osseux d'Al ont une masse de tissu ostéoïde d'autant moins importante que l'exposition à l'eau à forte teneur en Al est ancienne.	N'apporte pas d'arguments solides en faveur du lien entre Al et pathologie osseuse.
Chan 1990 (1985)	Hong Kong	Transversale	104 patients dialysés dont 52 avec bilan osseux	Pas de différence dans les lésions osseuses radiologiques entre patients ayant un Al sérique $<$ 100 $\mu\text{g/L}$ et ceux $\geq$ 100 $\mu\text{g/L}$ .	Etude transversale apportant peu d'information.

Tableau 12 (suite)

Auteur	Pays	Type d'étude	Population	Résultats	Conclusions
D'Haese 1999	Belgique	Transversale	100 patients dialysés (10 patients contrôlé)	Les patients en insuffisance rénale terminale ont des concentrations en aluminium dans l'os supérieures aux non insuffisants rénaux. Les patients atteints d'ostéomalacie (n = 10) ont une concentration osseuse en Al, Pb, strontium plus élevée que ceux présentant un autre type d'ostéodystrophie.	Etude peu concluante.
Kausz 1999	Canada	Cohorte	445 patients dialysés inclus dans la Toronto Renal Osteodysphoptry study	Prévalence maladie osseuse : 27 % Une augmentation de 10 µg/L d'Al plasmaticque augmente le risque (OR) de maladie osseuse de 40% mais 6 patients (~ 10 %) avec maladie osseuse ont un taux d'Al plasmaticque inférieur à 15 µg/L. (X) confirmée histologiquement Sujets avec maladie osseuse : Al plasmaticque : moyenne : 75 µg/L (s : 66) Sujets sans maladie osseuse : Al plasmaticque : moyenne : 28 µg/L (s : 25)	L'étude met en évidence et quantifie une relation entre Al plasmaticque et maladie osseuse. La concentration de 40 µg/L en Al plasmaticque n'est pas suffisamment discriminante pour être utilisée comme valeur seuil dans un dépistage de la maladie osseuse (sensibilité = 65,2 % ; spécificité = 76,7 % ; valeur prédictive positive : 50,7 % ; valeur prédictive négative : 85,8 %).
Jorgetti 2000	Brésil	Transversale multicentrique internationale	1 209 patients dialysés présentant une ostéodystrophie (symptomatiques)	Distribution des différents types d'ostéodystrophie dans 5 pays ibériques : variations géographiques de la prévalence des différentes lésions. La proportion de patients ayant des fortes concentrations en Al dans l'os est plus importante dans les pays où la prévalence de l'ostéodystrophie à bas niveau de remodelage est élevée.	L'Al est considéré comme le facteur causal dans 33 % des cas d'ostéodystrophie de type maladie adynamique de l'os (adynamic bone disease). L'ostéomalacie a diminué dans les pays où l'exposition à l'aluminium a été réduite. Mais l'Al reste impliqué dans un fort pourcentage d'ostéodystrophie à bas niveau de remodelage.

**Tableau 13.** Aluminium et ostéopathies chez des personnes non dialysées

Auteur	Année	Pays	Type d'étude	Population	Résultats	Conclusions
Saita	1992	USA	Cohorte prospective	14 sujets nourris par nutrition parentérale	Absence d'élévation de l'Al sérique et osseux.	
Sharp	1993	GB	Cas-témoin	218 sujets sains 40 sujets prenant un antiacide avec Al 21 sujets prenant un antiacide sans Al	La consommation d'antiacide avec Al n'entraîne pas d'augmentation de l'Al sérique comparativement aux personnes prenant sur antiacide sans Al ou celles ne prenant rien.  Les indices du métabolisme osseux ne sont pas modifiés.	
Cumming	1994	Australie	Cas-témoin	209 personnes avec une fracture du col du fémur 207 témoins	L'augmentation du risque de fracture en utilisant des récipients en aluminium à l'âge de 20 ans, est X par 1.4.  La prise d'antiacide au long cours, augmente de façon non significative le risque de fracture.	Cette étude suggère la possibilité d'un rôle de l'exposition à l'Al dans la survenue de fractures du col chez les personnes âgées.
Mjoberg	1997	Suède	Cas-témoin	13 patients avec fracture du col du fémur + alzheimer 13 témoins avec fracture seule	La concentration osseuse en Al est + importante chez les personnes présentant un alzheimer.	L'étude est cohérente avec l'hypothèse que l'Al joue un rôle dans la plus grande fragilité osseuse des personnes présentant un alzheimer mais n'apporte aucun élément de preuve.

## 4.4. Effets hématologiques

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. La mise en œuvre d'une osmose inverse pour la réalisation des dialyses du fait de la constatation de taux élevés d'aluminium dans l'eau d'adduction 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) porteur 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.

### Conclusion

Les expérimentations animales (cf rapport de synthèse interagences) ont révélé une altération de l'érythropoïèse induite par l'aluminium qui relève à la fois d'une action directe sur les érythrocytes circulants et d'une interférence sur le métabolisme cellulaire ferrique dans les progéniteurs érythroïdes.

Les études cliniques et épidémiologiques humaines soulignent quant à elles la prévalence d'une anémie hypochrome chez les insuffisants rénaux chroniques présentant une charge importante en aluminium. 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 à fonction rénale normale (ATSDR 1999).

## 4.5. Système respiratoire

Concernant la toxicité de l'aluminium au niveau du système respiratoire, les études disponibles actuellement sont des études épidémiologiques réalisées chez des professionnels de l'industrie de l'aluminium. La mortalité par pathologies respiratoires ainsi que la morbidité respiratoire ont été étudiées. Les études concernant le risque cancérogène sont discutées dans le chapitre « 4.6 Effets cancérogènes ».

### 4.5.1. Etudes de mortalité

Les études de mortalité (cf tableau 14) ont été réalisées sur des populations de travailleurs de l'industrie de production d'aluminium essentiellement (Edling 1987, Gibbs 1985, Milham 1979, Rockette 1983, Ronneberg 1995, Spinelli 1991). Une étude concerne les travailleurs du secteur de la fabrication d'abrasifs synthétiques (Wegman 1981).

Dans toutes ces études, le risque de décéder d'une pathologie respiratoire, appréhendé à travers les certificats de décès, est comparé au risque observé en population générale par le calcul d'un SMR<sup>16</sup> (Ratio Standardisé de Mortalité). Tous les résultats vont dans le sens d'une surmortalité par pathologies respiratoires non cancéreuses, au sens large du terme, chez les professionnels exposés à l'aluminium. Le risque de décès pour ces pathologies, chez les professionnels exposés est de 1,4 à 2,6 fois plus important qu'en population générale selon les études et le type de pathologie respiratoire, toutes causes confondues ou en distinguant asthme, emphysème, obstruction ventilatoire chronique ou bronchite chronique, pneumoconiose. La mortalité par pathologie respiratoire croît avec la durée de l'emploi dans l'industrie (Milham 1979) et avec l'exposition cumulée aux émanations des cuves à électrolyse dans l'étude de Ronneberg (Ronneberg 1995).

Au total, ces études révèlent que les travailleurs de l'industrie de production de l'aluminium ont un risque accru, par rapport à la population générale, de mortalité par pathologie respiratoire. Le manque de standardisation dans les pratiques et les terminologies médicales, l'évolution des modalités de codage des pathologies au cours du temps et les limites de l'utilisation des certificats de décès, ne permettent pas d'extrapoler les résultats d'une étude à l'autre, et d'analyser plus finement, si le risque est lié plus spécifiquement à un type de pathologie respiratoire. L'association retrouvée dans certaines études entre la durée de l'emploi dans l'industrie, voire dans un secteur d'activité particulier, et la mortalité par pathologie respiratoire, est en faveur du rôle causal de l'exposition professionnelle, en dépit du fait, que les protocoles n'aient pu tenir compte de facteurs de confusion importants tels que le tabagisme. **Cependant, le rôle spécifique de l'aluminium dans la survenue de ces pathologies ne peut être analysé dans ces études**, compte tenu de l'absence de mesures environnementales ou biologiques de l'aluminium et de la présence d'expositions toxiques multiples.

<sup>16</sup> SMR en anglais ou RSM en français : Ratio standardisé de mortalité : rapport entre le nombre de décès observés et le nombre de décès attendus si la mortalité était la même que dans la population prise comme référence.

Tableau 14. Exposition professionnelle à l'aluminium et mortalité par pathologie respiratoire

Auteur, date, pays.	Secteur Industriel	Population	Exposition	Santé	Résultats principaux
Milham, 1979 USA (Washington)	Production primaire Al (anodes précuites)	2 103 hommes employés pendant au moins 3 ans (44 307 personnes-années). Début suivi : 1946-1962 Fin suivi : 31/12/1976.	Exposés : travailleurs dont le dernier poste est l'un des départements les plus exposés aux composés émis lors production Al (n=971)  Population de référence : générale	Source de données : multiples Codage : CIM-7 - toutes pathologies respiratoires (CIM7=470-527) - emphysème (527.1)	400 décès (cause connue pour 95.5%) sur l'ensemble de la cohorte, dont 181 chez les « exposés ». RSM : Dans ensemble de la cohorte : Toutes pathol. respiratoires (27 décès) : 111 (p>0,05) Emphysème (14 décès) : 204 (p<0,05) Chez les sujets exposés /non exposés : Toutes pathol. respiratoires : 173 (p<0,05) / 69 Emphysème : 212 (p>0,05) / 198 (p<0,05) Étude mortalité selon durée emploi (ensemble cohorte) ↑ RSM avec durée emploi avec RSM max pour durée = 15-19 ans (toutes pathol. respiratoires) : RSM=152, (NS), emphysème : RSM=340 (NS) Étude mortalité fonction temps latence (i.e. intervalle date embauche-date décès) (ensemble cohorte) ↑ RSM avec durée temps latence, avec RSM max pour temps latence ≥ 25 ans (toutes pathol. respiratoires : 227 (NS), emphysème : 419 (p<0,05).
Wegman, 1981 USA	Production d'abrasifs (1 fabrique)	1 030 hommes décédés entre 1954 et 1973, identifiés à partir des certificats de décès et des informations fournies par la fabrique. Données analysées pour 968 d'entre eux (données expo+ et ayant travaillé <50 % du temps dans service administratif)	Exposés : travailleurs des département les plus exposés aux poussières émises lors production d'abrasifs (en particulier, départements « préparation » et « production ») (n=968).  Population de référence : générale	Source de données : certificats décès Codage CIM-7	RSM chez 968 sujets : Toutes pathologies respiratoires : 129 (p<0,05) Dont asthme : 147 (p>0,05) Pneumopathies : 188 (p<0,05) Emphysème : 77 (p>0,05) Les RSM étaient augmentés si analyse restreinte aux départements les plus exposés aux poussières.  Comparaison mortalité par pathol. respiratoire non cancéreuse chez sujets ayant un jour travaillé à la préparation des abrasifs (un des départements les plus exposés) à ceux n'ayant jamais travaillé dans ce dpt : OR=1,9 [1,1 ; 3,2] avec augmentation du risque selon la durée emploi dans le département.

Rockette, 1983 USA	Production primaire Al (7 fabriques utilisaient le système des anodes précuites, 5 le système Soderberg et 2 les deux)	21 829 hommes ayant travaillé au moins 5 ans. Début suivi : 1/01/1946 Fin suivi : 31/12/1977	<u>Exposés</u> : Travailler dans le département électrolyse et production d'anodes précuites  <u>Population de référence</u> : USA	Source données : certificats décès Codage CIM-7 sauf pour le groupe « pathologies respiratoires non cancéreuses » qui inclut l'asthme	4 051 décès (cause connue pour 97,6 %) Étude mortalité selon procédé d'électrolyse utilisé : RSM <100 (mais non statistiquement significatif) sauf pour le procédé Soderberg vertical où RSM=120 (p>0,05) Autres résultats : Excès mortalité par asthme chez travailleurs industries utilisant système des anodes précuites depuis ≥ 20 ans (RSM=260, p<0,01). Excès mortalité par emphysème chez travailleurs industries utilisant système Soderberg depuis ≥ 20 ans (RSM=194 à 267 selon le département considéré, p<0,05).
Gibbs, 1985 Canada (Québec)	Production primaire Al (anodes précuites + système Soderberg)	2 cohortes sur 3 fabriques : 1. 5406 hommes (15-64 ans) sui vis depuis 1/01/1950 2. 485 hommes (15-64 ans) suivis depuis 1/01/1951 Fin suivi : 31/12/1977	<u>Exposés</u> : travailleurs exposés aux composés volatils issus de l'électrolyse 3 indicateurs : 1) exposition en oui/non 2) Nb années exposition 3) Nb d'années d'exposition pondéré par l'intensité d'expo selon le poste  <u>Population référence</u> : générale	Source de données : multiples (certificats décès, médecins travail, ..) Codage CIM-7 -maladies respiratoires (460-519) -Pneumopathies et bronchites (480-486, 490, 491) -pneumoconioses (515, 516)	Cohorte 1 : 1 539 décès (cause connue pour 93 %) Étude mortalité chez sujets exposés : Maladies respiratoires : RSM=165 (p<0,05) (n=92) Pneumopathies-bronchites : RSM=199 (p<0,05) (n=55) Pneumoconioses : 0 décès  Pas de relation dose réponse observée avec le nombre d'années d'exposition aux composés volatils.
Edling, 1987 Suède	Fabrication d'abrasifs	521 ouvriers (hommes) ayant travaillé au moins 5 ans. Début suivi : 1955 Fin suivi : 31/12/1983	<u>Exposés</u> : travailler dans l'industrie.  <u>Population de référence</u> : générale	Source de données : certificats décès. Codage CIM-8 : Pathologies respiratoires (460-519)	Mortalité par pathologies respiratoires : RSM=1,3 [0,3-3,2] (4 décès observés)

Tableau 14 (suite)

Auteur, date, pays	Secteur Industriel	Population	Exposition	Santé	Résultats principaux
Spinelli, 1991 Canada (Colombie britannique)	Production primaire Al (Soderberg vertical)	3 876 hommes ayant travaillé au moins 5 ans dans l'industrie. Début suivi : 1954. Fin suivi : 1/10/1985  1/3 avaient <39 ans, la moitié entre 40 et 59 ans.	Exposés : Travailleurs exposés aux composés volatils issus de électrolyse (selon historique professionnel et données métrologiques récentes concernant le benzène) Indicateur : exposition cumulée. <u>Population de référence</u> : générale	Source de données : certificats décès Codage CIM-9	338 décès (cause connue pour 94 %) RSM=0,65 (p>0,05) pour décès par maladies respiratoires chroniques (bronchite, emphysème, asthme).
Ronneberg, 1995 Norvège	Production primaire Al	1 209 sujets employés ≥1 922 pendant au moins 6 mois de suite. Données analysées pour 1 085 Période étude : 1962- 1991	Etude de l'exposition aux émissions des cuves à électrolyse : évaluation semi quantitative de l'intensité de l'exposition aux fluorures, CO et dioxyde de soufre, puis calcul d'un index d'exposition cumulée (3 classes) fonction intensité et durée exposition dans chaque métier exercé par travailleurs  Population de référence : population générale Norvège	Source de données : certificats de décès Codage selon CIM (de la 7 <sup>ème</sup> à la-9 <sup>ème</sup> ) - Bronchite chronique - Emphysème - Asthme - Obstruction chronique des voies aériennes (OVA) Regroupement de ces pathologies en une seule catégorie : les maladies pulmonaires obstructives chroniques (COLD)	501 décès Etude de mortalité chez sujets dont durée emploi > 30 ans : - Bronchite chronique : RSM=1,4 [0,4-3,2] - Emphysème : RSM=1,7 [0,4-5,0] - Asthme : RSM=0,4 [0,01-2,2] - OVA + pneumoconiose : RSM=2,6 [1,03-5,3]  Etude de mortalité fonction index d'exposition cumulée : Pour les COLD, augmentation des RSM avec l'index d'exposition, pour les fenêtres d'exposition 20-39 ans (RSM variant entre 0,7 et 3,2, p tendance = 0,06) et ≥ 40 ans (RSM variant entre 0,6 et 2,1, p tendance=0,27).

## 4.5.2. Etudes de morbidité

Le risque de morbidité respiratoire dans l'industrie de l'aluminium (cf tableau 15) a été évoqué dans des études, en grande majorité transversales, qui concernaient des travailleurs en ateliers de production de l'aluminium (Chan-Yeung 1983, Clonfero 1981, Kilburn 1992, Kongerud 1990, Larsson 1989, San 1998, Sorgdrager 1998, Soyseth 1995, Townsend 1985) ou des soudeurs à l'aluminium (Nielsen 1993, Sjogren 1985). Les effets étudiés dans les études les plus récentes sont essentiellement l'asthme ou équivalents asthmatiques (symptômes asthmatiformes, hyper-réactivité bronchique), la bronchite chronique et les perturbations de la fonction ventilatoire. Ces études comme nous allons le voir, ne permettent pas d'analyser si l'oxyde d'aluminium (alumine) intervient dans la physiopathologie des effets observés dans ces ateliers dont l'atmosphère est riche en divers irritants respiratoires. Par ailleurs, des atteintes du poumon profond, de type restrictif, se manifestant par une fibrose interstitielle dite « aluminose pulmonaire », ont été décrites dans des publications plus anciennes. Ces études n'ont pas été retenues en tant qu'études épidémiologiques et n'ont pas fait l'objet par le groupe de travail d'une analyse approfondie. Cependant, compte tenu de l'implication probable de l'aluminium dans cette fibrose, les éléments des synthèses les plus récentes réalisées sur la question ont été repris ci-dessous.

### 4.5.2.1. Etude de l'asthme ou des équivalents asthmatiques

Connu de longue date, Le « potroom asthma » - est le nom donné à l'asthme qui se développe chez les travailleurs exposés lors des émissions des vapeurs des cuves à électrolyse utilisées pour la fabrication de l'aluminium. Il se caractérise par la survenue de crises d'asthme caractéristiques, avec trouble ventilatoire réversible s'associant parfois à une hyper-réactivité bronchique (HRB). Ce syndrome apparaît généralement chez les travailleurs deux semaines à plusieurs mois après la première exposition. Les crises d'asthme surviennent quelques heures en général après l'exposition et peuvent s'améliorer si le sujet quitte son poste pendant au moins deux jours (O'Donnell 1989). L'environnement de travail est caractérisé par la présence de multiples toxiques : les émanations gazeuses les plus importantes étant le fluorure d'hydrogène (HF), le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), et les oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>) ; la pollution particulaire étant essentiellement faite de fluorures, on trouve également du vanadium, du nickel et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (Rosemberg 1991).

Les études menées chez les travailleurs du département de production de l'aluminium mais également une étude concernant les soudeurs montrent une augmentation de la prévalence de l'asthme (Killburn 1992, Nielsen 1993) et la mise en évidence d'une relation dose-réponse avec la durée de l'emploi ou le temps passé au poste de travail (Chan-Yeung 1983, Kongerud, 1990). La seule étude négative concernait une population de travailleurs en Suède, pays dans lequel les consignes sur les mesures de protection sont particulièrement bien suivies (Larsson 1989). L'étude de 179 sujets travaillant dans un atelier d'affinage électrolytique et ayant développé un potroom asthma a suggéré que la mise en place de mesures de sélection à l'embauche avait permis de faire diminuer l'incidence de la maladie, sans la faire disparaître néanmoins, argument également en faveur du rôle de l'environnement professionnel dans la survenue de la maladie (Sorgdrager 1998). L'environnement professionnel pourrait agir comme facilitateur et comme inducteur de la survenue de la crise d'asthme (Sorgdrager 1998, Soyseth 1995).

Dans aucune de ces études, le rôle de l'aluminium n'a été directement évoqué, et en l'absence d'éléments permettant de corrélérer les effets observés à l'exposition à l'aluminium (absence de mesures atmosphériques ou dans les liquides biologiques), il n'est pas possible de conclure à un effet de l'aluminium. La pathogénie de cet asthme reste à l'heure actuelle incertaine, plusieurs composés chimiques présents dans l'atmosphère des ateliers étant des irritants respiratoires bronchoconstricteurs. La responsabilité des fluorures dans cette pathologie est soupçonnée (Radon, 1999). Néanmoins, certains auteurs suggèrent qu'ils pourraient ne pas être les seuls toxiques en cause (Sorgdrager 1998).

### 4.5.2.2. Etude de la bronchite chronique

Cinq études se sont intéressées à l'étude de la bronchite chronique, dont le diagnostic a été porté à partir de questionnaires validés et standardisés (Clonfero 1981, Chan-Yeung 1983, Sjögren 1985, Kilburn 1992, Nielsen 1993). L'une était une étude transversale (Clonfero, 1981), quatre étaient des études exposés-non exposés. Trois concernaient des travailleurs dans des usines de production d'aluminium, et deux des soudeurs à l'aluminium. Là non plus, la mesure de l'exposition n'est jamais axée sur des teneurs en aluminium. Elle reste le plus souvent qualitative (définie par le poste de travail) ou semi-quantitative (durée passée au poste de travail). Dans les études de Killburn *et al.* et Chan-Yeung *et al.*, la prévalence de la bronchite chronique était proche chez les exposés et les non exposés (Killburn 1992, Chan-Yeung 1983). Dans deux autres études, les différences de prévalence observées entre les sujets exposés et non

exposés s'expliquaient par des différences d'âge et d'habitudes tabagiques (Nielsen 1993, Clonfero 1981). Enfin, dans l'étude de Sjögren *et al.*, la prévalence de la bronchite chronique était deux fois plus importante chez les exposés que chez les non exposés, mais les effectifs faibles limitent les conclusions de cette étude (Sjögren, 1985). La prise en compte de la durée de travail dans l'entreprise ne changeait pas les conclusions.

Toutes ces études concluaient à l'absence de relation entre une exposition professionnelle à l'aluminium et la prévalence de la bronchite chronique.

#### 4.5.2.3. Etude de la fonction ventilatoire

Huit études se sont intéressées à la fonction ventilatoire des travailleurs potentiellement exposés à l'aluminium (Clonfero 1981, Chan-Yeung 1983, Kilburn 1992, Kongerud 1990, Nielsen 1993, Sjogren 1985, Townsend 1985, San 1998). Deux étaient des études chez les soudeurs (Sjogren 1985, Nielsen, 1993) et les six autres concernaient des ateliers de production de l'aluminium.

Chez les travailleurs des ateliers de production, des études avec analyse transversale des données ont montré une fonction ventilatoire plus basse chez des sujets exposés par rapport à des non exposés recrutés dans une autre industrie (Clonfero 1981, Kilburn 1992), ou chez les personnels administratifs de la même fabrique (Chan-Yeung, 1983). Une relation dose-réponse a été mise en évidence avec l'exposition cumulée mesurée par la durée d'emploi (Kongerud 1990) et l'intensité de l'exposition en poussières totales (Townsend 1985). Chez les sujets non fumeurs exposés aux poussières totales émises lors de la fabrication de produits à base d'aluminium, le VEMS (volume maximal expiré en 1 seconde) des sujets exposés pendant 10 à 19 ans était inférieur de 170 mL à la valeur prédite pour l'âge et la taille calculée dans une population de référence externe (référence) ( $p < 0,05$ ) et le VEMS des sujets exposés plus de 20 ans était de 290 mL inférieur à celui de la population de référence ( $p < 0,05$ ) (Townsend 1985). La baisse du VEMS était plus marquée si l'exposition cumulée aux poussières totales sur la vie entière était supérieure à 100 mg/m<sup>3</sup>-an que si elle était inférieure à 100 (la baisse maximale observée était de 400 mL chez les sujets exposés plus de 20 ans à une exposition cumulée supérieure à 100 mg/m<sup>3</sup>-an comparée à la population de référence). La relation dose-réponse était également observée chez les ex-fumeurs et les fumeurs, avec des baisses du VEMS plus marquées que chez les non fumeurs.

L'étude turque de San (San 1998) est la seule étude dont l'objectif était l'étude de la relation entre l'exposition à l'aluminium et la fonction ventilatoire. Cette étude exposés-non exposés a concerné 55 travailleurs des ateliers de production d'aluminium et 30 sujets recrutés en population générale, vivant à distance de la fabrique. La concentration sérique en aluminium était plus de deux fois supérieure chez les sujets exposés que chez les non exposés (72,7 µg/L vs. 31,1 µg/L,  $p < 0,001$ ). La concentration sérique en aluminium était corrélée de façon négative et statistiquement significative entre les différents paramètres de la fonction ventilatoire et la concentration sérique en aluminium. En particulier, pour le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur prédite pour l'âge, le sexe et la taille, le coefficient de corrélation était de -0,7 avec l'aluminium sérique. L'interprétation des résultats en terme de causalité reste cependant insuffisante car il s'agit d'une étude transversale et que d'autres facteurs pouvant influencer la baisse de la fonction ventilatoire ne sont pas pris en compte (exposition à d'autres toxiques, tabagisme). Il est à noter que les concentrations sériques mesurées sont importantes et bien plus élevées que celles rapportées dans les études portant sur les effets neurologiques en milieu professionnel (chapitre 4.2.4).

Deux études exposés-non exposés ont été réalisées auprès de soudeurs à l'aluminium. Les exposés étaient les soudeurs à l'aluminium, les non exposés des sujets recrutés dans la même entreprise (Sjögren 1985) ou dans une autre entreprise (Nielsen 1993). Il n'existait pas de relation entre l'exposition, définie ici par le poste occupé, et une atteinte de la fonction ventilatoire. Des faiblesses méthodologiques rendent les conclusions difficiles dans ces deux études (Nielsen 1993, Sjogren 1985).

En résumé, les résultats des études menées dans l'industrie de production de l'aluminium sont en faveur de l'existence d'une relation entre une exposition professionnelle aux poussières émises lors de la production d'aluminium ou de la fabrication de produits à base d'aluminium et d'une altération de la fonction ventilatoire. Néanmoins, une seule étude s'est intéressée au rôle possible de l'aluminium dans ces effets et montre une corrélation entre la baisse de la fonction ventilatoire et l'augmentation des concentrations sériques en aluminium (San 1998). Il est à noter que les concentrations sériques sont particulièrement élevées dans cette population, bien plus élevées que celles habituellement décrites dans l'industrie de l'aluminium, notamment aux postes de travail où les teneurs dans l'air sont les plus importantes (soudage et production).

Les données restent à ce jour insuffisantes pour attribuer à l'aluminium un rôle causal dans la survenue d'une baisse de la fonction ventilatoire chez les professionnels exposés.

#### 4.5.2.4. Fibrose pulmonaire

Les données citées ci dessous sont issues de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (Rosenberg 1991), de l'ATSDR (1999), et de l'ouvrage de toxicologie « Patty's Toxicology » (Dinman 2001).

Les atteintes à type de fibrose ont été rapportées dans des publications anciennes lors d'expositions à des poudres très fines d'aluminium à usage pyrotechnique, ainsi que chez des ouvriers des fours des fonderies de bauxite où la fibrose est décrite pour la première fois en 1947 (maladie de Shaver). Des cas sporadiques ont été observés lors de polissage de produits en aluminium, ainsi qu'à l'occasion de soudures à l'arc de l'aluminium.

Le rôle de l'aluminium a été controversé, notamment chez les ouvriers des fonderies de bauxite, compte tenu de l'exposition concomitante de silice (contenue à titre d'impureté dans la bauxite) suspecte d'être à l'origine de la fibrose. Cependant, l'aspect histologique, lors d'études anatomopathologiques du parenchyme pulmonaire dans les années 80, n'est pas en faveur d'un rôle de la silice : absence de nodule fibro-hyalin signant une silicose. Par ailleurs, l'aluminium était retrouvé en grande quantité.

La responsabilité de l'aluminium dans la survenue de fibrose a également été établie lors de la préparation et de l'emploi de paillettes d'aluminium destinées à la fabrication d'explosifs, de matériel incendiaire et de feux d'artifice lorsque le procédé de fabrication utilisait un lubrifiant à base d'huile minérale. Ce revêtement étant facilement éliminé, l'aluminium inhalé était alors exposé à l'oxygène dans le milieu intracellulaire, réaction capable d'endommager les cellules. En revanche, la fibrose n'est pas observée lorsque le lubrifiant utilisé est l'acide stéarique (plus « enveloppant » que les huiles minérales). Par ailleurs, il est à signaler que ce lubrifiant est généralement le plus utilisé.

#### 4.5.3. Conclusion

Concernant la toxicité de l'aluminium au niveau du **système respiratoire**, les études disponibles actuellement sont des études épidémiologiques réalisées chez des professionnels de l'industrie de l'aluminium. Le seul effet pour lequel la responsabilité de l'aluminium a été établie est la fibrose pulmonaire, rapportée de façon exceptionnelle lors d'expositions massives à de l'aluminium pulvérulent (fabrication de poudres pyrotechnique, usinage, polissage de produits en aluminium) ou sous formes de vapeurs (soudage à l'arc de l'aluminium). Une symptomatologie d'asthme et d'hyperréactivité bronchite de type irritatif est habituellement observée dans les fonderies d'aluminium, chez les travailleurs exposés lors des émissions des vapeurs des cuves à électrolyse utilisées pour la fabrication de l'aluminium. Il s'agit cependant d'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. De fait, l'absence de description de maladie asthmatique dans d'autres secteurs de l'industrie de l'aluminium et l'association connue entre l'exposition aux fluorures et à l'acide fluorhydrique et la maladie asthmatique rendent improbable la responsabilité directe de l'aluminium dans la survenue de cette pathologie. Par ailleurs, les études de mortalité sont en faveur d'une mortalité accrue par pathologie respiratoire chez les professionnels de l'aluminium, sans pouvoir spécifier le type de pathologie en cause. Aucune des études ne permet d'analyser le rôle spécifique de l'aluminium dans la physiopathologie des effets observés dans ces ateliers dont l'atmosphère est riche en divers irritants respiratoires.

Il est à noter que ces effets, spécifiques d'une exposition par voie respiratoire, sont rencontrés pour des types et des niveaux d'exposition à l'aluminium non compatibles avec les conditions environnementales de la population générale.

**Tableau 15.** Etudes épidémiologiques portant sur le risque de symptômes respiratoires, d'asthme, de bronchite chronique et de trouble ventilatoire lors d'une exposition en milieu professionnel

Réf, pays	Secteur industriel	Type étude	Population	Exposition	Maladie	Résultats
Clonfero, 1981 Italie	Industrie de production d'Al : 3 industries impliquées, dont une utilisant le système Soderberg	Transversale exposés non exposés	Exposés : 2 groupes : 1/ 328 travailleurs du département « électrolyse » (durée minimum d'un an) au moment étude 2/ 116 sujets ayant travaillé $\geq 1$ an dans le département « électrolyse » et ayant changé de poste de travail pour raisons médicales (dont bronchite chronique, emphysème, ...) ou autres (promotion) Age moyen : 41 à 47 ans selon industrie Non exposés : 340 sujets recrutés dans 1 industrie de chlorure de vinyle, jamais exposés à poussières ou irritants respiratoires. Age moyen : 37 ans	Travail dans le département « électrolyse » au moment de l'étude (exposition actuelle) ou par le passé (exposition passée)	Bronchite chronique (questionnaire BRMC/CECA) Fonction ventilatoire	Prévalence : Non exposés : 14,1% Exposés : de 17,4 à 30,7 % dans les 3 fonderies  Absence de relation entre exposition et bronchite chronique après prise en compte âge, tabac et industrie.  Relation exposition- baisse du VEMS quand comparaison du groupe exposé par le passé aux non exposés, après prise en compte de l'âge, taille, tabagisme et industrie.

Chan-Yeung, 1983, Canada	industrie de production primaire d'Al	Exposés : 797 travailleurs du département « électrolyse ». Age moyen : 37 ans  Non exposés : 713 administratifs de la même industrie Age moyen : 42 ans  Travailleurs fortement exposés (cf. exposition) significativement plus fumeurs que faiblement exposés ou témoins	Travail dans département « électrolyse » 2 classes exposition : 1/ forte : > 50 % temps passé dans département (N=495) 2/ faible : < 50 % temps passé dans département (N=302)	Symptômes (questionnaire ATS) <u>Sifflements</u>  <u>Bronchite chronique (ATS)</u>  <u>Fonction ventilatoire</u>	↑ prévalence symptômes avec ↑ exposition. <u>Sifflements</u> : non exposés: 10,5 %, expo faible: 13,6 %, expo forte : 17,1 % (p<0.05, en comparaison aux non exposés) Résultats similaires si stratification selon 3 groupes de tabagisme. Pas de relation entre prévalence symptômes et durée d'emploi Toux, résultats allant dans le même sens.  Prévalence : Expo forte : 7,3 % Expo faible : 8,6 % Témoins : 7,0 %  ↓ débits (VEMS et DEM25-75(1)) avec ↑ exposition, après ajustement sur âge, âge2, taille, tabac, durée d'emploi. Différence statistiquement significative entre groupes le + exposé et non exposés.
Sjögren, 1985 Suède	Soudeurs Al	Exposés : 64 soudeurs Al (médiane durée exposition= 5 ans) Age moyen : 37 ans  Non exposés : 70 sujets recrutés dans même industrie avec appariement sur âge (classes âge de 4 ans) Age moyen : 47 ans		<u>Symptômes respiratoires</u> (questionnaire) : Toux, expectoration, sensation d'irritation) <u>Bronchite chronique (BMRC/CECA)</u>  <u>Fonction ventilatoire</u>	Augmentation % symptômes chez soudeurs par rapport aux témoins, en particulier dans la classe d'exposition à l'ozone la plus forte (té=4,7 %, classe O <sub>3</sub> basse, 25,8 %, classe O3 haute, 57,7 %)  Prévalence : Soudeurs Al : 6,8 % Témoins : 3,1 % Différence NS  VEMS : Pas de différence entre les 2 groupes

Débit expiratoire maximal 25-75 = débit moyen entre 25 et 50 % de la capacité vitale.

Tableau 15 (suite)

Réf, pays	Secteur industriel	Type étude	Population	Exposition	Maladie	Résultats
Townsend, 1985 Etats-Unis	Production de produits chimiques à base d'aluminium	Etude transversale dans une cohorte reconstitution rétrospective,	2 086 sujets employés entre 01/01/1975 et 15/03/1981 Données analysées pour 1 142 sujets (exclusions des 456 agents de maintenance, femmes, si données d'exposition manquantes)	Evaluation de l'exposition aux poussières totales sur période 1950-1981 en utilisant de multiples sources d'informations. 2 index d'exposition : I1=nb d'années I2=moyenne des concentrations en poussières totales pondérées par durée expo	2-3 mesures du VEMS, exprimée en % de la valeur prédite pour l'âge, le sexe et la taille dans 2 populations de référence, interne et externe Pas de standardisation dans technique de mesure, pas de calibrage des appareils	VEMS abaissé pour de faibles niveaux d'exposition (I1<10 ans, I2<100 mg/m <sup>3</sup> -an) chez ex-fumeurs et fumeurs mais pas chez non fumeurs.  Relation de type dose-réponse : ↓ VEMS avec ↑ exposition, quel que soit le statut tabagique (max=↓ de 0,4 L).
Larsson, 1989 Suède	Industrie de production primaire Al	Exposés-non exposés	Exposés : 38 travailleurs du département affinage électrolytique (âge moy=39)  Non exposés : 20 travailleurs non exposés (âge moy=48). Tous non fumeurs	« Travailler à l'électrolyse »	Fonction ventilatoire (volumes en % prédit)  Test HRB à méthacholine. 2 déf de HRB : PC20 et PC10	Baisse des paramètres de la fonction ventilatoire (VEMS, MEF50), de diffusion CO, et augmentation des volumes résiduels, chez les exposés / non exposés.  Pas plus de sujets hyperréactifs chez les exposés que chez les non exposés.

Kongerud, 1990 Norvège	7 industries production primaire Al	Etude transversale sur cohorte (date début : 1/01/1986)	1760 sujets (dont 126 femmes) travailleurs du département « électrolyse » Age moy=32 ans Durée moy emploi : 6.5	Durée d'emploi	<p><u>Symptômes respiratoires</u> :</p> <p>Toux</p> <p>symptômes asthmatiformes liés au travail (Sympt As+)</p> <p><u>Fonction ventilatoire</u> (VEMS, FVC en % de la valeur prédite en prenant une référence externe</p>	<p><u>Prévalence</u> toux : 23,3%, dyspnée : 31,5 %, symptômes Asmatif+ : 10,7 %.</p> <p>Prévalence ≠ avec durée emploi (max, 2 fois plus de sympt as+ si durée emploi &gt;10 ans vs &lt;5).</p> <p>Mêmes résultats après ajustement sur âge, sexe, asthme familial, allergie, tabac, utilisation protection respiratoire (OR = 2-3 pour &gt;10ans vs&lt;5 ans).</p> <p>Baisse avec durée emploi. Résultats id après ajustement (cf. plus haut)</p>
Kilburn, 1992 USA	Production primaire d'Al	Exposés-non exposés	Exposés : 670 travailleurs de industrie production Al (au moins 5 ans de durée d'emploi) Age moyen : 56 ans Non exposés : 659 travailleurs d'une autre industrie (United Associated of Plumbers and Pipefitters) non exposés. Age moyen=53 ans  Consommation tabac semblable dans les 2 groupes	Travail dans industrie production Al	<p>Asthme = diagnostic sémiologique</p> <p>Sifflements (examen clinique)</p> <p><u>Bronchite chronique</u> (ATS)</p> <p><u>Fonction ventilatoire</u> (volumes en % de valeur prédite selon l'âge, la taille et la durée du tabagisme estimés dans un échantillon randomisé de population générale) Technique OK</p> <p><u>Fonction ventilatoire</u> étudiée chez 57 cas indemnes de toute patho respiratoire</p>	<p>13,5 vs. 8,7, p&lt;0.05 (NF : 7,6 vs. 4,0)</p> <p>31,9 vs. 11,8 p&lt;0.05 (NF : 21,4 vs. 2,4)</p> <p>Prévalence : Exposés : 17,6 % Non exposés : 18,2 ; Différence NS</p> <p>Chez non fumeurs : VEMS, DEM25-75, DEM75(2)des exposés (n=145) significativement plus bas que chez non exposés (n=125) (de 6.2 %, p&lt;0.002, 17 %, p&lt;0.0001, 23 %, p&lt;0.0001)</p> <p>Chez fumeurs : FEF25-75 et FEF75-85 des exposés (n=294) significativement plus bas que chez non exposés (n=223) (de 9 %, p=0.007, de 19 %, p&lt;0.0001)</p> <p>19,3 % présentaient une baisse de 5 % du VEMS après expo prof/avant, réversible sous traitement bronchodilatateur</p>

(1) Cf page 135 (2) Débit expiratoire maximal à 75 % de la capacité vitale

Tableau 15 (suite)

Réf, pays	Secteur industriel	Type étude	Population	Exposition	Maladie	Résultats
Nielsen, 1993 Suède	Soudeurs	Exposés non exposés	Exposés : 25 soudeurs Al ± acier. Non exposés : 25 travailleurs de entrepôt de vins. Pas d'expo particulière à poussières ou fumées. Pas d'antécédents de pathologies respiratoires Appariement sur l'âge et le tabagisme Age : 19-62 ans (médiane environ 44)	Etre soudeur Al 2 groupes d'exposition fonction médiane durée d'exposition : 1/ expo faible si médiane ≤ 2,5 ans (n=13) 2/ expo forte si médiane >2,5 ans (n=12).	Symptômes : conjonctivite, rhinite, pharyngite, asthme + Q sur la notion de symptômes liés au travail ; Symptômes pouvant être reliés à hyperréactivité bronchique non spécifique  Bronchite chronique (BMRC)  Fonction ventilatoire VC, FEV1, MEF25 Critères ATS 1 spiromètre  Etude fonction ventilatoire des petites voies aériennes	Symptômes Prévalence > chez exposés que chez non exposés, en particulier conjonctivite, congestion nasale, pharyngite, symptômes type HRB  Prévalence : Expo forte : 42 % Expo faible : 31 % Non exposés : 4 % Différences : p<0.05  Prévalence : Expo forte : 8 % Expo faible : 15 % Non exposés : 4 % Différences NS  Fonction ventilatoire Pas de différence observée selon les groupes. Les plus faibles valeurs observées chez les sujets les plus fortement exposés peuvent s'expliquer par l'âge.  Résultats en faveur d'une légère augmentation de la réactivité des petites voies aériennes chez les exposés.

Soyseth, 1995 Norvège	Industrie production primaire Al (département « électrolyse »)	Exposés non exposés	Exposés : sujets avec symptômes asthmatiformes d'origine professionnelle et ayant changé de poste de travail. N=12. (10 sous beta2+ et 2 sous corticoïdes inhalés). Non exposés : travailleurs département « électrolyse », avec symptômes occasionnels et pas de trouble ventilatoire obstructif dans périodes sans symptômes. N=26 (10 sous beta2+). Age moyen : 37 ans	Cf. population	Variation mensuelle de Réactivité bronchique (RB)  Test bronchoconstriction à méthacholine  Tests réalisés à intervalles réguliers pendant 2 ans, tous faits à la même heure, en dehors d'une infection respiratoire et de la prise de beta2+ (arrêt 6 h avant)	Résultats bruts ↓ mensuelle de RB > chez exposés, en particulier chez non fumeurs, sous traitement, et ceux ayant fonction ventilatoire la plus basse.  Résultats ajustés (sur RB lors inclusion, traitement, VEMS%prédit, nombre de suivi, durée emploi) Résultats ajustés idem résultats bruts mais différence NS. Amélioration RB liée au changement de poste estimée à 49 %. Exprimée en termes de VEMS : dégradation de 7.2 mL/mois chez cas vs 6 mL/mois chez témoins
Sorgdrager 1998 Pays-Bas	Industrie production primaire Al (département « électrolyse »)	Evaluation des mesures de sélection à l'embauche (examen, test d'HRB) sur l'incidence du PA et le délai d'apparition du PA	N=179 cas de potroom asthma répartis sur 3 périodes (1970-75, 76-81, 82-90), sachant que mesures de sélection embauche depuis 1982.	« Travailler dans le département « électrolyse » »	Potroom Asthma (PA)	Baisse de l'incidence PA après mise en place mesures sélection. Temps de latence entre exposition et apparition des 1 <sup>ers</sup> symptômes inchangé
San LN, 1998 Turquie	Production primaire d'Al	Cas-témoins	Cas (usine, n=55) Témoins (population générale sujets vivant et travaillant à distance de l'usine, n=30)	Travailler dans l'usine de production d'Al (sans mesure [Al] avec mesure [Al] sérique.	Volumes et débits ventilatoires, exprimés en % de la valeur prédite.  1 seul appareil, critères ATS	-Les cas ont [A] = 73 µg/L de sang, valeur > norme (<30) et 2 fois plus élevée que dans groupe témoin. -Tous les paramètres de la fonction ventilatoire étudiés significativement plus bas chez les cas par rapport aux témoins. -Corrélations entre paramètres de la fonction ventilatoire et [Al] négatives et statistiquement significatives (r mini = -0,30 pour le volume résiduel, -0,70 -0,73 pour VEMS).

## 4.6. Effets cancérigènes

Un certain nombre d'études sur les cancers concernent des professionnels de l'industrie de l'aluminium (tableau 16 et 17). 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, mais évoquent essentiellement l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et au brai de houille.

En effet, la plupart de ces études concernent des professionnels de la production d'aluminium : l'aluminium est produit par réduction de l'alumine dans des cuves à électrolyse, les anodes utilisées étant faites d'un mélange de coke et de brai de pétrole. Deux types d'anodes sont utilisés : les anodes Soderberg et les anodes précuites. Le procédé Soderberg peut s'accompagner de dégagements d'HAP par évaporation de matières volatiles (brai de houille) car la cuisson de la pâte carbonée s'effectue in situ dans les ateliers d'électrolyse. Les expositions aux HAP sont moindres lors de l'utilisation d'anodes précuites car celles-ci sont fabriquées dans l'atelier « carbone » (électrode), indépendant des ateliers d'électrolyse (Moulin 2000). L'exposition au brai a généralement été appréhendée par la mesure ambiante en benzène et l'exposition aux HAP par la concentration en benzo(a)pyrène.

L'analyse a porté sur 11 articles publiés entre 1979 et 1999, essentiellement en Amérique du Nord (USA et Canada) et dans les pays scandinaves (Norvège et Suède). Neuf sont des cohortes professionnelles, de grande taille pour la plupart (entre 521 personnes (Edling, 1987) et plus de 20 000 (Rockette, 1983), qui se sont intéressées au rôle de l'environnement de travail dans la survenue de multiples localisations cancéreuses. Ces études ont fourni des résultats concernant la mortalité (4 études), l'incidence (2) ou les deux indicateurs (3), avec un suivi minimum de 16 ans (Andersen 1982) et maximum de 40 ans des sujets (Ronneberg 1999). Ces cohortes professionnelles ont concerné l'industrie de production primaire de l'aluminium (7 études) et celui de la production d'abrasifs (2).

Deux autres études ont un protocole de type cas-témoins : l'étude de Thériault (Thériault 1981) étudie le risque de cancer de la vessie essentiellement en lien avec l'emploi dans le secteur de l'électrolyse et les expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et au brai. L'étude de Schroeder, plus récente, (Schroeder 1997) porte sur le risque de cancer du poumon. Contrairement aux autres études essentiellement réalisées dans des secteurs de production primaire de l'aluminium, cette étude s'intéresse à l'exposition aux fluides d'usinage contaminés par l'aluminium dans l'industrie de l'automobile.

A part, on peut noter l'investigation d'un cluster d'adénomes pituitaires dans une fabrique de production d'aluminium, qui s'est révélée négative (Cullen 1996).

### ➤ Indicateurs d'effets

L'analyse des études de mortalité et/ou d'incidence consistait en une estimation des ratios standardisés de mortalité (ou d'incidence) en prenant comme population de référence la population régionale ou nationale. Les localisations cancéreuses ont été codées selon la classification internationale des maladies, dans des versions différentes selon l'ancienneté de l'étude.

### ➤ Limites des indicateurs d'exposition

Dans les études de cohorte, l'exposition professionnelle considérée était le poste de travail, caractérisé par un environnement riche en poussières d'aluminium et fumée de façon chronique. Les niveaux d'exposition à l'aluminium n'ont jamais été déterminés. Les travailleurs étaient exposés à des toxiques carcinogènes tels les HAP provenant de goudrons de houille et pouvaient être exposés au tabac. Le rôle propre de l'aluminium dans la survenue des cancers n'a jamais été exploré lors de la comparaison des taux d'incidence ou de mortalité avec ceux observés en population générale.

De même, dans les deux études cas-témoins de Thériault (1981) et Schroeder (1997), l'exposition spécifique à l'aluminium n'a pas été étudiée. L'étude de Thériault a reconstitué le parcours professionnel de 480 personnes atteintes de cancer de la vessie (recrutement sur 10 ans) à proximité d'une usine de production, et de 3 témoins par cas. Le temps passé dans l'atelier de production d'aluminium a été appréhendé et une quantification de l'exposition aux HAP et aux goudrons de houille a été réalisée à partir des concentrations en benzo(a)pyrène et en benzène dans l'air des ateliers et de la durée d'exposition. Dans l'étude de Schroeder *et al.*, l'indicateur d'exposition était le nombre d'années passées au contact avec des huiles solubles contaminées par l'aluminium ; quatre classes d'exposition ont été définies en fonction de la distribution de cet indicateur chez les cas (Schroeder 1997).

### ➤ Associations observées

Les résultats des études de cohorte, réalisées dans les industries du secteur de la production primaire d'aluminium convergent pour montrer une augmentation de risque de cancers de la vessie et de cancers du poumon (les ratios standardisés d'incidence n'excédaient pas 1,7 pour le cancer de la vessie et 2 pour le cancer du poumon) (Milham 1979, Gibbs 1985, Andersen 1982, Seldén 1997, Spinelli 1991). Une surmortalité par cancers des tissus lymphoïdes et hématopoïétiques a été mise en évidence, en particulier si l'on considérait un temps de latence de plus de 25 ans (Milham, 1979). L'étude de Rockette en 1983 a mis en évidence une surmortalité par cancer du pancréas en relation avec le fait de travailler dans le département de l'électrolyse pendant au moins 5 ans et une relation dose-réponse avec la durée d'emploi. Une surmortalité par cancers de l'œsophage et de l'estomac (Gibbs 1985) et par cancer du cerveau et du système nerveux central a été notée (Spinelli 1991).

Les études dans le secteur de production d'abrasifs ne sont pas concordantes quant à l'existence ou non d'un excès de risque de cancer. Aucune des 2 études analysées ne montrent cependant d'excès de risque de cancer du poumon ou de la vessie (Edling 1987, Wegman 1981).

L'étude cas-témoins de Thériault *et al.* (1981) conforte le rôle de l'environnement des travailleurs des ateliers de production primaire de l'aluminium dans la survenue de cancers de la vessie en montrant une association entre le fait de travailler dans le département de l'électrolyse et le risque de cancer de la vessie (risque relatif estimé à 2,8 [1,1 ; 7,5]) ainsi qu'une relation dose-réponse entre la durée d'emploi dans ce département et le risque de cancer. Il existe également une relation entre l'exposition aux HAP et le risque de cancer.

L'étude de Schroeder *et al.* (1997) a porté sur 667 cas (sujets décédés par cancer du poumon) et 3 041 témoins - appariés sur l'âge, le sexe, l'ethnie - recrutés dans une cohorte professionnelle. L'indicateur d'exposition, définie par le nombre d'années passées au contact avec des huiles solubles contaminées par l'aluminium, a été découpé en quatre classes d'exposition en fonction de la distribution de cet indicateur chez les cas. Par rapport aux non exposés, il existait une augmentation du risque de cancer du poumon dans les quatre classes d'exposition, mais sans relation dose-réponse : en considérant un temps de latence de 20 ans pour la survenue du cancer, les odds-ratios étaient, de la classe d'exposition la plus faible à la plus forte de 2,7 [1,3-5,4], 2,3 [1,1-4,4], 2,9 [1,4-5,7], 1,5 [0,8-2,8]. Dans cette étude, l'exposition à l'aluminium était indissociable de celle aux huiles solubles, ne permettant pas de conclure au rôle spécifique de l'aluminium dans l'augmentation du risque de cancer du poumon.

### ➤ Conclusion

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. 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, industrie automobile. 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 cancérogène 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 cancérogène (IPCS, 1997). Les études épidémiologiques plus récentes n'apportent pas d'argument complémentaire en faveur du rôle propre de l'aluminium dans la survenue de cancers chez les travailleurs exposés. Il ne semble pas non plus y avoir d'études chez l'animal qui suggèrent que l'aluminium soit cancérogène. La seule étude citée par l'ATSDR en 1999 est une étude réalisée chez le rat : une exposition durant 86 semaines à des concentrations atmosphériques de 2,18-2,45 mg d'Al/m<sup>3</sup> (96 % d'oxyde d'aluminium) de rats mâles et femelles n'a pas entraîné d'augmentation de cancer. Après revue de la littérature L'ATSDR (1999) conclut que le risque accru de cancer dans l'industrie de production de l'aluminium est du à la présence de carcinogènes connus, tels les HAP et non à l'aluminium ou ses composants.

Tableau 16. Etudes des décès et/ou de l'incidence des cancers en milieu professionnel

Auteur, date, pays	Secteur Industriel	Population	Exposition	Santé	Résultats principaux
Milham, 1979 USA (Washington)	Production primaire Al (anodes précuites)	2103 hommes employés pendant au moins 3 ans (44 307 personnes-années). Début suivi : 1946-1962 Fin suivi : 31/12/1976.	Exposés : travailleurs dont le dernier poste est l'un des départements les plus exposés aux composés émis lors production Al (n=971)  Population de référence : générale	Mortalité : Source de données : multiples Codage : CIM-7	400 décès (cause connue pour 95.5 %) sur l'ensemble de la cohorte, dont 181 chez les « exposés » Etude de mortalité dans la cohorte : SMR statistiquement significatifs : Cancers du système lymphoïde et hématopoïétique (en particulier lymphosarcome et réticulosarcome), emphyseme, cancers bénins (en fait cancers cerveau). Etude de mortalité chez les sujets exposés (N=971) SMR statistiquement significatifs : Cancers du système lymphoïde et hématopoïétique (en particulier lymphosarcome et réticulosarcome), Etude de mortalité selon durée d'emploi (ensemble cohorte) Cancer des voies respiratoires : SMR max pour durée=15-19 ans, p<0.05 Cancer du pancréas: SMR max pour durée=15-19 ans, ns Cancer du système lymphoïde et hématopoïétique : SMR max pour durée≥25ans, NS Etude mortalité fonction temps latence (ensemble cohorte) Cancer pancréas : SMR max pour latence=10-14 ans (NS) Cancer des voies respiratoires : SMR max pour latence=15-19 ans (S) Cancer du système lymphoïde et hématopoïétique : SMR max pour latence ≥25 ans (S)
Wegman, 1981 USA	Production d'abrasifs (1 fabrique)	1 030 hommes décédés entre 1954 et 1973, identifiés à partir des certificats de décès et des informations fournies par la fabrique. Données analysées pour 968 d'entre eux (données expo+ et ayant travaillé <50 % du temps dans service administratif)	Exposés : travailleurs des département les plus exposés aux poussières émises lors production abrasifs (en particulier, départements « préparation » et « production ») (n=968).  Population de référence : générale	Mortalité : Source données : certificats décès Codage CIM-7	Etude de mortalité chez 968 sujets RSM augmenté et statistiquement significatif : Cancer de l'œsophage Cancer de l'estomac Cancer du gros intestin Cancer du rectum Cancer du foie Maladie de Hodgkin Pathologies respiratoires non cancéreuses et en particulier pneumopathies.

Andersen, 1982 Norvège	Electrolyse (mixte)	7 410 hommes ayant travaillé au moins 18 mois dans 4 industries Début suivi : 1953 Fin suivi : 31/12/1969	Exposés : exposition définie par le dernier poste occupé  Population de référence : régionale	Incidence des cancers	428 nouveaux cas de cancer au total.  SIR augmentés et statistiquement significatifs : Cancer poumon (en particulier pour les sujets ayant travaillé à la production).  Pas de relation dose-réponse avec la durée d'emploi mais le SIR était max pour une durée d'emploi de 25 ans ou plus dans les plus anciennes industries.
Rockette, 1983 USA	Production primaire Al (7 fabriques utilisaient le système des anodes précuites, 5 le système Soderberg et 2 les deux)	21 829 hommes ayant travaillé au moins 5 ans. Début suivi : 1/01/1946 Fin suivi : 31/12/1977	<u>Exposés</u> : Travailler dans le département « électrolyse » et « carbon plant »  <u>Population de référence</u> : USA	Mortalité. Source de données : certificats de décès Codage CIM-7	4 051 décès (cause connue pour 97,6 %) <u>Causes décès / cancers (globalement)</u> : Globalement et selon le procédé de fabrication : RAS SMR > 150 mais NS : Cancer du rein (anodes précuites, 19 décès) Cancer de la vessie (Soderberg, 8 décès) <u>Etude de mortalité selon le département</u> - Pour département « <b>affinage électrolytique</b> » : SMR augmenté et statistiquement significatif : Cancer du pancréas si exposition ≥ 5 ans Cancer du pancréas et leucémies si analyse restreinte aux « blancs » Relation dose-réponse (p test de tendance < 0.01) entre durée emploi dans département potroom et cancer pancréas. - département « <b>atelier de production d'anodes précuites</b> » : SMR > 150 mais NS : Cancer du pancréas si exposition oui/non Leucémies si exposition ≥ 5 ans Cancer du rein si exposition ≥ 5 ans

Tableau 16 (suite)

Auteur, date, pays	Secteur Industriel	Population	Exposition	Santé	Résultats principaux
Gibbs, 1985 Canada (Québec)	Production primaire Al (anodes précurites + système Soderberg)	2 cohortes sur 3 fabriques : 1) 5 406 hommes (15-64 ans) sui vis depuis 1/01/1950 2) 485 hommes (15-64 ans) suivis depuis 1/01/1951 Fin suivi : 31/12/1977	Exposés : travailleurs exposés aux composés volatils issus de l'électrolyse 3 indicateurs : 1) exposition en oui/non 2) Nb années exposition 3) Nb années exposition pondéré par intensité d'exposition selon le poste <u>Population de référence :</u> générale	Mortalité. Source données : multiples (certificats décès, médecins travail, ...) Codage CIM7	Cohorte 1 : 1 539 décès (cause connue pour 93 %) Étude de mortalité chez les sujets exposés : SMR augmentés et statistiquement significatifs : Cancers : œsophage/estomac; poumon  SMR > 150 mais NS : cancer de la vessie, maladie de Hodgkin (5 décès observés)  Existence d'une relation dose-réponse : - cancer du poumon - cancer des voies urinaires et en particulier de la vessie
Edling, 1987 Suède	Fabrication d'abrasifs	521 ouvriers (hommes) ayant travaillé au moins 5 ans. Début suivi : 1955 Fin suivi : 31/12/1983	Exposés : Travailler dans l'industrie.  <u>Population de référence :</u> générale	Mortalité toutes causes et causes spécifiques + Incidence cancers Population de référence : population générale	Résultats tous négatifs
Spinelli, 1991 Canada (Colombie britannique)	Production primaire Al (Soderberg vertical)	3 876 hommes ayant travaillé au moins 5 ans dans l'industrie. Début suivi : 1954. Fin suivi : 1/10/1985  1/3 avaient <39 ans, la moitié entre 40 et 59 ans.	Exposés : Travaillleurs exposés aux composés volatils issus de électrolyse (selon historique professionnel et données métrologiques récentes concernant le benzène) Indicateur : exposition cumulée aux. <u>Population de référence :</u> générale	Mortalité (CIM9)  Incidence cancers  Analyses : population de référence = régionale	338 décès (cause connue pour 94 %) <u>Mortalité par cancer (N=95)</u> SMR augmenté et statistiquement significatif : Cancer cerveau et SNC SMR > 150 mais NS : Leucémies (7 décès observés) Incidence : 193 nouveaux cas SIR augmenté et statistiquement significatif : Cancer de la vessie SIR > 150 mais NS : Cancers du cerveau et du SNC (8 nouveaux cas) Cancers des testicules (8 nouveaux cas) Étude association exposition cumulée aux composés volatils issus de l'électrolyse et l'incidence des cancers. Cancer du poumon : Relation dose-réponse avec tendance significative si temps de latence de 10 ans Cancers de la vessie et lymphomes non hodgkiniens : pas de relation dose-réponse mais SIR les plus élevés dans classe d'exposition aux composés volatils la plus élevée.

Seldén, 1997 Suède	Fonderies (7 fonderies « primaires » et 3 « secondaires »)	5 825 hommes et 624 femmes ayant travaillé au moins 1 mois  Début suivi : 1958 Fin suivi : 1992	Exposés : définie selon le métier et le poste occupé  <u>Population de référence :</u> nationale	Incidence cancers	SIR augmentés et statistiquement significatifs : Cancers du poumon et de la plèvre si restriction au secteur « <b>sand casting</b> », et en particulier si 10 ans d'emploi Cancers du rectum et de l'anus Cancers du nez et des sinus
Ronneberg, 1999 Norvège	Fonderie aluminium ayant utilisé initialement le procédé Soderberg puis introduit les anodes précuites	5 908 hommes employés initialement avec salaire horaire et ayant travaillé au moins 6 mois Début suivi : 1/01/1953 Fin suivi : 31/12/1993	1) Travailler à la production oui/non  2) Exposition aux HAP et fluorures : exposition cumulée estimée pour chaque sujet à l'aide d'une matrice emploi exposition réalisée pour 115 combinaisons de département**catégorie d'exposition*periode	Incidence cancers	Comparaison incidence cancers / population nationale : SIR proches de 1, en particulier pour cancers du pancréas, des poumons, de la vessie.  Relation dose-réponse entre exposition aux HAP et cancers vessie pour fenêtre d'exposition de 30 ans (p trend = 0.03).  Même type de relation avec le cancer du pancréas mais NS.  Résultats négatifs en ce qui concerne l'exposition aux HAP et l'incidence du cancer du poumon et des tissus lymphoïdes et hématopoïétiques.

Tableau 17. Etudes cas – témoins en milieu professionnel (effets cancérogènes)

Auteur, date, pays	Secteur Industriel	Population	Exposition	Santé	Résultats principaux
Thériault, 1981 Canada (Chicoutimi)	Electrolyse (recueil de l'information par questionnaire)	Cas : cancers vessie (identification sur registre national et hôpital), diagnostic confirmé N=96 Témoins : voisins N=96  Appariement sur âge, sexe, résidence. Analyse uniquement chez hommes (81 cas, 81 témoins)	Questionnaire administré par un enquêteur, à l'aveugle a priori.	Cancer vessie Incidence comparée à population Chicoutimi  Travailler dans le département de production d'Al d'une usine  Travailler dans le département de production d'Al d'une usine et fumer (tabagisme « actuel »)	Comparaison incidence cancer avec population régionale : SIR global=1.7 (p<0.05).  SIR/classes d'âge de 10 ans : augmentation SIR jusque [45-54 ans] (SIR=2.8, p<0.05) puis baisse des SIR. SIR=1.5 (25-34 ans), 2.4 (35-44), 2.8 (45-54), 1.6 (55-64), 1.6 (65-74), 1.0 (≥75).  Etude relation « travailler dans le département de l'électrolyse » - cancer de la vessie. RR estimé=2.8 [1.1-7.5]. (31 % des cas vs 17 % des témoins (p<0.05)). Tendance à l'augmentation du risque avec la durée d'emploi (p du test de tendance <0.05).
Schroeder, 1997 USA (Caroline du Nord)	Industrie de l'automobile	Cas-témoins dans cohorte (>45 000 personnes suivies entre 1941 et 1984 et ayant travaillé au moins 3 ans dans 3 industries automobiles) 667 cas=sujets décédés de cancer du poumon avant le 1/01/1985. 3 041 témoins choisis dans cohorte avec appariement sur année naissance (5 ans), industrie, sexe, ethnie	Nombre d'années d'exposition aux fluides d'usinage contaminés par l'aluminium, divisées en 4 classes selon les quartiles observés chez les cas.	Cancer poumon	Association statistiquement significative dans certaines classes d'exposition (OR>2) en particulier si on considère un temps de latence pour survenue du cancer de 20 ans. Pas de relation dose-réponse avec le nombre d'années d'exposition.

## 5. Synthèse et discussion

Métal ubiquitaire, l'aluminium a longtemps été considéré comme ayant une innocuité pour l'homme du fait notamment de sa très faible absorption intestinale par voie orale. De nombreuses études montrent à présent que l'aluminium peut être toxique pour les plantes, les animaux et l'homme. Cependant, la détermination de l'impact sur la santé de l'exposition humaine à l'aluminium reste encore extrêmement difficile et source de nombreuses controverses dans les dernières décennies.

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) afin d'analyser l'existence de risques liés à la consommation d'aluminium contenu dans les eaux et l'alimentation et émettre s'il y avait lieu des recommandations. Elle souhaitait notamment que soit réalisée une analyse critique des études portant sur la relation entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. Cette saisine faisait suite à la publication d'un article scientifique (Etude PAQUID, Rondeau 2000) mettant en évidence un risque accru de démences, notamment de type Alzheimer, chez des sujets résidants dans quelques communes desservies par une eau de distribution dont les concentrations en aluminium étaient supérieures à 100 µg/litre. Parallèlement, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) engageait une réflexion portant sur l'aluminium dans les produits de santé.

Les trois agences de sécurité sanitaires (Afssa, Afssaps et InVS) se sont donc associées pour 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. La littérature scientifique ayant suggéré que l'aluminium pouvait être impliqué dans l'étiologie d'autres pathologies que la maladie d'Alzheimer (neurologiques, osseuses, respiratoires, immuno-allergiques principalement), l'évaluation du risque sanitaire a été élargie à d'autres effets que la maladie d'Alzheimer.

Le présent rapport présente la synthèse et l'analyse des publications épidémiologiques des années 60 à nos jours. Il a été réalisé par le groupe de travail mis en place par l'InVS, afin de compléter l'expertise toxicologique sur la caractérisation des dangers de l'aluminium pour l'homme. Cette caractérisation comprend :

- l'identification des effets clairement établis et des effets pour lesquels des doutes persistent ;
- l'analyse des relations existant entre les niveaux d'exposition et la fréquence de survenue de l'effet ou sa sévérité (relation dose-réponse ou dose-effet) en décrivant notamment les conditions nécessaires à l'expression de ces effets : voies de pénétration, intensité de l'exposition, caractéristiques des populations concernées.

### • Quels types d'effets ont été recherchés par les épidémiologistes jusqu'à présent ?

Les études épidémiologiques publiées jusqu'ici se sont essentiellement intéressées aux effets neurologiques de l'aluminium sur l'homme. L'os, qui représente le premier site de dépôt de l'aluminium dans l'organisme, a fait l'objet de rares études, réalisées essentiellement chez les sujets dialysés. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont exploré l'existence d'atteintes respiratoires et la survenue de cancers chez des travailleurs de l'industrie de l'aluminium, mais ces études, pour la plupart, n'ont pas été réalisées pour analyser le rôle spécifique de l'aluminium au sein d'ambiances de travail caractérisées par des pollutions multiples. De façon marginale, des réactions cutanées, des cas d'allergie ou d'hypersensibilité se manifestant cliniquement par des signes locaux (érythème, induration, nodule) ont été mis en relation avec des vaccins contenant de l'aluminium. Cependant, l'aluminium interviendrait en faible proportion dans ces réactions observées également avec des vaccins sans aluminium, et la sensibilisation à l'aluminium par contact cutané reste rare. Le rôle de l'aluminium dans la constitution d'une lésion musculaire histologique de découverte récente : la myofasciite à macrophages, et l'existence d'un syndrome clinique associé font actuellement l'objet d'une étude épidémiologique, prise en charge dans le cadre de la pharmacovigilance.

### • Quels effets sont considérés comme avérés ?

Les effets avérés liés à l'accumulation d'aluminium sont des atteintes neurologiques à type d'encéphalopathie, des troubles osseux à type d'ostéomalacie, des perturbations de l'érythropoïèse à type d'anémie hypochrome, effets décrits de longue date chez des sujets dialysés recevant de fortes quantités d'aluminium par voie intraveineuse au cours des séances de dialyse. Par ailleurs, les études

internationales réalisées chez des travailleurs de l'industrie de l'aluminium, et jugées dans le cadre de cette expertise, fournissent un niveau de preuve suffisant pour considérer que des expositions de longue durée à l'aluminium par voie respiratoire sont susceptibles d'engendrer des perturbations des fonctions neurologiques centrales de type psychomoteur.

- **Quelles sont les conditions de survenue de ces effets : populations concernées, voies d'exposition, niveaux d'exposition ?**

Les effets avérés de l'aluminium chez l'homme ont toujours été décrits dans des populations soumises à des expositions de forte intensité et dans des circonstances d'exposition particulières : exposition par voie intraveineuse chez des sujets insuffisants rénaux (dialyse, alimentation parentérale totale prolongée), expositions professionnelles dans des secteurs de production ou du travail des métaux, et expositions iatrogènes mettant en contact des matériaux à base d'aluminium avec les structures neurologiques. Les mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés à ce jour.

## 1. Effets neurologiques

L'**encéphalopathie** à l'aluminium ne présente pas de caractéristiques cliniques spécifiques qui la distingue d'autres encéphalopathies induites par d'autres toxiques (troubles du langage, puis trémulations, myoclonies, dyspraxie des mouvements, troubles de la mémoire, troubles psychiatriques et enfin troubles de la conscience pouvant conduire au décès). La survenue de cette encéphalopathie a été attribuée chez les sujets dialysés à une exposition par le liquide de dialyse associée à des apports oraux d'hydroxyde d'aluminium prescrits pour limiter la phosphatémie.

L'encéphalopathie liée à l'aluminium semble résulter :

- 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. Il est à noter que les concentrations en aluminium dosées dans le sang chez les sujets ayant souffert d'une telle encéphalopathie étaient généralement supérieures à 100-200 µg/L, alors que chez les sujets dialysés indemnes d'encéphalopathie, elles se situaient aux alentours de 30-40 µg/L (ces concentrations sont généralement inférieures à 10 µg/L chez le sujet sain non traité).
- d'autre part, d'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 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.

Des encéphalopathies ont été observées dans d'autres circonstances d'exposition : chez les professionnels de l'aluminium, des cas d'encéphalopathie ont été décrits dès les années 40, cependant la responsabilité de l'aluminium reste non documentée. Quelques cas isolés d'encéphalopathie ont été également signalés à la suite d'irrigations intravésicales ou de l'utilisation de ciments otoneurochirurgicaux contenant de l'aluminium. L'attribution à l'aluminium des encéphalopathies observées lors d'irrigation intravésicale reste douteuse car pouvant résulter de troubles électrolytiques indépendants de la présence d'aluminium.

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 antiacides 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 (dose cumulée estimée à 20 000 à 40 000 fois les doses journalières reçues par l'alimentation). Ces éléments permettent d'être confiant sur l'absence d'excès de risque d'encéphalopathie par ingestion d'aluminium pour la population.

**Des effets modérés affectant les fonctions psychomotrices** ont été mis en évidence auprès de populations professionnelles de l'industrie de l'aluminium exposées par voie respiratoire.

De tels effets, pouvant passer cliniquement inaperçus, ont été décrits dans la plupart des études publiées, menées dans différents pays, chez les professionnels de l'industrie de l'aluminium. Les signes, qui sont non spécifiques, sont mis en évidence par une série de tests neuropsychologiques et des échelles de comportement. Ils se manifestent principalement par des troubles de l'humeur à type d'irritabilité et fatigue, des troubles de la motricité, de l'organisation visuo-spatiale et de la mémoire.

Presque toutes les études publiées rapportent des déficits des scores des tests neuro-psychologiques, en relation avec l'exposition à l'aluminium appréhendée par des dosages urinaires, sériques et plus rarement atmosphériques. Des déficits corrélés aux niveaux d'exposition à l'aluminium ont été observés dans différentes circonstances professionnelles d'exposition (soudage, fonderie, fabrication de poudre) dans lesquelles les co-expositions diffèrent. Cependant, la réversibilité des troubles après l'arrêt de l'exposition n'a pas été étudiée et il serait souhaitable d'avoir des données longitudinales sur la question.

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. Cependant, une étude finlandaise récente a utilisé un indicateur intéressant, combinant les concentrations sériques et urinaires pour apprécier la charge en aluminium de l'organisme et une valeur de seuil sans effet a été proposée (108-162 µg/L dans les urines et 7-9 µg/L dans le sérum). La valeur haute du seuil dans les urines correspond à celle retenue actuellement comme valeur limite recommandée en Finlande (160 µg/L). En Allemagne, cette valeur recommandée est de 200 µg/L (BAT). Ces valeurs, qui restent non réglementaires, servent de référence aux médecins du travail en France. La concentration sérique ne semble pas un bon indicateur de l'exposition à l'aluminium chez les individus non insuffisants rénaux en raison du recouvrement des valeurs observées chez les personnes exposées et chez celles qui n'ont pas d'exposition spécifique à l'aluminium (indicateur peu sensible). En revanche, le marqueur urinaire pourrait être un indicateur plus intéressant. Le seuil sans effet proposé dans les urines nécessite cependant d'être confirmé et affiné. Il correspond à un niveau de concentration urinaire environ dix fois supérieur à celui généralement observé en population générale.

Les études visant à mettre en évidence des effets de type psychomoteur chez des sujets en dialyse chronique sont rares et restent d'interprétation limitée. L'absence de standardisation des tests et des modalités choisies pour quantifier l'exposition, les résultats instables observés ainsi que l'existence de pathologies préexistantes pouvant probablement contribuer à la diminution de performances de certains tests dans cette population d'insuffisants rénaux chroniques, sont un frein pour affirmer le rôle de l'aluminium dans la survenue des perturbations psychomotrices décrites et pour dégager une dose sans effet ou une relation dose-effet utilisable. On peut cependant noter que l'existence de perturbations psychomotrices a été étudiée (et observée) chez des sujets qui avaient des concentrations sériques en moyenne inférieures à celles entraînant une encéphalopathie, de l'ordre de 40 à 60 µg/L.

En population générale, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'attribuer à l'aluminium reçu par voie orale des effets du même type. La seule circonstance d'exposition par voie orale ayant donné lieu à la description de perturbations des fonctions psychomotrices est l'accident survenu en 1988 en Cornouailles dans un réseau d'eau alimentant 20 000 personnes. 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. Aucun effet neurologique majeur n'a été décrit, mais des perturbations des fonctions psychomotrices ont été observées au cours d'explorations complémentaires effectuées chez quelques personnes. Les données publiées suite à cet accident ne permettent pas d'évaluer la responsabilité de l'aluminium dans la survenue de ces effets qui sont restés rares.

L'identification de ce type d'effets sur les fonctions psychomotrices est réalisée à l'aide de batteries de tests relativement complexes. Si des signes peuvent être perceptibles par l'entourage des cas, ils restent peu spécifiques et mineurs. De fait, on ne peut se satisfaire complètement de l'absence de « signalement » en population générale et de l'absence de publication épidémiologique sur la question pour conclure définitivement à l'absence de risque par ingestion. Par ailleurs, la plausibilité d'une action est confortée par des études animales mettant en évidence une neurotoxicité chronique par voie orale se manifestant notamment par des modifications neurocomportementales (cf. volet toxicologique du rapport des trois agences). La question reste donc de savoir si les quantités et formes d'aluminium ingérées par l'homme

permettent l'exposition nécessaire à l'expression à terme de ces effets psychomoteurs. Pour répondre à cette question plusieurs outils peuvent être envisagés :

- *Étude épidémiologique en population générale* : la mise en évidence d'effets neurologiques que l'on puisse attribuer à la consommation chronique d'aluminium nécessite que l'on soit capable d'identifier des contrastes d'exposition dans la population. Actuellement, en France, seul l'aluminium total est dosé en routine, et ce dosage reste très délicat à effectuer. L'analyse réalisée par l'Afssa sur les apports alimentaires en aluminium total n'identifie pas d'aliment, groupe d'aliments ou conduite alimentaire spécifique contribuant particulièrement à l'exposition à l'aluminium de l'organisme. De fait, elle n'identifie pas de sous-groupe de consommateurs sur lequel porter plus spécifiquement des explorations de risque, ni d'aliments sur lesquels axer une quantification rétrospective de l'exposition. Ceci limite grandement la faisabilité d'une étude épidémiologique cherchant à relier les effets sanitaires aux apports alimentaires. Cette absence de contraste d'exposition claire entre individus en population générale semble se retrouver également dans la mesure des concentrations sériques et urinaires dont la variance interindividuelle reste faible. Or, en l'absence d'indicateur biologique sensible de l'exposition, là encore l'étude des risques reste limitée.
- *Production d'une relation dose-effet en population professionnelle, utilisation d'une valeur seuil déterminée dans cette population pour extrapolation à la population générale* : sous réserve de travaux complémentaires permettant de confirmer et affiner la production d'une relation exposition-effet à partir des concentrations urinaires chez les professionnels de l'industrie de l'aluminium, serait-il possible de faire usage de cette relation pour appréhender les risques en population générale ? Notamment et concrètement, si un seuil d'effet se confirmait en milieu professionnel pour des concentrations urinaires en aluminium autour de 150 µg/L alors que les concentrations observées en population non exposée professionnellement ne dépassent pas 20 µg/L, pourrait-on conclure à l'absence de risque en population générale ? Une telle extrapolation nécessite probablement de confirmer au préalable que les concentrations urinaires en aluminium total des populations exposées professionnellement et non exposées ont la même signification biologique, et notamment que les formes chimiques représentées par cet aluminium total sont les mêmes ou ont la même toxicité.
- *Études de toxicité animale permettant de produire une valeur toxicologique de référence pour la voie orale, ou une dose sans effet (NOAEL) utilisable pour quantifier un ratio d'exposition critique* . Des études de toxicité chronique par voie orale utilisant les formes d'aluminium rencontrées majoritairement dans l'exposition humaine (aliments et eau) et une espèce animale adaptée peuvent être envisagées pour déterminer l'effet survenant aux plus faibles doses d'exposition et permettre de quantifier une relation ou une dose sans effet transposable à l'homme. Des données animales existent concernant des effets neurologiques. Certains NOAEL ont été décrits, y compris lors d'expositions par voie orale et dans des études récentes. Il pourrait être proposé de poursuivre les travaux afin d'examiner la possibilité de construire une valeur toxicologique de référence à partir des études réalisées, comme déjà proposé par certains organismes étrangers (cf. annexe 2). En l'absence d'étude pouvant être retenue, il s'agirait alors de définir le type d'étude toxicologique qu'il conviendrait de mener.

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 mg d'aluminium par litre. Ce résultat, qui repose sur un essai randomisé récent (1997) réalisé auprès de deux groupes d'enfants, l'un ayant reçu des solutés riches en Al et l'autre des solutés peu concentrés, montre l'existence d'une relation dose-effet même après prise en compte de nombreux facteurs. En effet, une diminution moyenne d'un point du score est observée par jour d'alimentation parentérale (soluté apportant en moyenne 45 µg Al/kg/jour), soulevant ainsi la question des conséquences sur le développement neurologique de forts apports en aluminium par voie parentérale chez des nouveaux-nés. Cependant, ce résultat ne repose que sur une seule étude, toutefois bien menée car répondant à des conditions contrôlées. Il faut également préciser 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, ce qui rend difficile l'évaluation au final du risque lié à une telle exposition. Il est à noter que cette étude de Bishop (1997) a été sélectionnée par l'agence de protection de l'environnement de l'état de Californie pour produire une valeur de qualité dans l'eau de boisson. Cette valeur produite : 450 µg Al/L est bien supérieure à la valeur guide retenue actuellement en France.

## 2. Effets osseux

La responsabilité de l'aluminium dans la **survenue d'ostéodystrophie** à bas niveau de remodelage osseux (ostéomalacie, maladie osseuse adynamique) a été montrée chez l'homme lors d'exposition par voie veineuse : dialyse et alimentation parentérale à fortes teneurs en aluminium (hydrolysate de caséine, qui n'est plus employé à l'heure actuelle). Les mécanismes toxiques ne sont pas complètement élucidés mais des hypothèses fortes se font jour, confirmées en partie par l'expérimentation animale (interaction de l'aluminium avec le calcium et la parathormone).

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. Cependant, ces effets osseux surviennent également à des niveaux d'exposition plus faibles chez des sujets sans encéphalopathie. 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 d'aluminium par les concentrés utilisés pour la dialyse.

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 1 000 fois plus), n'est pas en faveur d'un excès de risque aux niveaux d'aluminium fournis par l'alimentation.

Concernant l'alimentation parentérale, les études réalisées depuis la suppression de l'utilisation d'hydrolysate de caséine n'ont pas mis en évidence de toxicité osseuse attribuable à l'aluminium contaminant encore les solutions utilisées. Cependant, une surcharge osseuse existe du fait de ces apports ; celle-ci est plus importante chez le nouveau-né, ce qui impose qu'une vigilance particulière soit réalisée. 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.

## 3. Anémie

De rares études cliniques et épidémiologiques indiquent la survenue d'une **anémie hypochrome** chez les insuffisants rénaux chroniques présentant une charge importante en aluminium (concentrations sériques au delà de 100 µg/L). On sait par ailleurs que l'aluminium joue un rôle direct sur les érythrocytes circulants et sur le métabolisme du fer (cf. études animales). 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 à fonction rénale normale (ATSDR 1999).

**La responsabilité de l'aluminium dans la survenue d'autres effets demeure à ce jour non démontrée. Cependant, pour certains d'entre eux, l'implication potentielle de l'aluminium suscite encore quelques interrogations :**

- **Quelles autres pathologies ont été étudiées sans que l'on puisse conclure à un effet de l'aluminium ?**

### 1. Maladie d'Alzheimer

Il n'existe pas aujourd'hui d'éléments de preuve suffisants pour considérer que l'aluminium a un rôle causal dans la **maladie d'Alzheimer**.

Chez l'homme, l'hypothèse d'un lien entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer repose à l'heure actuelle sur la présence plus importante d'aluminium dans le cerveau de malades d'Alzheimer et des associations observées entre l'exposition hydrique à l'aluminium et la fréquence des démences ou de la maladie d'Alzheimer dans certaines études épidémiologiques.

L'aluminium s'accumule préférentiellement dans les dégénérescences neurofibrillaires des malades d'Alzheimer ; cependant aucune étude chez l'homme ne peut permettre d'explorer si la formation de ces dégénérescences est une conséquence ou non de l'accumulation de l'aluminium dans le cerveau (explorations transversales réalisées après le décès du sujet). En revanche, des éléments suggèrent que l'accumulation d'Al dans le cerveau des malades d'Alzheimer est plus vraisemblablement un phénomène secondaire à la pathologie, notamment du fait d'une plus grande absorption intestinale d'Al chez ces malades.

Les études épidémiologiques explorant un lien avec l'aluminium hydrique en population générale (une quinzaine d'études dans différents pays) posent toutes des problèmes méthodologiques et la plupart des critères retenus pour établir la causalité font défaut. Le facteur limitant principal reste toutefois la non prise en compte dans ces études de la source principale d'exposition à l'aluminium : l'alimentation. En effet, l'apport en aluminium d'origine hydrique ne représente que 5 à 10 % de l'apport alimentaire total en Al. De plus, les variations journalières des quantités d'Al apportées par les aliments sont supérieures aux quantités maximales d'aluminium apportées par l'eau. De fait, dans les études qui concluent à une association entre la maladie d'Alzheimer et l'exposition à l'Al hydrique, le rôle causal de l'aluminium ne pourrait être envisagé que sous deux hypothèses : la première est que l'Al rencontré dans l'eau est bien plus biodisponible et/ou toxique que l'aluminium des aliments, la deuxième est qu'il existe une forte corrélation entre les apports en aluminium par l'eau et par les autres sources ingérées (c'est à dire que les zones où l'eau potable contient des fortes concentrations en aluminium soient des zones où l'apport alimentaire est également plus riche en aluminium). Or, si la forme chimique, le pH, les ions complexants influencent la biodisponibilité de l'aluminium, 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 provient initialement de l'eau ou de l'alimentation. Les associations observées entre l'aluminium hydrique et la maladie évoquent alors plutôt le rôle d'un facteur concomitant qui serait lié à la fois à l'exposition et à la maladie, mais aucun facteur de ce type n'a été identifié à ce jour, bien que des variations dans les associations observées aient été soulignées par certains auteurs, notamment en fonction de la présence de silice, de fluorures et le niveau du pH. Par ailleurs, de telles associations pourraient être également le fait du hasard statistique.

Parmi les populations a priori les plus fortement exposées (dialysés, professionnels de l'industrie d'Al, consommateurs d'antiacides au long cours), les rares études réalisées n'apportent pas d'argument en faveur d'un rôle de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer. En particulier, dans les séries anatomopathologiques de cerveaux de personnes dialysées, les concentrations en Al sont élevées, mais des dégénérescences neurofibrillaires sont rarement retrouvées.

A ce jour, il n'est pas raisonnable de considérer que l'aluminium a un rôle causal dans la maladie d'Alzheimer, en l'absence de prise en compte dans les études de l'apport total en aluminium (essentiellement alimentaire) ou d'éléments tangibles sur une toxicité plus importante de l'aluminium hydrique par rapport à l'aluminium d'origine alimentaire.

## 2. Pathologies du système respiratoire

Concernant la toxicité de l'aluminium au niveau du **système respiratoire**, les études disponibles actuellement sont des études épidémiologiques réalisées chez des professionnels de l'industrie de l'aluminium. Le seul effet pour lequel la responsabilité de l'aluminium a été établie est la fibrose pulmonaire, rapportée de façon exceptionnelle lors d'expositions massives à de l'aluminium pulvérulent (fabrication de poudres pyrotechnique, usinage, polissage de produits en aluminium) ou sous formes de vapeurs (soudage à l'arc de l'aluminium). Une symptomatologie d'asthme et d'hyperréactivité bronchite de type irritatif est habituellement observée dans les fonderies d'aluminium, chez les travailleurs exposés lors des émissions des vapeurs des cuves à électrolyse utilisées pour la fabrication de l'aluminium. Il s'agit cependant d'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. De fait, l'absence de description de maladie asthmatique dans d'autres secteurs de l'industrie de l'aluminium et l'association connue entre l'exposition aux fluorures et à l'acide fluorhydrique et la maladie asthmatique rendent improbable la responsabilité directe de l'aluminium dans la survenue de cette pathologie. Par ailleurs, les études de mortalité sont en faveur d'une mortalité accrue par pathologie respiratoire chez les professionnels de l'aluminium, sans pouvoir spécifier le type de pathologie en cause. Aucune de ces études ne permet d'analyser si l'aluminium intervient dans la physiopathologie des effets observés dans ces ateliers dont l'atmosphère est riche en divers irritants respiratoires, le rôle spécifique de l'aluminium n'ayant jamais été envisagé.

### 3. Cancers

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. 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, industrie automobile. 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 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 propre de l’aluminium dans la survenue de cancers chez les travailleurs exposés.

#### • Pourquoi les travaux épidémiologiques sur les risques sanitaires de l’aluminium sont-ils particulièrement difficiles à mener ?

Cette analyse a mis en exergue les difficultés de mener des travaux épidémiologiques sur l’aluminium et particulièrement d’étudier des effets tels que la maladie d’Alzheimer. Ces difficultés sont principalement liées à l’absence d’une mesure pertinente universellement reconnue et non invasive de l’exposition à l’aluminium et aux problèmes diagnostiques et cognitifs spécifiques à la maladie d’Alzheimer.

#### → Difficultés liées à la mesure de l’exposition à l’Al dans les études épidémiologiques

Une des difficultés majeures est de disposer d’un indicateur pertinent de l’exposition à l’aluminium. En effet, l’indicateur actuellement utilisé est basé sur le dosage de l’aluminium total dans les milieux environnementaux ou biologiques. Cette utilisation soulève différentes questions non résolues.

- En premier lieu, le dosage de l’aluminium total présente des difficultés analytiques rendant sa quantification difficile. Par ailleurs, le caractère ubiquitaire de l’aluminium en fait un élément particulièrement difficile à doser en raison des contaminations exogènes fréquentes. La fiabilité des mesures est donc souvent discutable, ce qui rend difficile la comparaison de populations qui n’auraient pas des expositions contrastées durables.
- Par ailleurs, le dosage d’Al total ne permet pas de considérer les différentes formes chimiques, susceptibles d’avoir un comportement et une toxicité différente. Or, la capacité de changement des formes chimiques au sein d’un même milieu (dans l’eau par exemple) limite la prise en compte de la spéciation. Si en fonction des circonstances de mesure et l’origine de l’aluminium, l’Al total représente des formes très différentes dont certaines peuvent être plus toxiques que d’autres, une même valeur de concentration en Al total n’aura pas la même signification en terme d’exposition et de risque. Notamment pour l’emploi des bioindicateurs sériques ou urinaires, il serait souhaitable de savoir si l’Al rencontré dans les urines ou le sang se trouve sous des formes différentes selon qu’il a été apporté par l’eau, l’alimentation, les émissions industrielles... Cela nécessite des études de spéciation.

Compte tenu de ces difficultés, il paraît préférable de pouvoir inclure dans les études épidémiologiques des individus ayant des contrastes d’exposition importants et durables pour être capable d’identifier avec plus de puissance un éventuel effet sanitaire de l’aluminium. L’identification de ces contrastes d’exposition devrait pouvoir être réalisée :

- à l’aide de *biomarqueurs*, indicateurs qui présentent l’intérêt de tenir compte de l’ensemble des sources d’exposition à l’aluminium qui contribuent à la dose interne reçue par l’organisme. Malheureusement, pour l’aluminium, les concentrations biologiques posent encore le problème de leur signification, qui demeure encore mal connue en terme de reflet de l’exposition aiguë, chronique ou de la charge en aluminium de l’organisme. L’utilisation de ces indicateurs dans des études d’analyse de risque nécessite au préalable de connaître notamment la distribution des valeurs dans la population, et la variabilité intra-individuelle rencontrée. Ces précisions doivent être apportées avant leur utilisation dans des études épidémiologiques des risques sanitaires.
- par l’identification de milieux, sources d’apport particulièrement riches en aluminium et « consommés » de façon chronique par des groupes d’individus identifiables.

Ces groupes d'expositions contrastées identifiés jusqu'ici sont essentiellement : les professionnels de l'aluminium, les patients dialysés au long cours et les consommateurs d'antiacide au long cours. Les études restent cependant beaucoup plus difficiles à réaliser dans ce dernier groupe, qui ne représente pas une population « captive » et facilement repérable comme les deux précédentes. Par ailleurs, cette population de consommateurs d'antiacides au long cours voit son nombre réduit de façon importante de nos jours en raison d'alternatives thérapeutiques disponibles (rapport de synthèse).

Dans l'alimentation, il n'a pas été identifié jusqu'ici de catégorie d'aliments permettant de définir un groupe de population notablement plus exposé à l'aluminium (cf. expertise Afssa). Quant à l'aluminium hydrique, qui a fait l'objet de nombreuses polémiques sur son lien éventuel avec la maladie d'Alzheimer, les plus fortes variations temporelles et géographiques observées actuellement entre deux mesures 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. Cette assertion est vraie à moins, que des données de spéciation, du métabolisme et de toxicologie nous orientent vers la présence d'une toxicité accrue de l'aluminium véhiculé par l'eau de boisson par rapport à l'aluminium ingéré par les aliments. Les données toxicologiques actuelles ne sont pas en faveur de cette hypothèse, bien que peu d'études aient été réalisées pour documenter la question.

En conclusion, les études épidémiologiques des risques liés à l'aluminium se trouvent limitées en population générale par la détermination d'un indicateur pertinent d'exposition : indicateur biologique ou indicateur environnemental.

→ S'ajoute à ce problème, la **complexité de l'étude** des facteurs de risque dans une maladie telle que la **maladie d'Alzheimer** et ce à différents niveaux :

- Il n'existe pas de diagnostic certain du malade de son vivant, ni de test simple clinique, biologique ou radiologique. Le diagnostic du vivant du patient repose sur un ensemble d'exams avec des critères diagnostics qui ont évolué au cours du temps. Le diagnostic de certitude ne pouvant être réalisé qu'à l'autopsie. De fait, des erreurs de diagnostic sont encore importantes. Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer n'est pas une maladie qui nécessite un recours à l'hospitalisation ; les données hospitalières ne permettent pas une identification satisfaisante des malades pour l'inclusion dans une étude épidémiologique. De même, les certificats de décès ne sont pas de grande qualité pour cette pathologie.
- 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 (exposition cumulée vie entière ? périodes plus particulières du développement notamment l'enfance ? années les plus récentes ?) ne sont pas établis. Les lésions dans le cerveau (plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires) ne sont pas spécifiques et semblent précéder la maladie clinique de quelques années, ce qui n'est pas en faveur d'un rôle étiologique de type initiateur d'un facteur d'exposition qui n'existerait que tardivement, juste avant le diagnostic. Les facteurs à explorer peuvent donc être anciens, et peut-être non persistants au moment du diagnostic. Aucun autre facteur de risque connu de cette maladie ne permet d'apprécier cette question.
- De façon générale l'exploration des facteurs de risque, qui nécessite une demande d'informations auprès des cas est entachée de nombreuses erreurs, compte tenu d'une coopération impossible des patients eux-mêmes et de l'obligation de recourir à des tierces personnes. Ce biais d'information a souvent été quantifié dans les études et est important.

Toutes ces limites doivent être considérées ; elles sont autant d'éléments qui diminuent la validité d'une étude épidémiologique et la confiance à accorder aux résultats. Cela souligne la nécessité de disposer d'hypothèses solides à tester, et d'indicateurs d'exposition et d'effets validés. Dans le cas de l'exposition à l'aluminium, ces indicateurs restent encore à être définis.

## 6. Recommandations

Les propositions présentées ci-dessous ont été formulées par le groupe de travail en charge de cette expertise épidémiologique et ont été soumises au comité de pilotage interagences pour qu'elles soient amendées et complétées par les toxicologues et spécialistes de l'eau, des aliments et des produits de santé ayant œuvré dans les différents groupes de travail mis en place par l'Afssa et l'Afssaps.

Il n'a pas été mis en évidence d'effets toxiques majeurs et probants de l'utilisation de l'aluminium aux niveaux d'exposition rencontrés dans l'environnement et l'alimentation au quotidien. Des effets avérés de l'aluminium sur la santé humaine ont cependant été observés dans des situations permettant une forte accumulation d'aluminium dans l'organisme et le contact direct avec le sang ou les structures nerveuses. Les effets décrits sont essentiellement neurologiques, et osseux. Compte tenu des lacunes existantes dans l'appréciation des relations exposition-risque et des difficultés d'exploration épidémiologique des risques sanitaires liés à l'aluminium en population générale, certaines recommandations peuvent être proposées.

### 6.1. Populations particulièrement exposées

Les groupes actuellement identifiables comme particulièrement exposés à l'aluminium sont : les patients insuffisants rénaux en dialyse chronique, les travailleurs de l'industrie de l'aluminium, les consommateurs au long cours d'antiacides contenant de l'aluminium. Il n'est pas exclu que les forts utilisateurs d'antiperspirants représentent également une population particulièrement exposée, mais ceci n'a pu être vérifié compte tenu du défaut de connaissance sur l'absorption transcutanée et le métabolisme de l'aluminium pénétrant ainsi dans l'organisme. Des études sur la question doivent être recommandées. Par ailleurs, il a été montré que l'alimentation parentérale prolongée pouvait également être une source non négligeable d'aluminium, ce qui pouvait représenter un risque osseux et neurologique notamment pour des nouveaux-nés prématurés, plus vulnérables à l'accumulation. Il convient donc de soutenir les réflexions en cours au niveau de la pharmacopée européenne sur la détermination de valeurs limites dans les solutés d'alimentation parentérale.

#### 6.1.1 Patients en dialyse chronique

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. Il convient cependant de préciser qu'il convient de bien contrôler pour ces patients l'utilisation complémentaire d'hydroxyde d'aluminium et favoriser les alternatives de chélateurs sans aluminium.

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 selon les concentrations sériques, les apports en aluminium). Cette évaluation aurait un double intérêt : apprécier le risque actuel de lésions osseuses liées à l'aluminium chez les patients dialysés et apporter des éléments d'appréciation du risque en population générale. En effet, compte tenu que les patients dialysés restent une des populations les plus exposées à l'aluminium, si les effets osseux (ABD) caractéristiques de l'aluminium s'avèrent effectivement exceptionnels à l'heure actuelle dans cette population, cela permettra d'avoir des arguments supplémentaires sur l'absence de risque en population générale. La faisabilité d'une telle étude dans la population des nouveaux dialysés devrait être évaluée au préalable compte tenu notamment du caractère invasif des examens complémentaires qu'elle nécessite (biopsie osseuse notamment).

## 6.1.2 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 neurodégénératives) en population professionnelle et après l'arrêt de l'exposition doivent être également encouragées.

## 6.1.3 Personnes sous traitement antiacide

Les personnes consommant des antiacides contenant de l'aluminium au long cours constituent une des populations les plus exposées à l'aluminium actuellement en France. Il convient de réitérer auprès d'elles les mises en garde et précaution d'emploi en cas d'insuffisance rénale. Il pourrait s'agir par ailleurs d'une population présentant un intérêt quasiment « expérimental » pour étudier d'un point de vue épidémiologique les effets encore suspectés de l'aluminium. Cependant, selon l'Afssaps, les seules indications actuelles de traitement au long cours pour ces spécialités concernent les argiles qui sont des spécialités pauvres en aluminium. Les personnes qui continueraient à consommer sur le long terme des fortes quantités d'aluminium le feraient essentiellement en automédication ; Il s'agit donc de populations beaucoup plus difficiles à appréhender.

## 6.2. Population générale

Cette expertise n'a mis en évidence aucun effet toxique avéré de la consommation d'aluminium contenu dans l'alimentation et l'eau.

En ce qui concerne le risque de maladie neurodégénérative, et notamment la maladie d'Alzheimer, aucun argument nouveau ne vient étayer le rôle causal de l'aluminium. Cependant, une difficulté récurrente dans l'exploration du risque concerne la détermination de l'exposition pertinente à prendre en compte, et en particulier du rôle spécifique que pourrait jouer l'aluminium d'origine hydrique (qui représente moins de 10 % de l'apport total). Nous avons déterminé quatre hypothèses permettant d'expliquer l'association observée entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer dans certaines études épidémiologiques :

1. L'aluminium hydrique est particulièrement toxique.
2. Les zones à fortes concentrations en aluminium dans l'eau de distribution sont également des zones où les habitants ont une consommation alimentaire riche en aluminium.
3. L'Al dans l'eau indique la présence d'un autre paramètre, qui serait lui associé à la maladie d'Alzheimer.
4. Il s'agit du hasard statistique.

- La plausibilité d'une plus grande toxicité de l'aluminium hydrique doit être vérifiée avant d'envisager d'autres études. Il est donc recommandé d'approfondir les connaissances sur la spéciation de l'aluminium, sur le métabolisme et la toxicité des diverses formes chimiques susceptibles d'être retrouvées dans l'eau au regard des formes retrouvées dans d'autres milieux.

- Pour approfondir la troisième hypothèse, des études sur l'Al et d'autres composants de l'eau pouvant lui être associés sont nécessaires.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'apparaît pas nécessaire de remettre en cause la valeur de qualité de 0,2 mg/L dans les eaux destinées à la consommation humaine.

## 7. Bibliographie

1. Ackrill P, Barron J, Whitely S, Horn AC, Ralston AJ. A new approach to the early detection of dialysis encephalopathy. *Proc EDTA* **1979**; 16:659-660.
2. Aitio A, Riihimäki V, Valkonen S. Aluminium. In *Biological monitoring of chemical exposure in the work place*, WHO, Genève **1996**; 2:1-17.
3. Akila R, Stollery BT, Riihimäki V. Decrements in cognitive performance in metal inert gas welders exposed to aluminium. *Occupational & Environmental Medicine* **1999**; 56(9):632-9.
4. Alfrey AC, Hegg A, Craswell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *American Journal of Clinical Nutrition* **1980**; 33(7):1509-16.
5. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* **1976**; 294(4):184-8.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Almkvist O, Basun H, Frech W, Ljunggren KG, Sjögren B. Aluminosis and dementia. *Lancet* **1994**; 344:1154.
10. 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.
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.
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
13. 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.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Edition III revised (DSM-III-R)*. Washington DC: American Psychiatric Association, **1987**.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Edition III revised (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association, **1994**.
16. Andersen A, Dahlberg BE, Magnus K, Wannag A. Risk of cancer in the Norwegian aluminium industry. *International Journal of Cancer* **1982**; 29:295-8.
17. Andreoli SP, Bergstein JM, Sherrard DJ. Aluminium intoxication from aluminium-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Engl J Med*. **1984**; 310:1079-1084.
18. ATSDR. *Toxicological Profile for Aluminium*. July **1999**.
19. Bakir AA, Hryhorczuk DO, Ahmed S, Hessl SM, Levy PS, Spengler R, Dunea G. Hyperaluminemia in renal failure: the influence of age and citrate intake. *Clinical Nephrology* **1989**; 31:40-4.
20. Bakir AA. Acute aluminemic encephalopathy in chronic renal failure: the citrate factor. *International Journal of Artificial Organs* **1989**; 12(12):741-3.
21. 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.
22. Baruthio F & Ducros V. *Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie – Contaminations - Pollutions*. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris : Lavoisier) **1997**; Chap. 4:35-57.

23. Bast-Pettersen R, Skaug V, Ellingsen D, Thomassen Y. Neurobehavioral performance in aluminum welders. *Am J Ind Med* **2000**; 37:184-192.
24. 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.
25. Berr C. Combien de démences dans 20 ans ? Actes du 9<sup>ème</sup> Congrès de la Fondation Nationale de Gérontologie. "Démences et Longévité". Paris. In: F Forette et coll, editor. **1998**:173-5.
26. 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.
27. Birchall JD. The interrelationship between silicon and aluminium in the biological effects of aluminium. (Ciba Found Symp 169). Chichester, England: John Wiley & Sons 1992; 50-68.
28. Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous- feeding solutions [see comments]. *N Engl J Med* **1997**; 336(22):1557-61.
29. Bismuth C. Toxicologie clinique. Médecine-Sciences. Ed. Flammarion, **2000**; 1092p.
30. Bjertness E, Candy JM, Torvik A, Ince P, Mc Arthur F, Taylor GA, Johansen SW, Alexander J, Gronnesby JK, Bakkeiteig LS, and Edwardson JA. Content of brain aluminium is not elevated in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* **1996**; 10(3):171-4.
31. Bohler-Sommeregger K, Lindemayr H. Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* **1986**; 15:278-81.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Camerino D, Cassitto MG, Gilioli R. Prevalence of abnormal neurobehavioral scores in populations exposed to different industrial chemicals. *Environ Res* **1993**; 61:251-257.
36. Candy JM, Oakley AE, Edwardson JA. Amorphous aluminosilicates promote nucleation of amyloid beta protein and tachykinins. *Biochemical Society Transactions* **1993**; 21(1):53S.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Cannata Andia JB, Fernandez-Martin JL. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Ytrnasplant* **2002**; suppl 2:9-12. Review.
41. 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.
42. Cannata Andia JB. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney International* **1998**; 54:1000-1016.
43. Carmichael K.A, Fallon M.D, Dalinka M, Kaplin F.S, Axel L., Haddad JG. Osteomalacia and osteitis fibrosa in a man ingesting aluminium hydroxide antacid. *Am J Med* **1984**; 76:1137-1143.
44. Chafi AH, Hauw 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.
45. 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.

46. Chan S, Gerson B. Technical aspects of quantification of aluminum. [Review] [26 refs]. *Clinics in Laboratory Medicine* **1990**; 10(2):423-33.
47. 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.
48. 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.
49. Chedid F., Fudge A., Teubner J., James SL., Simmer K. Aluminium absorption in infancy. *J. Paediatr. Child Health* **1991**; 27:164-166.
50. 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.
51. Clayton DB. Water pollution at Lowermoore North Cornwall : Report of the Lowermoore incident health advisory committee. Truro, United Kingdom, Cornwall District Health Authority **1989**:22p.
52. Clemmensen O, Knudsen HE. Contact sensitivity to aluminium in a patient hyposensitized with aluminium precipitated grass pollen. *Contact Dermatitis* **1980**; 6(5):305-8.
53. 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.
54. Colin-Jones D, Langman MJ, Lawson DH, Vessey MP. Alzheimer's disease in antacid users [letter]. *Lancet* **1989**; 1(8652):1453.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Crapper DR, Krishnan SS, Quittkat S. Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. *Brain* **1976**; 99(1):67-80.
61. Crapper DR, Dalton AJ. Aluminum induced neurofibrillary degeneration, brain electrical activity and alterations in acquisition and retention. *Physiology & Behavior* **1973**; 10(5):935-45.
62. 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.
63. Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science* **1973**; 180(85):511-3.
64. 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.
65. 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.
66. D'Haese P.C, Couttenye M.M, Lamberts L.V, Elseviers M.M, Goodman W.G, Schrooten I, Cabrera,W.E, de Broe M.E. Aluminum, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients. *Clinical Chemistry* **1999**; 45(9):1548-1556.
67. 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.
68. Davidson D.L.W., Ward N.I. Abnormal aluminium, cobalt, manganese, strontium and zinc concentrations in untreated epilepsy. *Epilepsy Res* **1988**; 2:323-30.

69. Day J.P., Barker J., King R.V., Miller J and al. Biological chemistry of aluminium studied using Al and accelerator mass spectrometry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* **1994**; B92:463-468.
70. Debanne SM, Petot GJ, Li J, Koss E, Alan J et al. On the use of Surrogate Respondents for Controls in a Case-Control Study of Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* **2001**; 49:980-984.
71. Delaney JF. Spinal fluid aluminum levels in patients with Alzheimer disease. *Annals of Neurology* **1979**; 5(6):580-1.
72. De Vuyst P, Dumortier P, Rickaert F, Van de Weyer R, Lenclud C, Yernault J.C. Occupational lung fibrosis in an aluminium polisher. *Europ J of Resp Disease* **1986**; 68:131-140.
73. Dick RB, Krieg EF Jr, Sim MA, Bernard BP, Taylor BT. Evaluation of tremor in aluminum production workers. *Neurotoxicol Teratol* **1997**; 19:447-53.
74. Dinman B.D. Aluminium In Patty's toxicology. E. Bingham, B. Cohrssen, Ch. Powell. 5<sup>ème</sup> Ed. J. Wiley **2001**; 2:353-415.
75. Dunea G, Mahurkar SD, Mamdani B, Smith EC. Role of aluminum in dialysis dementia. *Annals of Internal Medicine* **1978**; 88(4):502-4.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Elliott HL, Macdougall AI, Fell GS. Aluminium toxicity syndrome [letter]. *Lancet* **1978**; 1(8075):1203.
80. 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.
81. Elliott HL, Macdougall AI. Aluminium studies in dialysis encephalopathy. *Proceedings of the European Dialysis & Transplant Association* **1978**; 15:157-63.
82. 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.
83. Ellis H, Scurr JH. Axillary hyperhidrosis - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. *Post graduate Medical Journal* **1979**; 55(654):868-9.
84. Exley C. Amyloid, aluminum and the aetiology of Alzheimer's disease [letter; comment]. *Medical Journal of Australia* **1996**; 164(4):252-3.
85. Fawcett HA, Smith NP. Injection-site granuloma due to aluminum. *Archives of Dermatology* **1984**; 120(10):1318-22.
86. 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.
87. 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.
88. Flarend R. et al. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol* **2001**; 39(2):163-8.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.

93. 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.
94. Fratiglioni L. Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurol.Scand* **1996**; 93:33-40.
95. Frecker MF. Dementia in Newfoundland: identification of a geographical isolate? *Journal of Epidemiology & Community Health* **1991**; 45(4):307-11.
96. 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.
97. Gallego H, Lewis EJ, Crutchfield CE3. Crystal deodorant dermatitis: irritant dermatitis to alum-containing deodorant. *Cutis* **1999**; 64(1):65-6.
98. 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.
99. 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.
100. Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. *Neurology* **1985** Feb; 35(2):193-8.
101. 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.
102. 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.
103. Guerardi R.K, Coquet M, Cherin P et al. Macrophagic myofasciitis : an emerging entity. *Lancet* **1998**; 352:347-52.
104. Gibbs GW. Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1977. *J Occup Med* **1985**; 27:761-70.
105. Golding J, Rowland A, Greenwood R, Lunt P. Aluminium sulphate in water in north Cornwall and outcome of pregnancy. *BMJ* **1991**; 302:1175-7.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Blood pressure and dementia in the elderly: Epidemiologic perspectives. *Biomed.Pharmacother.* **1997**; 51:68-73.
112. 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.
113. 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.
114. Hantson Ph, Mahieu P, Gersdorff M, Sindic CJM, Lauwerys R. Encephalopathy with seizures after use of aluminium-containing bone cement. *Lancet* **1994**; 344:1647.

115. 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.
116. Harrington C.R., Wischik C.M., McArthur F.K., Taylor G.A., Edwardson J.A., Candy J.M. Alzheimer's-disease-like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients. *Lancet*. **1994**; 343(8904):993-997.
117. Healy J, Bradley SD, Northage C, Scobbie E. Inhalation exposure in secondary aluminium smelting. *Ann Occup Hyg* **2001**; 45:217-25.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Hoang-Xuan K, Perrotte P, Dubas F, Philippon J, Poisson FM. Myoclonic encephalopathy after exposure to aluminium. *Lancet* **1996**; 347:910-1
122. Hodsmen 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.
123. Hosovski E, Mastelica Z, Sunderic D, Radulovic D. Mental abilities of workers exposed to aluminium. *Medicina del Lavoro* **1990**; 81(2):119-23.
124. Institut de Veille Sanitaire et GERMAD. Myofasciite à macrophages. Rapport d'investigation exploratoire. Mars **2001**.
125. Iregren A, Sjögren B, Gustafsson K, Hagman M, Nylén L, Frech W, Andersson M, Ljunggren KG, Wennberg A. Effects on the nervous system ion different groups of workers exposed to aluminium. *Occup Environ Med* **2001**; 58:453-60.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *New England Journal of Medicine* **1977**; 296(24):1389-90.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.

136. 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.
137. Kerr DNS, Ward MK, Arze RS et al. Aluminium-induced dialysis osteodystrophy: the demise of "Newcastle bone disease"? *Kidney Int* **1969**; suppl 18:S58-S64.
138. Khosla SN, Nand N, Khosla P. Aluminium phosphide poisoning. *J Trop Med Hyg* **1988**; 91:196-98.
139. Kilburn KH. Neurobehavioral impairment and symptoms associated with aluminum remelting [see comments]. *Archives of Environmental Health* **1998**; 53(5):329-35.
140. 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.
141. Klatzo I, Wisniewski H, Streicher E. Experimental production of neurofibrillary degeneration : 1. Light microscopic observation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* **1965**; 24:187-99.
142. Klein GL. Aluminium in parenteral solutions revisited-again-. *Am J Clin Nutr* **1995**; 61:449-56.
143. 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.
144. Koch,H.; Reich,H.; Franke,D. Aluminium toxicity in uraemic babies [letter]. *Lancet* **1985**; 2(8459) :831.
145. 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.
146. 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.
147. Landais P, Stengel B, Fumeron C, Jacqueline C. L'insuffisance rénale terminale traitée en France : épidémiologie et système d'information. *Médecin thérapeutique* **1998**; 4(7):533-42.
148. 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.
149. Lang Von Ch, Letzel St. Neurotoxizität von Aluminium. *Fortschr Med* **1995**; 113:30-31.
150. 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.
151. 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.
152. Lauwerys R.R, Hoet P. Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring. Lewis publishers. 3rd Ed **2001**; 638p.
153. 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.
154. Lee D.S, Garland J.A, Fox A.A. Atmospheric concentrations of trace elements in urban areas of the United Kingdom. *Atmospheric Environment* **1994**; 28(16):2691-2713.
155. 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.
156. 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.
157. Letzel S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Weber A, Schmid K, Weltle D. Biological monitoring of occupational aluminium powder exposure. *Occup Hyg.* **1996**; 3:271-80.
158. 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.
159. 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.
160. 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.

161. Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C. Aluminium allergy in patients hypersensitized with aluminium- precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* **1994**; 31(1):37-40.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. McDermott JR, Smith AI, Iqbal K, Wisniewski HM. Brain aluminum in aging and Alzheimer disease. *Neurology* **1979**; 29(6):809-14.
170. McDermott JR, Smith AI, Ward MK, Parkinson IS, Kerr DN. Brain-aluminium concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet* **1978**; 1(8070):901-4.
171. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ARDA work group under the auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* **1984**; 34 : 939-44.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Milham S. Mortality in aluminum reduction plant workers. *J Occup Med* **1979**; 21:475-80.
176. 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.
177. Mjoberg B, Hellquist E, Mallmin H, Lindh U. Aluminum, Alzheimer's disease and bone fragility. *Acta Orthopaedica Scandinavica* **1997**; 68(6):511-4.
178. 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.
179. 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.
180. Moore,P.B.; Day,J.P.; Taylor,G.A.; Ferrier,I.N.; Fifield,L.K.; Edwardson,J.A. Absorption of aluminium-26 in Alzheimer's disease, measured using accelerator mass spectrometry. *Dement geriatr Cogn Disord* **2000**; 11:66-69.
181. 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.
182. Muñoz-Olivas M. and Camara C. Speciation related to human health. Trace element speciation for environment food and Health. Edited by RS.C (Cambridge). **2001**; 23:331-353.

183. 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.
184. 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.
185. Nayak P. Aluminium : Impacts and Disease. *Environmental Research Section A* **2002**; 89:101-115.
186. 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.
187. Neri LC, Hewitt D. Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. *Lancet* **1991**; Aug 10; 338(8763):390.
188. 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.
189. 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.
190. O'Donnell,T.V.; Welford,B.; Coleman,E.D. Potroom asthma: New Zealand experience and follow-up [published erratum appears in *Am J Ind Med* 1989; 16(3):337]. *American Journal of Industrial Medicine* **1989**; 15:43-19.
191. OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). California Environmental Protection Agency. Public Health Goal for Aluminium in Drinking Water, April **2001**.
192. 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.
193. Organisation Mondiale de la Santé. Sécurité des vaccins - Comité Consultatif pour la Sécurité des Vaccins. *REH* **1999**; 74:337-40.
194. Pailler FM, Bequet D, Corbe H, Giudicelli CP. [Aluminum, hypothetic cause of Alzheimer disease]. [French]. *Presse Medicale* **1995**; 24(10):489-90.
195. 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.
196. Pennington J.A. and Schoen S.A. Estimates of dietary exposure to aluminium. *Food Addit. Contam* **1995**; 12 (1): 119-128.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Perl DP. Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. *Environmental Health Perspectives* **1985**; 63:149-53.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.

206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. Renard JL, Felten D, Bequet D. Post-otoneurosurgery aluminium encephalopathy [letter] [see comments]. *Lancet* **1994**; 344(8914):63-4.
210. Rifat SL, Eastwood MR, McLachlan DR, Corey PN. Effect of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet* **1990**; 336(8724):1162-5.
211. 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.
212. 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.
213. Roberts E. Alzheimer's disease may begin in the nose and may be caused by aluminosilicates. *Neurobiol Aging* **1986** Nov-Dec; 7(6):561-7. Review.
214. Rockette HE, Arena VC. Mortality studies of aluminum reduction plant workers: potroom and carbon department. *J Occup Med* **1983**; 25:549-57.
215. 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.
216. Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age & Ageing* **1999**; 28(2):205-9.
217. 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.
218. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Aluminium in drinking water and cognitive decline in elderly subjects: the Paquid cohort. *Am J Epidemiol* **2001**; 154:288-290.
219. 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. *Am J Epidemiol* **2000** Jul 1; 152(1):59-66.
220. 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.
221. 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<sup>e</sup> trimestre **1991**. 46 TR 21.
222. Saitta, J.C.; Ott, S.M.; Sherrard, D.J.; Walden, C.E.; Lipkin, E.W. Metabolic bone disease in adults receiving long-term parenteral nutrition: longitudinal study with regional densitometry and bone biopsy. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* **1993**; 17 :214-219
223. Salib E, Hillier V. A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *British Journal of Psychiatry* **1996**; 168(2):244-9.
224. 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.
225. Sandberg G, Stewart W, Smialek J, Troncoso JC. The prevalence of the neuropathological lesions of Alzheimer's disease is independent of race and gender. *Neurobiology of Aging* **2001**; 22:169-175.
226. Schmid K, Angerer J, Letzel S, Sturm G, Lehnert, G. Use of bone mineral content determination by X-ray absorptiometry in the evaluation of osteodystrophy among workers exposed to aluminium powders. *Science of the Total Environment* **1995**; 163:147-151

227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. Seear MD, Dimmick JE, Rogers PC. Acute aluminum toxicity after continuous intravesical alum irrigation for hemorrhagic cystitis. *Urology* **1990**; 36(4):353-4.
231. 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.
232. 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.
233. Shore D., Wyatt R .J. Aluminium and Alzheimer's disease. *J. Nerv. Ment. Dis* **1983**; 171(9):553.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. Sjögren B, Ljunggren KG, Basun H, Frech W, Nennesmo I. Reappraisal of aluminosis and dementia [letter; comment]. *Lancet* **1999**; 354(9189):1559.
239. 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.
240. 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.
241. Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C. Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *British Journal of Industrial Medicine* **1990**; 47(10):704-7.
242. 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.
243. Sjogren 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.
244. 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.
245. Sjögren B, Lundberg I, Lidums V. Aluminium in the blood and urine of industrially exposed workers. *Br J Ind Med* **1983**; 40:301-4.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Spofforth J. Case of aluminium poisoning. *Lancet* **1921**; 2:1301.

250. Stauber JL, Davies CM, Adams MS, Buchanan SJ. Bioavailability of aluminium in Alun-treated drinking water and food. Water Services Association of Australia. Research Report **1998** n°203.
251. Taylor G.A, 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.
252. 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.
253. 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.
254. Teraoka H. Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan *Arch Environ Health* **1981**; 36:155-164.
255. The Canadian Study of Health and Aging. The Canadian Study of Health and Aging : risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* **1994**; 44:2073-2080.
256. Theriault G, De Guire L, Cordier S. Reducing aluminum: an occupation possibly associated with bladder cancer. *CMAJ* **1981**; 124(4):419-22
257. Tielmans 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.
258. Tielmans 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.
259. Tielmans 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.
260. 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.
261. Trapp G.A, Miner G.D, Zimmerman R.L. Aluminium levels in brain in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* **1978**; 13:709-718.
262. 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.
263. Valkonen S, Aitio 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.
264. Van Oostdam J.C., Zwanenburg H., Harrison J.R. Canadian perspectives on aluminium. *Environ. Geochem. Health*. **1990**; 12:71-74.
265. Van Rhijn A, Corrigan F.M, Ward N.I. Serum aluminium levels in senile dementia. *Trace Elem. Med* **1989**; 6:24-6.
266. 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.
267. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DN. Osteomalacie dialysis osteodystrophy : evidence for a water-borne actiological agent, probably aluminium. *Lancet* **1978**; 1:841-5.
268. 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.
269. Wettstein A, Aeppli J, Gautschi K, Peters M. Failure to find a relationship between mnesic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. *International Archives of Occupational & Environmental Health* **1991**; 63(2):97-103.
270. 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.

271. Witters H. E. Chemical speciation dynamics and toxicity assessment in aquatic systems. *Ecotoxicol Environ Saf.* **1998**; 41:90-5.
272. 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.
273. Woodson G.C. An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminium in a patient with normal renal function. *Bon* **1998**; 22:695-698.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. Zartarian VG, Ott, WR, Duan N. A quantitative definition of exposure and related concepts. *J.Clean Technol., Environ. Toxicol., & Occup. Med.* **1998**; 7(3):269-295.
278. Zhu J-M, Huffer W., Alfrey A.C. Effect of aluminium on bone matrix inductive properties. *Kidney Int.* **1990**; 38(6):1141-5.



# 8. Annexes

## Annexe 1. Grille de lecture

ALUMINIUM ET RISQUES POUR LA SANTE  
GRILLE DE LECTURE DES ARTICLES SCIENTIFIQUES DE NATURE EPIDEMIOLOGIQUE

**Référence bibliographique** .....

### **A. Généralités concernant l'étude**

Date ou période de réalisation .....

Pays .....

Equipe .....

Objectif de l'étude.....

.....

Type d'étude : cohorte (prospective ou rétrospective)/cas-témoins/transversale/écologique :  
.....

### **B. Matériel et méthodes**

#### **I. Population**

*Objectif*

*Estimer l'importance du biais de sélection*

Population source

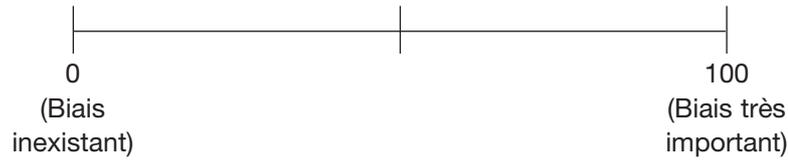
Nature ? administrative/professionnelle/médicale  
Caractéristiques géographiques : Localité ? Pays ?  
Sexe ?  
Age ?

Population étudiée

Unité statistique ? Individu ou groupe d'individus  
Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets ?  
Appariement ? Sur quels critères ?  
Echantillonnage ? Effectif ?

## VALIDITE INTERNE DE L'ETUDE

Sur cette échelle de 0 à 100, comment situeriez-vous l'importance du biais de sélection ?



### II. Exposition à l'aluminium

#### Objectifs

*Essayer de qualifier la précision du paramètre d'exposition  
et l'importance du biais de classement par rapport à l'exposition*

#### Modalités d'exposition

##### 1. Quelles sont les voies d'exposition prises en compte ?

- Ingestion
- Inhalation
- Contact cutané
- Dialyse
- Tous types (via biomarqueurs)
- Autres, préciser : .....

##### 2. Quelle est la durée d'exposition prise en compte ?

##### 3. La fréquence des contacts est-elle renseignée (produits de santé, eau, alimentation,...) ?

Si oui, est-elle :

- Unique
- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Autre, préciser : .....

## Intensité d'exposition

### LES DONNEES D'EXPOSITION

#### 4. Quels sont les milieux étudiés ?

- Environnement :**             Air             Eau             Alimentation  
**Produits de santé :**         Eau de dialyse             Médicaments  
**Cosmétiques**                      
**Biologiques**

#### 5. D'où proviennent les mesures utilisées pour estimer l'exposition ?

- Campagnes de mesures réalisées spécifiquement pour l'étude  
 Utilisation de mesures déjà existantes. Si oui, quand ont-elles été produites ?

.....

#### 6. Quel est l'indicateur d'exposition utilisé ? (plusieurs réponses possibles)

- Concentrations dans des milieux d'exposition (*air, eau, eau dialyse, alimentation, cosmétique*)  
 Concentrations individuelles environnementales (*ex : capteurs au revers de la veste, échantillon d'un repas*)  
 Concentrations individuelles biologiques (*ex : sang, urines, LCR...*)  
 Consommation de médicaments  
 Autre : .....

#### 7. Quel est le descripteur de l'indicateur d'exposition retenu ?

L'indicateur correspond-il à une mesure ponctuelle ou cumulée dans le temps ? Préciser la durée et la fréquence si possible : .....

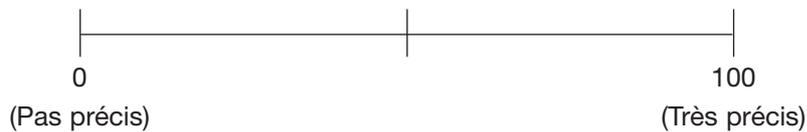
#### L'indicateur d'exposition est-il de nature qualitative ou quantitative ? Préciser :

- Moyenne arithmétique  
 Moyenne géométrique  
 Médiane  
 Percentile X  
 Présence dans une zone  
 Nombre de médicaments ou quantité absorbée par unité de temps  
 Consommation médicamenteuse exprimée en oui/non  
 Autre : .....

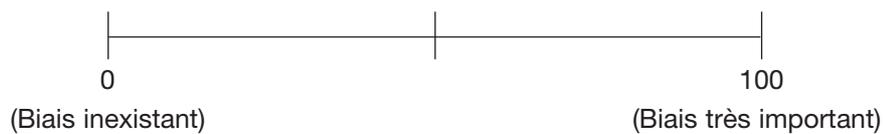


## VALIDITE INTERNE DE L'ETUDE

Sur cette échelle de 0 à 100, comment qualifieriez-vous la précision de l'estimation de l'exposition ?



Sur cette échelle de 0 à 100, comment situeriez-vous l'importance du biais de classement par rapport à l'exposition ?



Si un biais de classement existe, est-il, selon vous non différentiel ou différentiel ?

### III. CRITERES DE JUGEMENT SANITAIRE

#### Objectifs

*Savoir quelle est (quelles sont) la (les) pathologie(s) étudiée(s)*

*Essayer d'estimer l'importance du biais de classement par rapport à la maladie*

Domaine de la santé étudié :

- neurologique
- pulmonaire
- osseux
- hématologique
- dermatologique
- immunologique

1/ Dans le domaine neurologique

a/ Quel est le trouble ou la pathologie étudié ? Trouble cognitif/démence/démence d'Alzheimer/  
Parkinson/encéphalopathie/Autres

b/ Modalités du recueil de la pathologie :

- Examen rétrospectif des dossiers médicaux,
- Certificat de décès
- Examens ad hoc
- ...

c/ Quelles sont les critères diagnostiques ?

- Examen clinique (fonctions cognitives, comportement, échelle d'évaluation (MMS),...) ?
- Examen d'imagerie ?
- Examen biologique ?
- Examen histopathologique ?
- Autres :.....

Pour les démences, quels ont été les critères diagnostiques utilisés ( DSMIIIR, DSMIVR,...) ?

Pour les démences de type Alzheimer, est-ce les critères NINCDS-ADRDA ?

d/ A-t-on pris en compte les autres étiologies possibles de la pathologie étudiée ?

2/ Dans les autres domaines de la santé

a/ Quels est (sont) la (les) pathologies étudiée(s) ?

b/ Modalités du recueil de la pathologie :

- Examen rétrospectif des dossiers médicaux,
- Certificat de décès, registre,
- Examens ad hoc,
- ...

c/ Quels sont les critères diagnostiques ?

- Examen clinique ?
- Examen radiologique, d'imagerie ?
- Examen biologique ?
- Examen histopathologique ?
- Certificat de décès, registre
- Dossiers médicaux

d/ A-t-on pris en compte les autres étiologies possibles de la pathologie étudiée ?

3/ L'exposition précède-t-elle la maladie ? oui/non

Si oui, quel est le temps de latence considéré entre l'exposition et la survenue de la pathologie ?

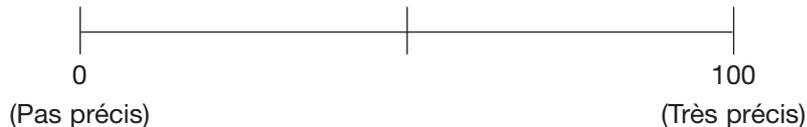
### VALIDITE INTERNE DE L'ETUDE

Quelle(s) est(sont) la(es) pathologie(s) étudiée(s) ?

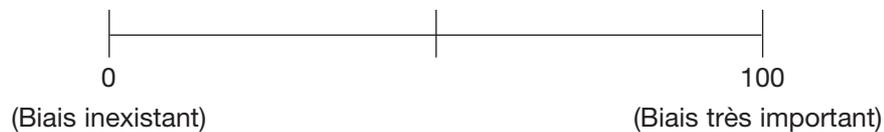
Si plusieurs pathologies, préciser (p1), pour la première, (p2) pour la deuxième,...

.....

Sur cette échelle de 0 à 100, comment qualifieriez-vous la précision des critères définissant la pathologie étudiée ? (indiquer l'emplacement pour p1, p2,...)



Sur cette échelle de 0 à 100, comment situeriez-vous l'importance du biais de classement par rapport à la pathologie étudiée ?



Si un biais de classement existe, est-il, selon vous non différentiel ou différentiel ?

### C. Analyse

- Comment est testée l'association entre l'exposition et la pathologie ?
  - Analyse univariée : tests ?
  - Analyse multivariée : variables prises en compte, tests ?
  - Sous quelle forme est envisagée l'expression des résultats : p, SIR, SMR, RR, OR (brut ajusté),... ?
- Les outils statistiques utilisés sont-ils adaptés pour répondre à l'objectif ?
- Y a-t-il des facteurs importants qui n'ont pas été pris en compte (facteurs d'intérêt, facteur de confusion) ?

### D. Résultats

- Existence d'une association entre l'exposition et la maladie ? oui/non
  - Quantification de cette association ? oui/non
- Si oui :
- Risque brut
  - Risque ajusté ? Et quels sont les facteurs d'ajustement ?
  - Risque attribuable ?

- Y a-t-il une relation dose-réponse ?

Si oui, quels sont les résultats ?

- L'existence d'interactions a-t-elle été étudiée (ex : silice, pH,...) ?

Si oui,

- Quels facteurs ont été étudiés ? oui/non
- Ces facteurs sont-ils des facteurs d'interaction ? oui/non

### **Conclusion**

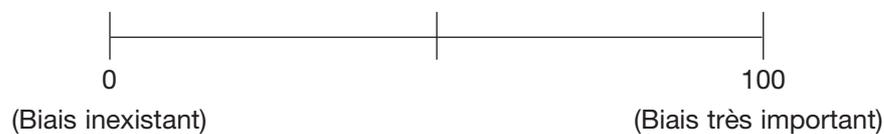
Existe-t-il un lien entre exposition et maladie ? oui/non

Quel est le niveau de risque mis en évidence ?

Y a-t-il une relation dose-réponse ? oui/non/non recherchée

A-t-on calculé un risque attribuable ?

Sur cette échelle de 0 à 100, comment situeriez-vous l'importance du biais de confusion résiduel ?



### **Quelle est la validité interne de l'étude ?**

- Est-ce que les résultats répondent à la question posée dans l'introduction ?
- Quelle est l'importance du biais de sélection ?
- Existe-t-il des erreurs de classement sur l'exposition ? sur la maladie ? Et ce biais serait-il plutôt non différentiel (erreur de classification indépendant du groupe C/T ou E/NE) ou différentiel (erreur de classification dépendant du groupe) ?
- Les facteurs de confusion ont-ils été correctement pris en compte ?
- Peut-on estimer la puissance de l'étude ?

### **L'étude permet-elle de répondre aux critères d'imputabilité causale de Bradford et Hill suivants :**

1. Force de la relation observée
2. Présence d'une relation dose effet
3. Cohérence chronologique
4. Constance de l'association observée
5. Plausibilité de l'hypothèse
6. Cohérence des résultats
7. Spécificité de l'association

# Annexe 2. Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Frédéric DOR (InVS)

## 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.

## 2. La voie respiratoire

### 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 compris entre 5 et 10 mg/m<sup>3</sup> ; les LOAEL entre 10 et 80 mg/m<sup>3</sup>;
- pour une exposition de moyenne durée (inférieure à 1 an), les NOAEL varient de 0,1 à 5 mg/m<sup>3</sup> ; les LOAEL entre 5 et 10 mg/m<sup>3</sup>;
- pour des expositions de longue durée, les NOAEL sont compris entre 0,01 et 5 mg/m<sup>3</sup> ; les LOAEL vers 5 mg/m<sup>3</sup>.

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.*

### 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.

### **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/m<sup>3</sup> pour les sels solubles d'aluminium et de 10 mg/m<sup>3</sup> pour les poussières totales.

L'OSHA avait en 1974 proposé des valeurs de 15 mg/m<sup>3</sup> pour les poussières totales et de 5 mg/m<sup>3</sup> pour les fractions respirables.

## **3. La voie orale**

### **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.

#### **3.1.1 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 phosphate 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.

#### **3.1.2 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 utilisées 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.

#### **3.1.3 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 1.** 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		McCormack 1979
	49	Souris	Général / système hématopoïétique	195		Oteiza, 1993
	49		Général / système nerveux central	195		Oteiza, 1993
	180		Reproduction	49,1		Ondreicka, 1966
	390		Général	49		Ondreicka, 1966
	390		Reproduction	49		Ondreicka, 1966
	390		Système immunitaire	49		Ondreicka, 1966
	15	Souris	Général		141	Domingo, 1989
	16	Rat	Général / Poids	158		Greger, 1986
	70	Rat	Muscle	100		Konishi, 1996
21		Général	330		Donald, 1989	
Lactate d'aluminium	21		Reproduction		155	Donald, 1989
	21		Reproduction	250		Golub, 1992

Tableau 1 (suite)

Sel administré	Durée (jours)	Espèce	Organe Cible	NOAEL (mg/kg/j)	LOAEL (mg/kg/j)	Références
Lactate d'aluminium	21		Système nerveux central		250	Golub, 1992
	21		Système nerveux central	330		Donald, 1989
	31		Reproduction / Développement		155	Yoshida, 1989
	31		Système immunitaire		155	Yoshida, 1989
	35		Reproduction / Développement	330		Golub, 1998
	42		Général / Rein	130		Golub, 1989
	42		Système immunitaire	195		Yoshida, 1989
	42		Système nerveux central	62	130	Golub, 1989
	45		Reproduction / Développement		155	Donald, 1989
	90		Général / Poids	195		Golub, 1992
	90		Système nerveux central		195	Golub, 1992
	170		Reproduction / Développement		155	Golub, 1995
	170		Système nerveux central		155	Golub, 1995
	180		Reproduction / Développement Système immunitaire		200	Golub, 1993

Sel administré	Durée (jours)	Espèce	Organe Cible	NOAEL (mg/kg/j)	LOAEL (mg/kg/j)	Références
Nitrate d'aluminium	30	Rat	Général	133		Gomez, 1986
	100		Général	284		Domingo, 1987
	116		Reproduction	52		Domingo, 1987
	195		Système nerveux central	125		Domingo, 1996
Phosphate d'aluminium sodium	182	Chien	Général	75		Pettersen, 1990
	182		Système nerveux central	75		Pettersen, 1990
Sulfate d'aluminium potassium	560	Souris	Général	979		Oneda, 1994
	560		Système immunitaire	979		Oneda, 1994
	560		Système nerveux central	979		Oneda, 1994
	730	Rat	Général	1,2		Schroeder, 1975
	730		Système immunitaire	1,2		Schroeder, 1975
	840		Général	0,6		Schroeder, 1975
	840		Système immunitaire	0,6		Schroeder, 1975

De l'analyse des données du tableau 1 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.

### 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.

#### 3.2.1. 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.

#### 3.2.2. 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.

### 3.2.2.1. 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.

### 3.2.2.2. 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'IPCS<sup>17</sup> - 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.

### 3.2.2.3. 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 cancérrogènes. 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 cancérrogènes 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.

<sup>17</sup> IPCS : International Programme on Chemical Safety

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.

## 4. La voie cutanée

### 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.

### 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.

## 5. Conclusion 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.

# Notes