HAL
open science

L'aluminium, un produit dangereux pour la santé présent en thérapeutique et en cosmétique : mythe ou réalité ?

Edwige Batisse

To cite this version:

Edwige Batisse. L'aluminium, un produit dangereux pour la santé présent en thérapeutique et en cosmétique : mythe ou réalité ?. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733594

HAL Id: hal-01733594

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733594

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2014

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 1er juillet 2014, sur un sujet dédié à :

L'aluminium, un produit dangereux pour la santé présent en thérapeutique et en cosmétique : mythe ou réalité ?

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Edwige BATISSE

née le 13 octobre 1989, à Haguenau

Membres du jury

Président : **Pr. Bertrand RIHN, Professeur en biochimie, biologie moléculaire**,

Juges : Dr. Olivier JOUBERT, Maître de conférences en toxicologie, Directeur de thèse,

Pr. Jean-Claude BLOCK, Professeur en santé publique,

Mr. Benoît BEAUDOUIN, Pharmacien d'officine.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie **Présentation**

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI ¤	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND ¤	*87*	*Environnement et Santé*
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités* :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie vivement les quatre membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Le Docteur Olivier JOUBERT m'a fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse. Il a mis à profit ses connaissances en toxicologie pour me conseiller et m'aider à mener à bien ce travail. Je lui suis reconnaissante du temps qu'il m'a consacré.

Le Professeur Bertrand RIHN nous faisait apprécier ses cours en première année grâce à ses petites anecdotes. Il a accepté de présider mon jury de thèse, pour cela je le remercie.

Le Professeur Jean-Claude BLOCK, sans le savoir, m'a inspiré le sujet de ma thèse lors d'un de ses cours et je lui en suis reconnaissante.

Le Docteur Benoît BEAUDOUIN m'a accueillie dans son officine, fait partager ses connaissances et son expérience lors de mes premiers stages et m'a fait confiance tout au long de mes études. Il m'a fait le plaisir d'accepter de participer au jury.

Je remercie également Madame Annie SARFATI et Madame Isabelle MARCONATO qui ont complété ma formation lors du stage qui a conclu mes études, ainsi que pour leur soutien en période de recherche d'emploi. J'en profite pour remercier aussi Séverine qui a rendu ce stage encore plus plaisant.

Je tiens à remercier Monsieur CALLANQUIN qui m'a permis d'avoir un aperçu du métier de pharmacien en m'accueillant une journée dans son officine, alors que je n'étais qu'au lycée et que je ne savais pas encore vers quelle profession m'orienter.

Pour leurs encouragements et leur soutien tout au long de mes études en pharmacie, je remercie les membres de ma famille. Merci à tous d'avoir supporté mon stress et ma mauvaise humeur sans vous laisser contaminer.

Mes parents qui par leur métier m'ont donné envie de travailler dans le domaine de la santé. Ils ont cru en moi et m'ont permis de mener à bien mes études. Ils ont aussi toujours su répondre à mes questions lorsque mes cours me posaient problème. Pour cela, je les remercie.

Ensuite, je remercie Jean-Michel qui s'est toujours montré très disponible lorsque je faisais appel à lui. Je remercie aussi mes sœurs, Maëlle et Anne-Lise, ainsi que Luc, Guillaume et Yann qui ont su me détendre lors des pauses que je m'accordais au milieu des révisions. Pour cela, je suis également reconnaissante à Marie qui acceptait d'interrompre son travail pour me changer les idées.

Je remercie mes amis qui tôt ou tard ont partagé ma vie étudiante et ont su m’entourer dans les bons et les mauvais moments. Particulièrement Inès, Marianne et Julie avec qui j’ai partagé les bancs de la faculté dès la première année et Elise qui malheureusement n’a pas pu continuer l’aventure avec nous.

Je tiens à remercier également mes amis du lycée qui, comme moi, sont passés par des périodes d’examens et de concours dans leurs études respectives et ont su m’empêcher de baisser les bras par leurs encouragements. En particulier, Audrey qui n’a pas cessé de me répéter de ne pas utiliser de déodorant contenant de l’aluminium lorsque nous étions au lycée.

Il est difficile de remercier tout le monde, car de nombreuses personnes m’ont accompagnée tout au long de ma vie pour me mener là où j’en suis aujourd’hui. Que les personnes que j’aurais oublié de citer veuillent bien m’excuser.

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations et Acronymes 5

Table des figures 8

Table des tableaux 8

Introduction 9

PARTIE I : Présence de l'aluminium en Thérapeutique 12

Chapitre 1 : Aluminium et Vaccins 13

I. L'aluminium, un adjuvant utilisé dans les vaccins 13

1. Principe de la vaccination 13

2. Rôle des adjuvants 14

3. Utilisation des adjuvants aluminiques 14

4. Vaccins contenant de l'aluminium 15

5. Quantité d'aluminium dans les vaccins 15

II. Les effets de l'aluminium présent dans les vaccins 17

1. Cinétique de l'aluminium suite à la vaccination 17

2. Effets indésirables dus à l'aluminium présent dans les vaccins 18

a. Maladies auto-immunes 19

b. Nodules cutanés post-vaccinaux 22

c. Myofasciite à macrophages 25

d. Autisme 28

3. Alternatives diminuant les effets de l'aluminium vaccinal 29

a. Les autres adjuvants vaccinaux pouvant être utilisés 29

b. Les différents modes d'administration des vaccins : aiguilles et voies 30

III. Conclusion 30

Chapitre 2 : Aluminium et Dialyse 32

I. La dialyse et les sels d'aluminium 32

1. Dialyse et Insuffisance rénale chronique 32

2. Sources d'aluminium dans le dialysat 33

II. Les effets de l'aluminium présent dans le dialysat 33
1. Cinétique de l'aluminium introduit par dialyse.....33
2. Effets indésirables liés à l'aluminium présent dans le liquide de dialyse 35
a. Encéphalopathie des dialysés.....35
b. Anémie 37
c. Ostéodystrophie rénale.....41
3. Alternatives pour limiter l'exposition à l'aluminium et ses effets.....47
a. Transplantation précoce 47
b. Eviction de toutes autres sources d'aluminium 47
c. Chélateurs de l'aluminium.....47
d. Purification de l'eau 47
e. Absence d'aluminium dans les matériaux en contact avec le dialysat.....50
III. Conclusion 50
Chapitre 3 : Aluminium et Médicaments oraux 52
I. Les médicaments oraux contenant des sels d'aluminium et les doses quotidiennes d'aluminium ingérées lors de leur utilisation.....52
1. Anti-acides et pansements gastro-intestinaux 52
2. Anti-ulcéreux 54
3. Hypophosphatémiants.....54
4. Aspirine tamponnée 54
5. Pansements digestifs anti-diarrhéiques.....54
II. Les effets de l'aluminium présent dans les médicaments administrés par voie orale .55
1. Cinétique de l'aluminium par voie orale.....55
2. Effets indésirables liés à l'aluminium présent dans les médicaments oraux 58
a. Maladie d'Alzheimer 58
b. Encéphalopathie.....63
c. Ostéomalacie.....63
3. Alternatives 65
III. Conclusion 65

PARTIE II : Présence de l'aluminium en Cosmétique 66
Chapitre 1 : Aluminium et Anti-transpirants.....67
I. Les sels d'aluminium, des anti-transpirants efficaces.....67
1. Physiologie de la sudation.....67
2. Hyperhidrose, bromhidrose et rôle des anti-transpirants 68
3. Composition des anti-transpirants et différents sels d'aluminium utilisés 70
4. Quantité d'aluminium autorisée dans les anti-transpirants.....71
II. Les effets de l'aluminium présent dans les anti-transpirants 71
1. Cinétique de l'aluminium par voie cutanée 71
2. Effets indésirables liés à l'aluminium présent dans les anti-transpirants 73
a. Irritations.....73
b. Eczéma de contact 73
c. Cancer du sein 74
d. Maladie kystique du sein.....80
3. Alternatives aux anti-transpirants pour diminuer la sudation et les odeurs corporelles.....80
a. Règles hygiéno-diététiques.....80
b. Déodorants.....81
c. Pierre d'alun 81
d. Ionophorèse.....82
e. Sympathectomie trans-thoracique 83
f. Toxine botulique 83
g. Médicaments 84
h. Phytothérapie et aromathérapie.....84
III. Conclusion 84
Chapitre 2 : Aluminium et Autres produits cosmétiques.....86
I. L'aluminium, un composant largement utilisé en cosmétique.....86
1. Rôle de l'aluminium en tant que principe actif ou excipient et cosmétiques en contenant 86
2. Différents sels d'aluminium utilisés.....86

3. Quantités d'aluminium autorisées dans les produits cosmétiques 88
II. Les effets de l'aluminium présent dans les cosmétiques.....88
1. Cinétique de l'aluminium suite à l'application de cosmétiques.....88
2. Effets indésirables liés à l'aluminium des cosmétiques.....89
a. Eczéma de contact et irritations 89
b. Cancer du sein 90
III. Conclusion 90
Conclusion 91
Glossaire.....93
Références.....95

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

^{26}Al	Isotope radioactif de l'aluminium
Aβ	Protéine Bêta-amyloïde
ADN	Acide Désoxyribo-Nucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Al	Aluminium
Al^{3+}	Ion aluminium
ALAD	Acide delta-Amino-Lévulinique Déshydratase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
BAAR	Bacilles Acido-Alcoolo Résistants
BCG	Bacille de Calmette et Guérin (vaccin anti-tuberculeux)
BRCA1 et BRCA2	Gènes de susceptibilité au cancer du sein (*Breast Cancer* 1 et 2)
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CAT	Chloramphénicol-Acétyl-Transférase
Clcr	Clairance à la créatinine
coll.	Collaborateurs
CosIng	Base de données européenne relative aux ingrédients et substances cosmétiques (*Cosmetic Ingredients database*)
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DFO	Déféroxamine
DGCCRF	Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes
Dtpolio	Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite (vaccin)
EPO	Erythropoïétine
ER α et ER β	Récepteurs aux Œstrogènes
ERE	Elément de Réponse aux Estrogènes
FDA	*Food and Drug Administration* (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
GERMMAD	Groupe d'Etude et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires
GF-AAS	Spectrométrie d'absorption atomique sans flamme
H^+	Proton

Hb	Hémoglobine
HLA	*Human Leucocytes Antigen*
ICP-AES	Spectrométrie d'émission atomique par couplage inductif
ICP-MS	Spectrométrie de masse par couplage inductif
ID	Intradermique
IM	Intramusculaire
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IV	Intravasculaire
K^+	Ion potassium
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MA	Maladie d'Alzheimer
MFM	Myofasciite à Macrophages
Na/K ATPase	Pompe sodium-potassium (protéine)
Na^+	Ion sodium
NC	Non communiqué
NFT	Enchevêtrement neurofibrillaire
NOAEL	*No Observed Adverse Effect Level*
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	*Periodic Acid Schiff* (coloration utilisée en microbiologie)
pH	Potentiel hydrogène
PMIC	*Podesta-Marty International Consultants* (centre de recherches en dermocosmétique)
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
ROR	Rougeole-Oreillons-Rubéole (vaccin)
SAA-ET	Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique
SC	Sous-cutanée
SEP	Sclérose En Plaques
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SNC	Système Nerveux Central
T2, T3, T4, T5	Ganglions sympathiques thoraciques
VGM	Volume Globulaire Moyen
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus de l’Immunodéficience Humaine
VS	Vitesse de Sédimentation

Unités utilisés :

%	Pourcent
µg/kg	Microgramme par kilogramme
µg/kg/j	Microgramme par kilogramme et par jour
µg/L	Microgramme par litre
µmol	Micromole
µmol/L	Micromole par litre
g	Gramme
g/dL	Gramme par décilitre
kg	Kilogramme
kW/h	Kilowatt par heure
M (mol/L)	Mole par litre
mg	Milligramme
mg/j	Milligramme par jour
mL/min/1,73m²	Millilitre par minute par surface corporelle

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Particule allongée dans une nécrose. 22
Figure 2 : Aluminium présent dans les macrophages 23
Figure 3 : Biopsie musculaire d'une myofasciite à macrophages 25
Figure 4 : Effet du pH sur le pourcentage d'aluminium ionisé 34
Figure 5 : Evolution de différents paramètres sanguins lors de la dialyse 39
Figure 6 : Sections d'os trabéculaires de rats 42
Figure 7 : Sections osseuses d'un patient observées selon différentes techniques 44
Figure 8 : Aspect microscopique de biopsies osseuses de chiot 45
Figure 9 : Circuit de traitement de l'eau potable avant son utilisation en dialyse 48
Figure 10 : Différents dispositifs d'épuration finale de l'eau 49
Figure 11 : Localisation de l'aluminium dans les neurones 60
Figure 12 : Localisation des glandes sudoripares dans une coupe de peau 67
Figure 13 : L'obstruction des pores par un scotch n'empêche pas la libération de sueur 69
Figure 14: Intensification des motifs des pores 69
Figure 15 : Localisation des quadrants des seins 75
Figure 16 : Séance d'ionophorèse palmaire.....83
Figure 17 : Injection intradermique de toxine botulique A au niveau axillaire 83

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des vaccins disponibles en France en fonction de la nature de l'antigène vaccinal. 14
Tableau II : Sels d'aluminium et leurs quantités dans les vaccins commercialisés en France. 16
Tableau III : Pourcentages d'Al^{3+} en fonction du sel d'aluminium administré.....18
Tableau IV : Spécialités contenant de l'aluminium commercialisées en France 53
Tableau V : Principaux sels d'aluminium entrant dans la composition des médicaments.....55
Tableau VI : Différents sels d'aluminium utilisés dans les déodorants et les antisudoraux....70
Tableau VII : Les différents sels d'aluminium et leur rôle dans les produits cosmétiques.....87
Tableau VIII : Composés d'aluminium utilisés dans les produits cosmétiques 88
Tableau IX : Teneurs maximales autorisées dans chaque catégorie de produits.....88

INTRODUCTION

L'aluminium est symbolisé par les lettres « Al » dans le tableau périodique des éléments. Il s'agit d'un métal gris argenté, brillant dont le numéro d'enregistrement auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS) est le 7429-90-5. L'aluminium est l'un des métaux les plus abondants sur Terre. Il représente 8% de l'écorce terrestre. Il est présent dans la nature principalement associé à la silice, mais également sous forme d'oxyde. L'extraction à but commercial de ce métal est réalisée à partir d'un minerai rouge : la bauxite. Celle-ci est constituée de 40 à 60% d'alumine qui est un intermédiaire dans la production d'aluminium. D'abord, la bauxite est traitée par une solution de soude caustique en autoclave à température et pression élevées. L'hydrate obtenu est ensuite cristallisé puis calciné pour obtenir l'alumine. Enfin, l'alumine subit une électrolyse pour conduire à l'aluminium. Suivant son utilisation, l'aluminium pourra être fondu et moulé sous forme de lingots, de blocs, de feuilles, de plaques ou de fils. La production d'aluminium n'est pas très rentable. Quatre tonnes de bauxite permettent l'obtention de deux tonnes d'alumine et d'une tonne d'aluminium seulement. De plus, elle nécessite une importante quantité d'énergie électrique : 13000kW/h par tonne d'aluminium produite. Cette technique de fabrication est la seule encore utilisée. Cependant, grâce à sa capacité à être refondu, un tiers de l'aluminium produit dans le monde l'est par recyclage de l'aluminium existant.[1, 2, 3, 4]

Sous cette forme métallique, il est utilisé pur ou sous forme d'alliages (magnalium, bronze d'aluminium, …) utilisés dans la construction, l'industrie des transports (automobiles, avions, trains…), les ustensiles de cuisine, les contenants et emballages, les panneaux de signalisation, les clôtures, etc. Il est également utilisé sous forme de feuille pour la conservation des aliments, et sous forme de poudre dans certaines peintures, dans la composition des feux d'artifice et en pyrotechnie. En effet, ses propriétés physico-chimiques rendent son utilisation intéressante : il est à la fois léger, malléable, inaltérable par l'eau et l'air, conducteur de chaleur et d'électricité.[1, 2, 3, 4, 5, 6]

Il en existe plusieurs dérivés dont les propriétés sont tout aussi utiles et conduisent à leur utilisation dans de nombreux secteurs d'activités. Nous nous intéresserons aux principaux dérivés aluminiques utilisés dans les deux domaines qui concernent le plus les pharmaciens : la thérapeutique et la cosmétique. Certains sont présents naturellement dans les minéraux. L'oxyde d'aluminium ou alumine (Al_2O_3 , n°CAS : 1344-28-1) est retrouvé dans la bauxite, la boéhmite, la gibbsite, le diaspore… Cette poudre cristalline blanche constitue, comme nous l'avons vu précédemment, une étape dans la production de l'aluminium métal. Le phosphate d'aluminium ($AlPO_4$, n°CAS : 7784-30-7) se présente également sous forme

d'une poudre blanche, mais il est présent dans l'angélite, la lucinite... L'hydroxyde d'aluminium ($Al(OH)_3$, n°CAS : 21645-51-2) se présente sous forme de solide cristallisé ou d'une poudre amorphe. Il est obtenu directement à partir de la bauxite par dissolution du minerai dans une solution d'hydroxyde de sodium. L'hydroxyde d'aluminium ainsi obtenu est ensuite précipité par autoprécipitation ou par neutralisation de l'aluminate de sodium formé avec du dioxyde de carbone. Le sulfate d'aluminium ($Al_2(SO_4)_3$, n°CAS : 10043-01-3) se présente sous forme de solide cristallisé, de poudre, ou encore de granules blancs. Il est obtenu par réaction d'acide sulfurique avec soit de l'hydroxyde d'aluminium, soit de la bauxite, soit du kaolin. Puis le produit obtenu est évaporé et cristallisé. L'alun de potassium ($K\ Al(SO_4)_2$, n°CAS : 10043-67-1) est un sulfate d'aluminium et de potassium. C'est un solide cristallisé incolore, inodore, transparent, dur, obtenu par réaction de la bauxite avec de l'acide sulfurique, puis avec du sulfate de potassium. L'hydroxychlorure d'aluminium ou chlorhydrate d'aluminium ($Al_2Cl(OH)_5$, n°CAS : 1327-41-9) est un solide cristallisé obtenu par électrolyse de solutions de sels d'aluminium chlorés. Le nitrate d'aluminium ($Al(NO_3)_3$, n°CAS : 13473-90-0) est un solide cristallisé blanc à déliquescence rapide en milieu humide obtenu par dissolution de l'aluminium ou de l'hydroxyde d'aluminium dans de l'acide nitrique dilué, puis par cristallisation. Le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$, n°CAS : 7446-70-0) est un solide cristallisé blanc, gris ou jaune-verdâtre obtenu à une température comprise entre 670 et 850°C, lors d'une réaction de l'acide chlorhydrique avec de l'aluminium fondu. Le sucralfate ($C_{12}H_{54}Al_{16}O_{75}S_8$, n°CAS : 54182-58-0) est un sulfate d'aluminium et de sucrose se présentant sous forme d'une poudre blanche amorphe. Le kaolin ($H_2Al_2Si_2O_8.H_2O$, n°CAS : 1332-58-7) est un silicate d'aluminium hydraté. C'est une poudre blanche ou blanc-jaunâtre, qui devient onctueuse avec l'humidité. Elle est obtenue par entrainement du sable dans un courant d'eau.[1, 4, 7]

Le dosage de l'aluminium dans les prélèvements biologiques est rendu délicat par son omniprésence et les risques de contamination qui en découlent lors de son prélèvement, de sa conservation et de son analyse. En effet, l'aluminium est présent à la fois dans l'air ambiant, les réactifs et les ustensiles. L'emploi de bouchons ou de tubes en matière plastique, en quartz ou en téflon, la décontamination du matériel par de l'acide nitrique et le travail en salle blanche permettent de limiter la contamination. L'aluminium total est dosé en routine par les techniques suivantes. La spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme (GF-AAS), appelée également spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) utilise un four à graphite pour les étapes de déshydratation, de minéralisation, d'atomisation pour porter l'aluminium à l'état de vapeurs atomiques et de pyrolyse pour décontaminer le four en fin de dosage. La spectrométrie d'émission atomique par plasma à couplage inductif (ICP-AES) repose sur l'excitation et l'ionisation de l'aluminium par le

plasma d'argon (gaz partiellement ionisé), puis la mesure de l'intensité des raies lumineuses émises par les atomes excités ainsi obtenus qui émettent une radiation en revenant à leur état fondamental. La spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS) repose sur l'excitation de l'aluminium par un plasma, puis la séparation des composés obtenus selon leur masse avec un spectromètre de masse. Cette technique permet parfois de séparer les différents isotopes. Elle est d'une grande sensibilité, mais elle est très coûteuse, ce qui limite son utilisation en routine. L'aluminium présente un isotope radioactif de longue demi-vie, l'^{26}Al, qui peut être utilisé pour les dosages et le suivi dans l'organisme de l'aluminium administré.[2, 4, 5, 6, 8]

L'aluminium n'est pas présent de manière naturelle chez l'Homme et ne participe à aucune fonction essentielle connue. Il est donc susceptible de conduire à une intoxication en cas d'exposition. Des chélateurs de l'aluminium ont été identifiés et peuvent être utilisés dans ce cas. Un chélateur est un composé formant un complexe avec le métal en se liant à celui-ci par au moins deux liaisons. Le complexe ainsi formé est soluble, stable, non toxique et sera facilement éliminé par les reins. Ceci réduit l'accumulation du métal dans l'organisme et par conséquent sa toxicité. Tous les chélateurs d'aluminium connus sont également des chélateurs du fer, car ces deux métaux présentent des ressemblances structurales. Les deux chélateurs de l'aluminium les plus utilisés sont la déféroxamine et la défériprone.[8, 9]

Depuis plusieurs années, les effets de l'aluminium sur la santé ont été au centre des préoccupations de la population, des professionnels de santé, des scientifiques et des autorités. Les médias se sont emparés de ce sujet à travers des reportages télévisés et des articles de presse, semant le doute dans la tête des consommateurs. Les effets indésirables de l'aluminium ont alors fait l'objet de nombreuses études scientifiques. Et les autorités ont été amenées à réévaluer le rapport bénéfices-risques de l'utilisation de ce métal et de ses dérivés.

Ainsi, nous étudierons les effets de l'aluminium sur la santé lorsqu'il est présent en thérapeutique (dans la plupart des vaccins, le liquide de dialyse et certains médicaments administrés par voie orale) et en cosmétique (dans les anti-transpirants et les autres produits cosmétiques). Pour chaque partie, nous commencerons par expliquer le rôle de l'aluminium dans le produit et sa cinétique par la voie d'administration concernée. Ensuite, nous réaliserons une revue de la littérature concernant ses effets indésirables. Enfin, nous exposerons les alternatives qu'il est possible de mettre en place pour limiter son utilisation ou ses effets adverses.

PARTIE I : PRÉSENCE DE L'ALUMINIUM EN THÉRAPEUTIQUE

La thérapeutique consiste à prévenir ou guérir les maladies, et à en limiter les symptômes. Pour cela, les médicaments et d'autres moyens thérapeutiques sont utilisés. C'est alors que la profession de pharmacien intervient. Nous allons donc étudier la présence d'aluminium dans les médicaments oraux, les vaccins et le liquide de dialyse. Les deux premiers représentent une grande partie des ventes en officine. Le liquide de dialyse quant à lui, concerne plutôt les pharmaciens hospitaliers.

Il faut rappeler, qu'aucun médicament n'est dépourvu d'effet indésirable. En effet, chaque médicament est accompagné d'une notice dans laquelle figure une liste plus ou moins conséquente d'effets indésirables. Cependant, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est nécessaire avant leur commercialisation afin de déterminer leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. Elle consiste en une série d'essais précliniques et cliniques afin de déterminer les indications, les contre-indications et les effets indésirables du médicament.[10] La commercialisation est suivie d'une surveillance continue, afin de mettre en évidence des effets indésirables plus rares ou retardés par le biais des notifications spontanées de pharmacovigilance. Les centres de pharmacovigilance regroupent les différentes déclarations d'effets indésirables et déterminent ensuite l'imputabilité, c'est-à-dire le lien entre la prise médicamenteuse et les manifestations cliniques. Les vaccins étant classés dans la catégorie des médicaments immunologiques, ils sont également soumis à l'AMM. Mais une tolérance supérieure à celle des autres médicaments est exigée pour que la stratégie vaccinale soit suivie et que les vaccins soient acceptés par la population. En effet, la plupart des vaccinations sont recommandées voire obligatoires et sont destinées à une population en bonne santé et souvent jeune (nourrissons et enfants), alors que les vaccins ont un risque immédiat d'effets indésirables et un bénéfice généralement différé.[11, 12, 13]

CHAPITRE 1 : ALUMINIUM ET VACCINS

I. L'ALUMINIUM, UN ADJUVANT UTILISÉ DANS LES VACCINS

1. *PRINCIPE DE LA VACCINATION*

La vaccination est pratiquée depuis sa découverte par Jenner à la fin du XVIIIème siècle et a permis depuis de réduire l'incidence de certaines maladies et d'en éradiquer d'autres. C'est une immunoprophylaxie spécifique qui consiste à introduire dans l'organisme, une préparation antigénique d'origine bactérienne ou virale proche de l'agent infectieux considéré. L'organisme développe alors une protection active spécifique contre cet agent, avant toute exposition naturelle. En effet, l'antigène injecté stimule les réactions immunes avec synthèse de lymphocytes T et B ce qui conduit à la production d'anticorps spécifiques à un taux capable de neutraliser l'agent infectieux sans provoquer la maladie. Il induit également la production de cellules mémoires qui permettront au système immunitaire de réagir rapidement lors d'un contact avec l'agent par voie naturelle, avant même le développement de la maladie.[12, 14, 15, 16, 17]

Il existe deux types de vaccins sur le marché : les vaccins vivants atténués et les vaccins vivants inactivés. Les vaccins vivants atténués contiennent des antigènes non pathogènes, sélectionnés par culture et administrés en petite quantité. Ce type de vaccin ne nécessite pas de vaccination de rappel car les antigènes injectés sont capables de se multiplier dans l'organisme pour produire une immunité protectrice au long cours. Cependant, les antigènes étant vivants et seulement atténués, ces vaccins peuvent induire des symptômes de la maladie qu'ils sont censés prévenir. Ce type de vaccin est utilisé contre les oreillons, la rougeole, la rubéole, la varicelle, la fièvre jaune, et la tuberculose. [tableau I]. Les vaccins vivants inactivés ou « inertes », quant à eux, introduisent dans l'organisme des microorganismes entiers inactivés et purifiés ou des fractions immunogènes des microorganismes obtenues par extraction ou génie génétique. Ceux-ci étant incapables de se multiplier chez l'Homme, des doses de rappels sont nécessaires pour maintenir l'immunité contre la maladie. Contrairement aux vaccins vivants atténués, ils sont exempts de risque infectieux. Ils sont utilisés contre la grippe, la rage, la poliomyélite, les hépatites A et B, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tiques, la dengue, etc. [tableau I]. La plupart des vaccins sont injectés par voie sous-cutanée (SC), par exemple le ROR, ou intramusculaire (IM), par exemple le DTPolio, certains par voie intradermique (ID), par exemple le BCG, mais jamais par voie intraveineuse (IV). Les vaccins peuvent également être administrés par voie orale (rotavirus), ou nasale (grippe).[11, 12, 16, 18]

Tableau I : Classification des vaccins disponibles en France en fonction de la nature de l'antigène vaccinal.[18, 19]

Vaccins	Vivants atténués	Inactivés			
		Germes entiers	Fractions antigéniques		
			Polyosides		Protéines
			Non conjugués	Conjugués	
Bactériens	Tuberculose	Coqueluche Leptospirose	Méningocoque Pneumocoque Typhoïde	Haemophilus b Méningocoque Pneumocoque	Coqueluche Diphtérie Tétanos
Viraux	Fièvre jaune Oreillons Rougeole Rubéole Varicelle	Hépatite A Poliomyélite Rage Encéphalite à tiques Encéphalite japonaise			Grippe Hépatite B Papillomavirus

2. *RÔLE DES ADJUVANTS*

Les composants entrant dans la composition des vaccins sont de deux types. Il y a les composants intentionnels, tels que l'antigène, les excipients (stabilisants, conservateurs, etc.), les adjuvants, et les composants indésirables qui sont des résidus de production persistant malgré la purification effectuée.[18]

Les adjuvants entrent dans la composition des vaccins dans le but de stimuler la production d'anticorps par l'organisme. Ces adjuvants d'immunité permettent ainsi de réduire la quantité d'antigènes par dose de vaccin, tout en maintenant une réponse vaccinale satisfaisante. De plus, pour les vaccins viraux, ils élargissent le degré de protection en cas de souche virale modifiée par mutation. Cette action est possible seulement s'ils sont injectés en même temps que l'antigène. Celui-ci est absorbé sur l'adjuvant par liaison physique ce qui permet de le maintenir à proximité du site d'injection et d'activer les cellules présentatrices d'antigènes nécessaires à la réaction immune. Les adjuvants entrent uniquement dans la composition des vaccins vivants inactivés, car les antigènes y sont incapables de se multiplier et de produire une quantité suffisante d'anticorps.[14, 16, 17, 18, 20]

3. *UTILISATION DES ADJUVANTS ALUMINIQUES*

C'est en 1926 qu'ont été découvertes les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium par Glenny et coll. Ils se sont aperçus que les titres en anatoxines diphtériques dans le sérum des animaux étaient largement augmentés lors de l'addition d'alun de potassium à l'anatoxine en comparaison au même inoculum sans alun. La vaccination était donc rendue plus efficace. Les mêmes résultats ont été mis en évidence chez l'Homme et c'est ainsi que

les sels d'aluminium sont entrés dans la composition de la plupart des vaccins, en commençant par le vaccin diphtérique, puis tétanique. Depuis cette époque, deux sels d'aluminium sont utilisés dans les vaccins : l'hydroxyde d'aluminium et le phosphate d'aluminium.[15]

Au moment de la vaccination, les sels d'aluminium sont déposés au site d'injection, ce qui permet à l'antigène vaccinal fixé dessus d'être libéré sur une période prolongée. Par leurs activités immuno-modulatrices, ils permettent la différenciation des monocytes en cellules dentritiques. Celles-ci présentent l'antigène aux lymphocytes T auxiliaires qui se différencient à leur tour en Th2 et vont induire l'activation des lymphocytes B, puis la production d'anticorps.[15, 21]

4. *VACCINS CONTENANT DE L'ALUMINIUM*

La majorité des vaccins du calendrier vaccinal français contiennent des sels d'aluminium utilisés comme adjuvants. Les vaccins contenant de l'aluminium sont inscrits dans le [tableau II].

5. *QUANTITÉ D'ALUMINIUM DANS LES VACCINS*

Il est difficile de connaitre la quantité exacte d'aluminium dans les vaccins car les valeurs varient selon les sources d'informations (notices pour consommateurs ou dossiers scientifiques) et selon les pays. De plus, elle est tantôt indiquée en masse de sel d'aluminium, tantôt en masse de métal Al^{3+} [tableau II].[14, 15]

Des expérimentations sur le devenir dans l'organisme, de l'aluminium inoculé ou ingéré ont été menées. Suite à celles-ci, la *Food and Drug Administration* (FDA) a fixé à 0,85 mg la quantité maximale autorisée d'adjuvant aluminique par dose de vaccin. La plupart des vaccins utilisés dans le calendrier vaccinal français répondent à ces exigences, même si le taux réel d'aluminium par dose varie entre 0 mg et 2,4 mg pour certaines combinaisons vaccinales (Infanrix-quinta®, Infanrix-hexa®). Mais ces combinaisons permettent à la fois de diminuer le nombre d'injections et d'inoculer une quantité d'adjuvant inférieure à celle qui serait administrée par les vaccins correspondants injectés individuellement.[15] Flarend et coll.[23] ont étudié l'influence de cette dose limite d'aluminium par vaccin chez des lapins, en leur administrant une dose de 0,85 mg d'adjuvant. Celle-ci a entrainé une augmentation de la concentration sanguine en aluminium. Par extrapolation, ils en ont déduit que, pour une même dose administrée chez l'Homme, l'augmentation plasmatique serait de 0,8% de l'aluminémie humaine normale.

Tableau II : Sels d'aluminium et leurs quantités dans les vaccins commercialisés en France.[15, 19, 22]

Sels d'aluminium	Spécialités	Indications vaccinales	Quantités d'aluminium
Hydroxyde d'aluminium	Avaxim®	Hépatite A	0,30 mg Al
	Cervarix®	Papillomavirus	0,50 mg Al^{3+}
	Encepur®	Encéphalite à tiques	0,30-0,40 mg Al^{3+}
	Engerix B10®	Hépatite B	0,25 mg Al^{3+}
	Engerix B20®	Hépatite B	0,50 mg Al^{3+}
	Havrix® enfants	Hépatite A	0,25 mg Al^{3+}
	Havrix® adultes	Hépatite A	0,50 mg Al^{3+}
	Infanrix tetra®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	0,50 mg Al^{3+}
	Infanrix quinta®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, haemophilus influenza B	0,95 mg Al
	Ixiaro®	Encéphalite japonaise	NC
	MenBvac®	Méningite à méningicoque B	NC
	Menjugate®	Méningite à méningicoque C	0,30-0,40 mg Al^{3+}
	Neisvac®	Méningite à méningicoque C	0,50 mg Al^{3+}
	Pentavac®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, haemophilus influenza B	0,30 mg Al^{3+}
	Revaxis®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite	0,35 mg d'Al hydroxyde
	Tetravac-Acellulaire®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	0,30 mg Al^{3+}
	Ticovac®	Méningo-encéphalite à tiques	NC
	Tyavax®	Hépatite A, typhoïde	0,30 mg Al
	Vaccin Genhevac B Pasteur®	Hépatite B	NC
	Vaccin Tétanique Pasteur®	Tétanos	0,60 mg Al
Phosphate d'aluminium	Meningitec®	Méningite à méningocoque du groupe C	0,125 mg Al^{3+}
	Pediacel®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, haemophilus influenza B	NC
	Prevenar®	Pneumonie à pneumocoque	0,125 mg Al
	Repevax®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	0,33 mg Al
Hydroxyde et phosphate d'aluminium	Boostrixtetra®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	0,30 mg Al^{3+} (hydroxyde) et 0,20 mg Al^{3+} (phosphate)
	Infanrix hexa®	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, haemophilus influenza B, hépatite B	0,95 mg Al^{3+} (hydroxyde) et 1,45 mg Al^{3+} (phosphate)
	Twinrix® enfants	Hépatite A, hépatite B	0,025 mg Al^{3+} (hydroxyde) + 0,2 mg Al^{3+} (phosphate)
	Twinrix® adultes	Hépatite A, hépatite B	0,050 mg Al^{3+} (hydroxyde) + 0,4 mg Al^{3+} (phosphate)
Sulfate d'hydroxyphosphate amorphe d'aluminium	Gardasil®	Papillomavirus	0,22 mg Al^{3+}
	Hbvaxpro 5®	Hépatite B	0,25 mg Al^{3+}
	Hbvaxpro 10®	Hépatite B	0,50 mg Al^{3+}

NC : Non communiqué

Flarend et coll.[23] en ont conclu que l'apport aluminique par les vaccins n'a pas une influence significative par rapport à celui des autres sources. En effet, si toutes les vaccinations sont prises en compte, y compris les rappels, une personne reçoit 15 mg d'aluminium sur sa vie entière, soit environ l'équivalent de 2 jours d'apport par voie alimentaire.[15]

Cependant, en France, comme dans les autres pays développés, les enfants reçoivent une dizaine de vaccins dans les deux premières années de leur vie. Ces injections étant relativement rapprochées, le risque d'accumulation de l'aluminium dans l'organisme est important, car il n'a pas le temps d'être éliminé suffisamment. Les nourrissons de moins de 6 mois reçoivent ainsi plus d'aluminium parentéral que le seuil de sûreté fixé par la FDA. Si les recommandations vaccinales sont suivies, l'exposition est 15 à 49 fois supérieure à ce seuil.[14, 18, 24] Dans leur étude portant sur les nouveau-nés prématurés, Bishop et coll. ont montré des effets sur le développement neurologique en cas d'exposition parentérale à l'aluminium dès 20 µg/kg de masse corporelle pendant plus de 10 jours. Aussi la FDA a-t-elle fixé un nouveau seuil pour les prématurés et les individus insuffisants rénaux en 2004. Celui-ci est situé entre 4 et 5 µg/kg/jour. Mais la FDA précise que même à des doses inférieures, les patients ne seraient pas à l'abri d'une toxicité sur le Système Nerveux Central (SNC) et la moelle osseuse. Aucune limite maximale, qui serait sans risque, n'a encore réellement été définie.[24]

II. LES EFFETS DE L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LES VACCINS

1. *CINÉTIQUE DE L'ALUMINIUM SUITE À LA VACCINATION*

En 1997, Flarend et coll.[23] ont étudié la cinétique des sels d'aluminium vaccinaux chez des lapins en leur injectant soit de l'hydroxyde d'aluminium, soit du phosphate d'aluminium par voie intramusculaire. Ensuite, ils ont dosé l'aluminium dans différents prélèvements. Ils ont ainsi montré que l'aluminium est présent dans le sang dès la première heure après l'injection des deux adjuvants, puis qu'il se maintient en plateau à un niveau bas. La distribution tissulaire est équivalente dans les différents tissus prélevés. Et seulement 17% de la dose injectée est éliminée dans les urines au bout des 28 jours d'étude. Cependant, l'absorption d'aluminium est trois fois supérieure avec le phosphate qu'avec l'hydroxyde d'aluminium, le dépôt d'aluminium est plus important avec le phosphate et l'élimination urinaire est plus lente pour l'hydroxyde que pour le phosphate d'aluminium. [tableau III]. Ceci explique pourquoi l'hydroxyde d'aluminium est l'adjuvant le plus utilisé des deux dans les vaccins du calendrier vaccinal français.

Tableau III : Pourcentages d'Al^{3+} en fonction du sel d'aluminium administré.[23]

	Pourcentage d'Al^{3+} provenant de :	
	Hydroxyde d'aluminium	**Phosphate d'aluminium**
Injecté	100	100
Passant dans le sang	17	51
Eliminé par les urines	6	22
Retenu à l'endroit d'injection	83	49
Distribué dans les organes	11	29

L'étude de la cinétique des adjuvants aluminiques chez le nourrisson par Keith et coll.[25] a montré que les pics d'aluminium causés par les vaccinations sont toujours inférieurs à la dose toxique minimale ou juste équivalente à celle-ci.

Une hypothèse a été formulée par Authier et Gherardi [26] quant à la présence de l'aluminium dans les lésions post-vaccinales tant au niveau musculaire [voir Partie I, chap. 1, II.2.c.] que lymphoïde [voir Partie I, chap. 1, II.2.b.]. L'aluminium injecté serait partiellement solubilisé dans le milieu interstitiel par les acides faibles qui y sont présents. Puis, une partie de l'aluminium migrerait vers les ganglions lymphatiques, ce qui activerait la réponse immunitaire. L'autre partie resterait accumulée au site d'injection du vaccin : soit le muscle, soit le tissu lymphoïde en fonction du type d'administration (respectivement, intramusculaire ou sous-cutané).

2. EFFETS INDÉSIRABLES DUS À L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LES VACCINS

Certains effets indésirables des vaccins sont communs à un grand nombre d'entre eux et sont dus à leurs composants, excepté l'aluminium. Dans les heures suivant l'administration, des réactions inflammatoires locales au site d'injection, avec douleur, chaleur, rougeur et œdèmes, liés à la présence d'antigènes apparaissent. Un syndrome inflammatoire général avec fièvre, malaise, céphalées, myalgies et courbatures, liés à la libération d'interleukines lors de la réaction immunitaire, peut aussi être observé. Des réactions allergiques liées à la plupart des composants du vaccin, tous plus ou moins immunogènes (latex dans les protège-aiguilles, œuf dans le milieu de culture, conservateurs, etc.) peuvent l'être également. La fréquence et la sévérité des réactions inflammatoires locales et générales sont réduites par l'utilisation d'adjuvants aluminiques. Cependant, l'aluminium serait impliqué dans des effets indésirables supplémentaires à ceux précités.[18, 27]

a. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes résultent de la rupture de la tolérance au soi de l'organisme. Cette rupture entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par les lymphocytes T et/ou B qui produisent des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes. Ces maladies sont d'origine multifactorielle (infectieuse, physicochimique, traumatique, hormonale, génétique…) et souvent d'étiologie inconnue.[28] Le rôle de la vaccination dans l'apparition de certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type I, la sclérose en plaque (SEP), le lupus et bien d'autres, a fait l'objet de nombreuses études.

En ce qui concerne le lien entre le diabète de type I et les vaccinations chez les jeunes enfants, une étude a été menée. Elle a montré une augmentation du risque de diabète de type I chez les enfants ayant été vaccinés contre l'hémophilus, la coqueluche, par le ROR ou le DTpolio. Mais rien ne prouve que l'aluminium en est l'origine. D'autant qu'il est absent des vaccins ROR.[29]

Le lien entre la SEP et le vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB) a, quant à lui, été plus souvent étudié, notamment suite à la publication d'une étude de cas de démyélinisation déclarés quelques semaines après l'injection de ce vaccin [30], mais aussi à cause de la vague de vaccinations contre le VHB à la fin des années 1990 et de la recrudescence de nombreuses maladies à cette période. Cependant aucun lien statistique significatif n'a été montré dans les études de cette époque.[31] Seuls Hernan et coll.[32] en a montré un dans leur étude. Ils ont observé que parmi les cas de SEP, le pourcentage de patients ayant été vaccinés contre le VHB était plus important que celui des témoins. Mais ce lien a été considéré comme non significatif par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) compte tenu des biais possibles.[31] L'audition publique de novembre 2004 [33], concernant le lien entre la SEP et le vaccin VHB a conclu à un bénéfice supérieur au risque dans le cas des vaccinations chez les adultes à risque et elle n'a pas remis en cause ce rapport bénéfice-risque chez les nourrissons, enfants et adolescents. Comme pour le lien entre vaccin et diabète, le rôle de l'aluminium n'est toutefois pas démontré dans l'apparition d'une SEP.

Les cas de lupus suite à une vaccination VHB publiés ou rapportés en pharmacovigilance sont peu nombreux. Certains auteurs supposent que le vaccin induirait le lupus par le biais des antigènes HBs. Cet antigène a été retrouvé dans le sérum d'une partie des patients atteints de lupus dans l'étude de Alorcon-Segovia et coll.[34], alors qu'il était absent chez les témoins diabétiques ou sains. Parfois, la présence d'antigène devenait négative ou oscillait entre positivité et négativité sans raison apparente entre les différents échantillons prélevés chez un même patient. Mais des études plus récentes, utilisant des méthodes de détection plus performantes, ont montré que l'infection par le VHB n'aggrave pas le lupus, et qu'elle

est même liée à une présence plus faible de signes cliniques. Cependant, les cas publiés de lupus après vaccination contre l'hépatite B montrent un délai moyen d'apparition de 14 jours.[35] Aucun lien n'a été prouvé entre le vaccin VHB et le lupus, donc aucun non plus entre cette maladie et l'aluminium.

Parmi les épisodes infectieux viraux ou bactériens siégeant dans les voies respiratoires ou digestives, la grippe est considérée comme l'un des facteurs de risque du Syndrome de Guillain-Barré (SGB). Ainsi, l'impact de la vaccination grippale dans l'apparition de la maladie a été évoqué pour la première fois lors d'une grande campagne de vaccination aux Etats-Unis. Le risque d'association a alors été estimé à 1 cas pour 100 000 vaccinés. Cependant, le vaccin utilisé à cette période ne contenait pas d'adjuvant, ce qui innocente l'aluminium. Le vaccin grippal étant modifié chaque année pour s'adapter au virus, l'équipe de Geier et coll.[36] a étudié l'influence du vaccin sur l'apparition du SGB sur plusieurs années consécutives. Ces chercheurs n'ont montré aucune différence significative d'une année à l'autre. Par contre, en comparant des vaccins grippaux de plusieurs fabricants, ils ont observé une différence de risque en fonction du vaccin utilisé. En comparant deux groupes de patients atteints, dont l'un avait été vacciné contre la grippe et l'autre contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, ils ont montré une incidence de la maladie plus importante chez les patients ayant subi une vaccination antigrippale. L'étude de Souayah et coll.[37] a porté sur l'impact de toutes les vaccinations, et pas seulement celle contre la grippe. Le vaccin contre la grippe s'est avéré le premier responsable du SGB. Le vaccin contre l'hépatite B est arrivé en deuxième position, suivi du DTpolio, puis du vaccin anti-pneumococcique polyvalent et du ROR. Ce dernier est pourtant souvent incriminé lors d'une association à un autre vaccin. Ceci suggère donc que le vaccin antigrippal n'est pas le seul vaccin responsable du SGB et que l'aluminium n'en est pas non plus la cause.

Comme cela a été dit précédemment, les maladies auto-immunes sont multifactorielles. Elles peuvent être d'origine infectieuse. Ainsi, il est logique de penser qu'un vaccin peut être à l'origine d'une maladie auto-immune, d'autant que les études citées précédemment vont plus ou moins dans ce sens. De nombreux mécanismes ont été supposés pour qu'une infection rompe la tolérance au soi de l'organisme et conduise ainsi à une maladie auto-immune. Tout d'abord, le mimétisme moléculaire selon lequel il y aurait une réaction croisée entre un antigène infectieux et un auto-antigène. Lors d'une infection, le tissu atteint libèrerait des auto-antigènes séquestrés de façon considérable, ceux-ci seraient ensuite présentés à des lymphocytes B ou T n'ayant jamais rencontré leurs auto-antigènes. Les super-antigènes exprimés par les agents infectieux pourraient également être impliqués en activant les lymphocytes T de manière non spécifique. En plus de ces mécanismes, il a été suggéré que

la vaccination pourrait intervenir par diminution de l'exposition naturelle aux infections et par modification de l'équilibre de la flore commensale.[38, 39, 40]

Cependant, il devient alors évident que la susceptibilité génétique intervient également dans le phénomène, puisque le taux de maladies auto-immunes est moindre par rapport au taux de vaccinations. De plus, elle est suspectée comme étant l'une des origines multifactorielles de ces maladies comme le suggèrent les maladies auto-immunes familiales.[38] Il existe aussi des mécanismes permettant d'éviter l'évolution de chaque infection vers la maladie auto-immune : contrôle de l'émergence des clones auto-réactifs par des cellules régulatrices, mécanismes homéostatiques limitant l'expansion incontrôlée des lymphocytes T auto-réactifs, élimination naturelle des cellules T présentant des récepteurs de haute affinité pour des antigènes autologues. Ceci explique aussi cette différence de taux.[40]

Des expérimentations sur modèles animaux ont permis de découvrir le rôle des adjuvants vaccinaux dans les réactions auto-immunes et de supposer qu'ils pourraient être impliqués également chez l'Homme. La vaccination d'animaux nouveau-nés prédisposés au diabète a montré une augmentation de l'incidence de la maladie. Chez de jeunes chiens, la vaccination a conduit à la production de plusieurs auto-anticorps différents dont certains sont associés au lupus. Les scientifiques ayant analysé ces études ont suggéré que ces adjuvants avaient peut être un rôle lors d'une co-exposition avec un agent infectieux ou d'autres adjuvants, comme c'est le cas lors d'une vaccination.[41] De plus, les adjuvants tels que l'aluminium pourraient exprimer des molécules anti-apoptotiques, lors d'une persistance longue dans les cellules présentatrices d'antigène, ce qui favoriserait l'induction d'une auto-immunité. Le stress oxydant et la peroxydation lipidique induits par l'aluminium pourraient aussi être impliqués dans le développement d'une auto-immunité.[26]

A ce jour, le rôle de la vaccination dans l'apparition des maladies auto-immunes n'est pas certain en raison d'une faible quantité d'études et de l'absence de lien causal démontré. Le rôle de l'aluminium en tant qu'adjuvant l'est encore moins, bien qu'il ait souvent été incriminé puisqu'il est présent dans tous les vaccins contre l'hépatite B et de nombreux autres vaccins, et malgré des études expérimentales qui ont conduit à penser qu'il était responsable de certaines maladies auto-immunes chez l'Homme.

b. Nodules cutanés post-vaccinaux

Les manifestations cutanées (toxidermies) sont les effets indésirables des médicaments faisant le plus l'objet de déclarations aux centres de pharmacovigilance. Certaines toxidermies peuvent être exclusivement d'origine médicamenteuse et d'autres peuvent avoir des causes diverses.[42]

De nombreuses masses palpables ont été rapportées après des vaccinations. Certains de ces nodules post-vaccinaux surviennent dans un délai court et sont spontanément résolutifs en quelques semaines. D'autres apparaissent tardivement et persistent plus longtemps. L'étude de ces derniers a révélé deux types de granulomes et la présence d'aluminium au site d'injection. Chong et coll. ont décrit quatre formes différentes de nodules post-vaccinaux présentant toutes des macrophages à granulations cytoplasmiques basophiles qui constituent un élément clé du diagnostic.[43]

Bordet et coll.[44] ont étudié trois nodules survenus moins d'un mois après l'injection du Tétracoq®, chez des jeunes enfants. Ils étaient localisés au niveau de la fesse, de la cuisse ou du dos, qui sont potentiellement des sites d'injection du vaccin. L'examen histologique des nodules a mis en évidence une réaction inflammatoire granulomateuse avec présence de particules allongées dans des zones de nécrose. Pour identifier ces particules, ils ont utilisé de nombreuses colorations qui se sont toutes avérées négatives et ont ainsi démontré l'absence de micro-organismes (bactéries dont les Bacilles Acido-Alcoolo Résistants (BAAR) et champignons). La méthode du solochrome cyanine qu'ils ont testée ensuite les a coloré en mauve et a mis en évidence des particules d'aluminium dans ces granulomes nécrosants post-vaccinaux. [figure 1]

Figure 1 : Particule allongée dans une nécrose.[44]

Croce et coll.[43], quant à eux, ont étudié le cas d'un pseudo-lymphome chez une femme qui présentait un nodule sous-cutané sur la face externe de la cuisse depuis plus d'un an. Elle

avait été vaccinée successivement contre l'hépatite B (Genhevac B ® Pasteur) et contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (Revaxis®). Ces deux vaccins contiennent un adjuvant aluminique. L'examen anatomopathologique du nodule a mis en évidence un tissu majoritairement lymphoïde, avec des amas de macrophages interfolliculaires à cytoplasme basophile granuleux. La coloration de Morin (méthode permettant de révéler de nombreux métaux dont l'aluminium) effectuée ensuite, était positive avec mise en évidence de granulations fluorescentes pouvant correspondre à de l'aluminium [figure 2].

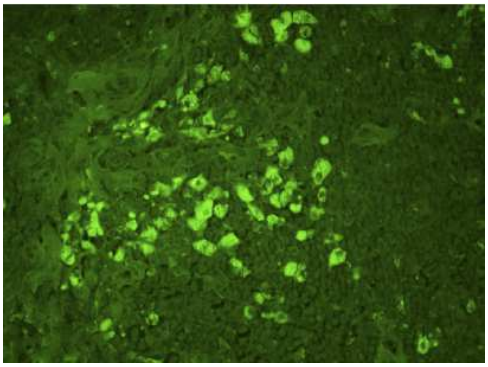

Figure 2 : Aluminium présent dans les macrophages mis en évidence par la coloration de Morin.[43]

Dix cas de granulomes post-vaccinaux apparus sur la face externe du bras des patients ont été étudiés par Lafaye et coll.[45] Des lymphocytes et des macrophages à cytoplasme basophile et floconneux y ont été observés. Ils ont utilisé des granulomes non vaccinaux comme témoins, pour lesquels la coloration de Morin était négative, alors qu'elle montrait des particules fluorescentes dans les formes post-vaccinales. Toutes les autres causes possibles de nodules avaient été éliminées dans cette étude.

Les granulomes, comme toutes les autres toxidermies, peuvent avoir des origines multiples (pénétration d'un corps étranger, d'un agent chimique, d'un médicament ou d'un germe).[43, 44] Les trois études précédentes ont mis en évidence, par des méthodes différentes, la présence d'aluminium dans des nodules hypodermiques, présents au niveau du site d'injection, apparu à plus ou moins court terme après une vaccination et les autres causes étant écartées. De plus, l'une d'entre elles à montré que l'aluminium était absent des nodules non vaccinaux. Ceci serait en faveur d'une origine vaccinale de la présence d'aluminium dans les nodules observés. Ainsi, les adjuvants aluminiques seraient la cause des granulomes post-vaccinaux.

Cependant, un cas d'érythème noueux induit par le vaccin Gardasil® a été décrit par Longueville et coll.[46] Une adolescente a présenté des lésions nodulaires érythémateuses douloureuses, au niveau des membres inférieurs, après la deuxième injection du vaccin. La régression a été rapide et totale suite à un repos et un traitement par antalgique de palier I.

Une manifestation similaire est apparue après la troisième injection. L'imputabilité d'un composant du Gardasil® est vraisemblable au vu de cette récidive et compte tenu du fait que les auteurs de ce travail ont infirmé les causes fréquentes d'érythème noueux. Ils précisent qu' « *il est difficile actuellement de savoir si cela est lié au mode de production vaccinale sur levures, à l'adjuvant, aux excipients ou aux pseudo-particules virales* ». Il reste donc à étudier l'éventuelle imputabilité de l'aluminium utilisé comme adjuvant, dans cette forme de panniculite post-vaccinale, puisque les nodules se situent aux membres inférieurs (localisation habituelle de l'érythème noueux) et non au site d'injection comme dans les cas précédents. Il a également été montré que des érythèmes noueux similaires peuvent être induits par certains vaccins, comme les vaccins anti-hépatite B, antituberculeux, ou contre la fièvre typhoïde.

D'après la littérature, ces nodules seraient d'origine soit immuno-allergique, soit toxique. Certaines études sont en faveur d'une origine immuno-allergique. Forgeron et coll.[47] ont réalisé des tests cutanés chez trois enfants ayant des nodules sous-cutanés apparus après une vaccination. Ces trois tests se sont avérés en faveur d'une hypersensibilité à l'aluminium. Mais rien ne prouve que celle-ci soit responsable des nodules. Le même type d'étude a été réalisé par Bergfors et coll.[48] L'injection d'un vaccin contenant de l'aluminium a provoqué des nodules sous-cutanés chez quelques enfants étudiés et le patch-test réalisé chez ceux-ci était positif dans la plupart des cas. Ainsi, l'hypersensibilité à l'aluminium ne peut pas être incriminée dans tous les nodules sous-cutanés. D'autres études s'orientent plutôt vers une origine toxique, avec activation non spécifique des cellules de l'inflammation. C'est le cas de l'étude de Gold et coll.[49] qui a montré que seuls 10% des enfants étudiés, présentant une réaction potentiellement allergique, ont récidivé au moment du rappel vaccinal et que cette récidive était, dans la plupart des cas, différente de la réaction à la première injection. L'absence d'anticorps spécifique dans le sérum, lors d'une réaction cutanée locale suite à l'injection d'un vaccin contenant des taux élevés d'anatoxines et/ou d'hydroxyde d'aluminium, semble également être en faveur d'une inflammation non allergique liée à des doses élevées d'aluminium ou de composants microbiens.[50] De plus, une corrélation positive et significative a été montrée, à la fois chez l'animal et chez l'Homme, entre la concentration d'aluminium *in situ* et les caractéristiques des nodules (fréquence et taille), ce qui impliquerait une réaction inflammatoire non spécifique à corps étranger.[51]

c. *Myofasciite à macrophages*

La première découverte de la myofasciite à macrophages (MFM) par le Groupe d'Etude et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) date de 1997. Le GERMMAD a observé un nouveau type de myopathie inflammatoire sur une biopsie musculaire deltoïdienne : l'image histologique, encore jamais observée jusqu'alors, était constituée d'une infiltration de cellules de la lignée macrophagique porteuses d'inclusions cristallines spiculées osmophiles dans un cytoplasme basophile, PAS positives au niveau de l'épimysium, du périmysium et de l'endomysium périfasciculaire, associé à un infiltrat lymphocytaire (quelques lymphocytes T CD8), sans présence de nécrose, de lésion myocytaire et de cellule épithélioïde ou géante. Ce sont ces caractéristiques histologiques qui ont donné son nom à cette lésion musculaire. [figure 3] [52, 53]

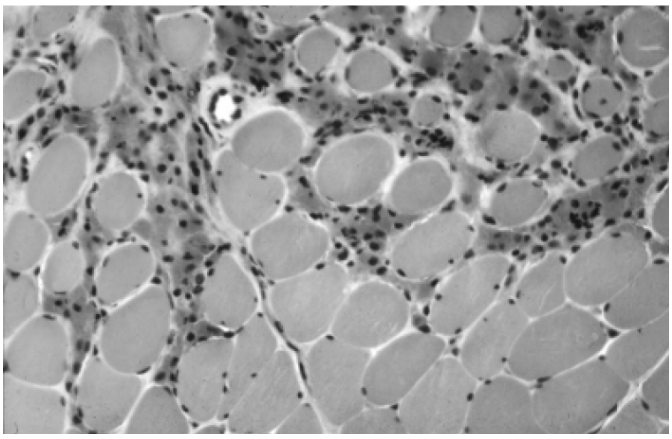

Figure 3 : Biopsie musculaire d'une myofasciite à macrophages.[52]

Gherardi et coll. ont étudié une série de patients adressés à des centres de myopathologies pour exploration d'une pathologie musculaire suspectée. Les symptômes les plus courants chez ces patients étaient par ordre de fréquence décroissante : douleurs musculaires, articulaires, asthénie, faiblesse musculaire, et fièvre. Chez tous ces patients, l'examen histologique après biopsie musculaire a retrouvé des lésions identiques à celles découvertes par le GERMMAD.[26, 53]

Les premiers soupçons étaient dirigés vers une origine infectieuse ou toxique. En ce qui concerne l'origine infectieuse, aucune infection virale ou bactérienne pouvant conduire à une histiocytose réactionnelle (surcharge macrophagique par incapacité de ceux-ci à phagocyter les micro-organismes) n'a été retrouvée chez les patients. Cependant l'hypothèse infectieuse n'est pas totalement à exclure, car elle peut être favorisée par un terrain d'immunodépression permettant l'action de micro-organismes de faible virulence. L'origine toxique, quant à elle, est impliquée dans de nombreuses myopathies. C'est pourquoi elle est plausible dans le cas de la MFM. Des études ont été réalisées, à savoir : recherche de

substances toxiques incomplètement digérées et susceptibles d'être à l'origine de la maladie sur les muscles des patients et recherche de facteurs environnementaux communs et de facteurs éventuellement favorisants par une étude épidémiologique menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) [52, 53, 54]. Cette dernière étude avait pour objectifs de décrire les cas, proposer une définition et établir des hypothèses de facteurs de risque de ce nouveau phénomène observé. Tous les cas ayant une histologie correspondant à la définition de la MFM, ont été inclus dans l'étude et interrogés. Parmi ces personnes, 87% ont été vaccinées au moins une fois par un vaccin aluminique dans les dix années précédant les symptômes.[52]

L'étude histologique entreprise par les chercheurs du GERMMAD pour connaitre la nature des inclusions, a mis en évidence des sels d'aluminium. Ils ont ainsi émis l'hypothèse que la lésion histologique de la MFM était liée à l'administration d'aluminium *via* les vaccins. Plusieurs éléments vont dans ce sens : la proportion de vaccinations par vaccin aluminique dans les cas étudiés, la mise en évidence de sels d'aluminium uniquement dans le muscle deltoïde (jamais dans les muscles des autres zones du corps), la fonction rénale et la concentration plasmatique en aluminium normales chez les personnes atteintes éliminant l'hypothèse d'un dépôt passif à partir du sang.[26, 52] De plus, l'injection IM d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium à des rats par Authier et coll. a induit des lésions similaires à celles de la MFM au niveau du site d'injection.[53] En juin 2000, suite à la découverte du GERMMAD, l'OMS a conclu à un lien de causalité très probable entre la présence des lésions caractéristiques de la MFM et les vaccins contenant des adjuvants aluminiques.[52] L'enquête épidémiologique de l'InVS a montré des résultats concordants.[52, 53] Les résultats de l'enquête cas-témoin menée en 2002 par l'AFSSAPS (devenue l'ANSM), vont également dans ce sens.[53]

Une étude *in vitro* menée par Rimaniol et coll.[21] a confirmé le rôle de l'aluminium dans la lésion histologique de la MFM. Des changements morphologiques semblables à ceux observés *in vivo*, ainsi que des modifications phénotypiques ont été observés après incubation des macrophages en présence d'hydroxyde d'aluminium.

Le lien entre les lésions histologiques et les symptômes observés (MFM en tant que syndrome clinique), ainsi que le lien entre les adjuvants aluminiques vaccinaux et les symptômes, restaient toutefois douteux.

Dans l'enquête cas-témoins menée par l'AFSSAPS en 2003 [53], les cas étudiés avaient une biopsie présentant une image caractéristique de la MFM et des symptômes proches de ceux mis en évidence par Gherardi et coll. Les témoins, quant à eux, ne montraient pas ce type de lésion malgré quelques signes cliniques. Ces symptômes ne sont pas spécifiques de la maladie étudiée et leur proportion de survenue n'est pas significativement différente entre les

deux groupes. Ainsi, le lien entre la lésion et le syndrome clinique n'est pas établi, malgré la concordance chronologique entre l'apparition des symptômes et celle de la lésion après la vaccination. Deux éléments permettraient d'infirmer cette association. Il faudrait faire des biopsies chez des patients asymptomatiques vaccinés par l'hydroxyde d'aluminium afin d'évaluer la proportion de lésion, mais l'éthique l'interdit. Ou il faudrait découvrir un groupe de patients sans ce syndrome associé mais présentant la lésion à la biopsie.[53]

Verdier et coll., n'ont observé aucune modification du comportement ou de la force musculaire durant leur étude sur des singes vaccinés par de l'aluminium, ce qui va à l'encontre d'un lien entre la clinique et l'aluminium vaccinal.[55] L'absence de lésion caractéristique dans les biopsies des muscles autres que le deltoïde et la manifestation des symptômes principalement dans les membres inférieurs sont également en contradiction avec cet éventuel lien. A moins que l'aluminium retrouvé dans les macrophages du muscle deltoïde agisse à distance ou soit capable de se déplacer. L'étude sur les lapins de Flarend et coll.[23] a montré la présence d'aluminium dans de nombreux organes après administration intramusculaire à ces animaux. Quant à eux, Redhead et coll.[56] ont injecté des vaccins contenant de l'aluminium par voie intrapéritonéale à des souris. Ils ont observé une élévation passagère du taux d'aluminium dans les tissus cérébraux. Ces chercheurs ont ainsi montré que l'aluminium vaccinal peut se déplacer après vaccination. Le cheminement de l'aluminium du site d'injection aux sites où se manifeste la symptomatologie clinique a été étudié. Après la vaccination, les macrophages absorbent les particules d'aluminium, puis deviennent des cellules à longue durée de vie. Ces cellules immunitaires chargées en aluminium migrent ensuite en direction des ganglions lymphatiques régionaux, puis vers la circulation sanguine qui leur permet d'accéder à tous les organes. C'est ainsi que l'aluminium vaccinal atteindrait des tissus éloignés du site d'injection.[57] Pour confirmer ce lien, il faudrait comparer deux populations (vaccinés-non vaccinés) en tenant compte de symptômes définissant précisément la maladie.

La faible quantité de MFM observées à ce jour, par rapport au nombre de personnes vaccinées par des vaccins aluminiques, fait penser à une susceptibilité individuelle à développer cette maladie. Plusieurs hypothèses peuvent être émises : une variabilité interindividuelle d'élimination de l'aluminium apporté en quantité excessive par la vaccination qui pourrait conduire à une accumulation anormale dans l'organisme ; ou un dysfonctionnement des macrophages incapables de dégrader l'aluminium phagocyté ; ou une réaction immunitaire plus ou moins importante selon les individus suite à la persistance de l'aluminium dans les cellules de l'immunité. Une prédisposition génétique à développer des maladies auto-immunes pourrait également être impliquée. Le gène HLA DRB1*01 de susceptibilité à des maladies auto-immunes a été retrouvé dans des cas de MFM par Guis et

coll. et d'autres équipes.[26, 41, 57] Le rôle des facteurs génétiques a aussi été étudié par Authier et coll.[26] Ils ont conclu que les facteurs génétiques impliqués dans la réponse cytotoxique lymphocytaire jouent sur la persistance de la lésion et interfèrent avec l'élimination de l'aluminium.

Cependant, une expérimentation de vaccination aluminique sur des singes conduite par Verdier et coll., a montré que la localisation de la lésion histologique est très précise. Ils en ont déduit que la faible proportion de lésion chez les personnes vaccinées pourrait être due à des biopsies trop imprécises, réalisées dans une partie du deltoïde trop éloignée du site exact de l'injection du vaccin. Cette lésion est donc peut être présente chez toutes les personnes vaccinées malgré des biopsies négatives.[55]

Le nombre de cas de MFM observés en France est plus important que dans les autres pays. Ce fait est certainement faussé pour plusieurs raisons. En France, les biopsies musculaires se font dans le deltoïde, qui est le site le plus fréquent d'injection des vaccins. Dans d'autres pays les biopsies sont effectuées dans d'autres muscles que ceux où sont effectuées les vaccinations. De plus, les injections se font principalement en intramusculaire dans notre pays, alors qu'elles sont plus fréquemment effectuées en sous-cutanée dans les pays voisins. L'accroissement du nombre de cas ces dernières décennies peut être dû à la forte campagne de vaccination contre l'hépatite B qui a eu lieu en France à la fin du XXème siècle, alors que l'adjuvant utilisé dans ces vaccins est l'aluminium. Il peut également être dû à une médiatisation importante qui a conduit à des biopsies de dépistage chez des patients fatigués, algiques ayant été vaccinés et en quête d'un diagnostic. Enfin, le GERMMAD a établi une liste conséquente de pathologies pour lesquelles une biopsie serait nécessaire, ce qui a conduit à un grand nombre de cas dépistés.[55, 58]

A ce jour, l'aluminium vaccinal est le principal responsable de l'apparition des lésions histologiques observées dans la MFM. Cependant, son implication dans l'apparition des symptômes n'a pas encore été prouvée, même si les études vont tout de même dans ce sens.

d. Autisme

Le rôle de l'aluminium utilisé comme adjuvant dans la plupart des vaccins administrés durant l'enfance a été suspecté pour expliquer l'augmentation de fréquence de l'autisme parallèlement à celle du nombre de vaccinations chez l'enfant. De plus, les pays où l'autisme est le plus présent sont ceux dans lesquels les enfants sont les plus exposés à l'aluminium des vaccins avant l'âge de 2 mois. Or, à cet âge, la barrière hémato-encéphalique est incomplète et reste perméable aux toxiques. C'est aussi à cette période qu'a lieu le

développement du cerveau et des systèmes comportementaux. Ce sont principalement ces fonctions qui sont altérées dans l'autisme. Le rôle de l'aluminium dans la pathogenèse de l'autisme peut être conforté par un niveau plus élevé de ce métal retrouvé dans les cheveux, les urines et le sang d'enfants autistes par rapport aux enfants sains.[59, 60]

La neurotoxicité de l'aluminium a été constatée dans plusieurs expérimentations. Un retard du développement neuronal chez les prématurés a été montré dans l'étude de Bishop et coll., suite à l'administration d'aluminium. L'injection d'hydroxyde d'aluminium à des doses équivalentes à celles utilisées chez l'Homme a provoqué la mort des neurones moteurs avec diminution de la fonction motrice et de la mémoire spatiale chez des jeunes souris.[60, 61]

C'est l'inflammation causée par les adjuvants aluminiques dans le cerveau qui serait en cause dans la maladie autistique, comme le laisse suggérer le fait que de nombreux médiateurs pro-inflammatoires ont été retrouvés dans le sang, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les tissus cérébraux des autistes. De plus, les injections répétées d'aluminium réalisées chez des rats provoquent des effets inflammatoires importants dans leur cerveau.[60]

La corrélation entre l'administration de vaccins contenant de l'aluminium et l'apparition de l'autisme ou de troubles autistiques semble très probable. Mais le développement de la maladie n'est pas systématique après vaccination. Une prédisposition génétique intervient également à ce niveau, comme nous l'avons vu pour les autres troubles causés par l'aluminium vaccinal. L'influence des gènes était initialement peu crédible, puisque la transmission verticale et la proportion d'autisme dans les fratries sont faibles. Mais ce raisonnement est faussé par le peu de relations amoureuses aboutissant à des enfants dans la population autiste. Des études menées sur des jumeaux monozygotes et hétérozygotes, des études familiales, ainsi que des constatations chromosomiques ont conclu à la présence de gènes de prédisposition.[62]

3. *ALTERNATIVES DIMINUANT LES EFFETS DE L'ALUMINIUM VACCINAL*

a. *Les autres adjuvants vaccinaux pouvant être utilisés*

Les sels d'aluminium sont très utilisés comme adjuvant d'immunité, mais particulièrement l'hydroxyde d'aluminium qui est le plus présent dans les vaccins du calendrier vaccinal français pour des raisons expliquées précédemment [voir Partie I, chap. 1, II.1.]. D'autres adjuvants peuvent être utilisés car les sels aluminiques ne conviennent pas à tous les antigènes. De plus, ces sels induisent des réponses anticorps et lymphocytaire Th2 efficaces, mais des réponses lymphocytaire Th1 et cytotoxique peu efficaces.[15, 63]

Nombreux sont les autres adjuvants utilisables dans les vaccins. Par exemple, le phosphate de calcium, le squalène et les liposomes en font partie. Cependant, la substitution d'un adjuvant par un autre n'est pas envisageable de façon systématique, car il faut vérifier l'efficacité vaccinale du nouveau couple antigène-adjuvant et l'innocuité du vaccin adjuvanté obtenu. Cinq à dix années seraient nécessaires pour remplacer l'aluminium de tous les vaccins par un autre adjuvant. Ces autres adjuvants sont donc plutôt destinés à élaborer de nouveaux vaccins. Ils sont notamment envisagés dans la formulation des vaccins contre des maladies pour lesquels aucun vaccin n'existe à l'heure actuelle, comme le paludisme, l'infection au VIH ou certains cancers.[15, 20]

b. Les différents modes d'administration des vaccins : aiguilles et voies.

Une analyse de publications a été réalisée pour étudier la différence d'immunogénicité et de tolérance aux vaccins en fonction de la voie d'administration et de la longueur de l'aiguille. La plupart des publications dont les auteurs se sont servis comparaient les deux voies pour un même vaccin. Cette étude a conclu qu'il vaut mieux utiliser des aiguilles adaptées à la morphologie de l'individu et préférer la voie intramusculaire pour vacciner. Ceci permet d'éviter l'accumulation locale du contenu du vaccin et donc de diminuer les effets indésirables liés à l'aluminium ou à d'autres substances, tout en maintenant une bonne efficacité.

De plus, les vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium provoquent une myofasciite à macrophages lorsqu'ils sont injectés par voie intramusculaire et des nodules post-vaccinaux après injection sous-cutanée. Ainsi, une autre voie permettrait peut être d'éviter ces effets, mais il reste à savoir si elle ne conduirait pas à d'autres troubles et si elle permettrait une efficacité équivalente de la vaccination.[64]

III. CONCLUSION

La vaccination est une réelle révolution médicale. Grâce à l'extension des pratiques vaccinales depuis les années 1950, une diminution importante de l'incidence de certaines maladies et même l'éradication de quelques-unes d'entre-elles ont été observées. Cependant, l'OMS affirme qu' « *aucun vaccin n'est rigoureusement sans danger ou totalement efficace chez toutes les personnes vaccinées* ». En effet, il n'existe aucun modèle animal validé pour tester l'innocuité des vaccins, et les études cliniques menées avant la mise sur le marché sont trop peu nombreuses pour détecter des effets rares.

Ces dernières années sont nées des craintes et des questions à propos de l'utilité des vaccins et de l'innocuité de leurs composants. Les médias ont imputé de nombreux

problèmes de santé aux vaccins et particulièrement à l'aluminium vaccinal. Celui-ci est pourtant utilisé dans les vaccins depuis près de 90 ans, sans mise en évidence de problèmes jusqu'alors. De nombreuses études ont été menées afin de distinguer le vrai du faux.

En ce qui concerne les maladies auto-immunes étudiées (diabète de type I, sclérose en plaque, lupus, syndrome de Guillain Barré), il est peu probable que l'aluminium vaccinal soit impliqué, d'autant que les vaccins ne le sont pas eux-mêmes. Cependant, il est possible que l'aluminium soit tout de même capable d'induire une auto-immunité par persistance dans les cellules immunitaires de l'organisme. L'aluminium a été retrouvé dans les nodules post-vaccinaux, ce qui est en faveur d'un rôle fort probable dans l'apparition de ce trouble cutané. Il a également été retrouvé dans les lésions histologiques de la myofasciite à macrophages, ce qui l'implique également dans celle-ci. Mais l'incertitude du lien entre l'aluminium et la clinique de la MFM persiste. Quant à l'autisme, son action neurotoxique avérée et sa présence dans des prélèvements effectués chez des patients autistes rendent le lien probable.

Ces nombreuses polémiques autour des vaccins ont semé le doute dans l'esprit de la population. Depuis quelques années, une diminution des vaccinations a été observée. Il est donc nécessaire que les professionnels de santé insistent sur l'importance de la vaccination et sur ses bénéfices, aussi imperceptibles soient-ils, par rapport aux risques éventuels. D'autant que la quasi-totalité des vaccins du calendrier vaccinal français du nourrisson et de l'enfant, à l'exception des vaccins ROR, contiennent de l'aluminium sans lequel ils ne seraient pas suffisamment efficaces.

CHAPITRE 2 : ALUMINIUM ET DIALYSE

I. LA DIALYSE ET LES SELS D'ALUMINIUM

1. *DIALYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE*

L'insuffisance rénale chronique est une réduction plus ou moins importante et irréversible de la fonction d'épuration des reins. La clairance à la créatinine (Clcr) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) permettent de quantifier ce déficit et de classifier l'insuffisance rénale en cinq niveaux. L'insuffisance rénale chronique est définie par un DFG < 60 mL/min/1,73m². Le stade terminal (stade 5) est atteint quand le DFG est strictement inférieur à 15 mL/min/1,73m². Ce dernier stade avant le décès apparaît vers 60 ans chez la plupart des insuffisants rénaux. Cependant, la dialyse et la transplantation rénale permettent d'augmenter leur durée de vie de plus de 20 ans en général, en évitant les complications graves.[65, 66]

La dialyse consiste à réaliser des échanges entre le sang et le dialysat à travers une membrane semi-perméable. Les petites molécules diffusent passivement et dans les deux sens à travers la membrane selon un gradient de concentration. Chacune d'elles se déplace du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Le transfert d'eau, quant à lui suit le gradient de pression ou le gradient osmotique. La dialyse permet ainsi d'éviter l'accumulation de toxines dans l'organisme et de maintenir un équilibre acido-basique et hydrosodé. Elle se substitue donc aux fonctions vitales que les reins déficients ne sont plus en mesure d'assurer.[65, 67, 68]

Il y a, aujourd'hui, deux types de dialyse utilisés chez les insuffisants rénaux chroniques à un stade terminal : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. L'hémodialyse est la plus utilisée. En 2000, environ 27 000 patients étaient traités par cette technique. La membrane semi-perméable utilisée dans ce cas est une membrane artificielle située dans un appareil jouant le rôle du rein, appelé dialyseur. Le sang du patient circule en extracorporel dans une série de tubulures et traverse la membrane avant d'être réintroduit dans l'organisme. Cette technique est réalisée dans des structures et des lieux appropriés (éventuellement à domicile), à raison de trois séances d'au moins 4 heures par semaine. La dialyse péritonéale est en voie de développement. Seulement 2500 patients étaient traités par cette technique en 2000. Elle utilise une membrane naturelle, le péritoine, qui tapisse les parois de l'intestin. En effet, le dialysat est injecté dans la cavité abdominale grâce à un cathéter. Elle peut être de deux types selon le patient. La dialyse péritonéale continue ambulatoire est une méthode

manuelle, avec passage continu du dialysat à travers le péritoine. La dialyse péritonéale automatisée, quant à elle, est soit continue, soit intermittente, puisqu'elle est régulée par un cycleur. Quelle que soit la technique utilisée, elle est réalisée quotidiennement à domicile, avec ou sans l'aide d'une infirmière.[65, 67, 68]

Le choix thérapeutique entre la transplantation, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale est effectué au cas par cas. Il tient compte des souhaits du patient, de son autonomie et de son implication, de la durée prévisible du traitement, des contre-indications éventuelles, etc. Elles sont toutes d'efficacité équivalente et ne sont pas concurrentes.[65, 67]

2. *SOURCES D'ALUMINIUM DANS LE DIALYSAT*

Le dialysat utilisé en hémodialyse est un mélange de solutions salines concentrées et d'eau. L'eau qui rentre dans leur composition est de l'eau potable du réseau d'alimentation des villes. Les eaux souterraines contiennent peu d'aluminium, alors que les eaux de surface en contiennent beaucoup plus. Mais les pluies acides augmentent leur teneur respective en aluminium, de manière plus ou moins importante selon les zones géographiques, la nature du sol, etc. De plus, la purification de l'eau pour la rendre potable utilise des floculants à base de sels d'aluminium pour enlever les matières organiques susceptibles d'en altérer le goût et la couleur. Le sel le plus utilisé dans cet objectif est le sulfate d'aluminium ou alun. Le nitrate et le chlorure d'aluminium peuvent également être utilisés. Ainsi, l'eau de distribution est contaminée par de l'aluminium d'origine naturelle ou chimique.[7, 66, 69]

Le dialysat est lui aussi contaminé si l'eau du robinet est utilisée telle qu'elle pour l'hémodialyse. Cependant, des techniques de traitement de l'eau pour hémodialyse ont été mises au point et ont permis de diminuer la quantité d'aluminium dans celui-ci, en dessous d'une certaine norme, comme nous le verrons plus loin [voir Partie I, chap. 2, III.3.b.].

II. LES EFFETS DE L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LE DIALYSAT

1. *CINÉTIQUE DE L'ALUMINIUM INTRODUIT PAR DIALYSE*

Kaehny et coll.[70] ont comparé les taux d'aluminium plasmatique et d'aluminium excrété dans les urines chez des patients sains et des patients insuffisants rénaux dialysés. Les patients insuffisants rénaux excrétaient moins d'aluminium dans leurs urines, alors qu'ils avaient une concentration plasmatique plus importante que les normo-rénaux. Les auteurs en ont déduit que l'excrétion urinaire de l'aluminium est altérée chez les insuffisants rénaux, ce qui mène à une accumulation de l'aluminium dans le sang. Cette étude a également montré que l'aluminium traverse la membrane de dialyse puisqu'il y a plus d'aluminium dans le sang

après dialyse qu'avant. De plus, le passage du dialysat au sang a l'air plus important lorsque l'aluminium est présent en quantité supérieure dans le liquide de dialyse.

Dans cette même étude, la concentration d'aluminium a été mesurée de part et d'autre de la membrane de dialyse à plusieurs reprises, ce qui a permis de montrer qu'un gradient de concentration entre le dialysat et le sang sert de force motrice au transfert de l'aluminium vers le sang.[70] Ce passage de l'un à l'autre dépend donc de la concentration sérique en aluminium du patient. Or celle-ci est plus importante chez les insuffisants rénaux qui n'excrètent pas correctement l'aluminium.

De plus, le pH modifie l'état chimique de l'aluminium du fait de son caractère amphotère. A pH faible ou élevé, l'aluminium est en majorité sous forme ionique. Il est donc soluble. Par contre, à pH neutre, il est peu soluble [figure 4]. Ainsi, une petite variation du pH du dialysat vers l'acidité ou l'alcalinité peut modifier la solubilité donc l'absorption de l'aluminium contenu dans le dialysat. Le pH du dialysat variant selon le pH de l'eau utilisée pour le réaliser, les résultats des études suivantes seront différents selon les régions.[69, 71]

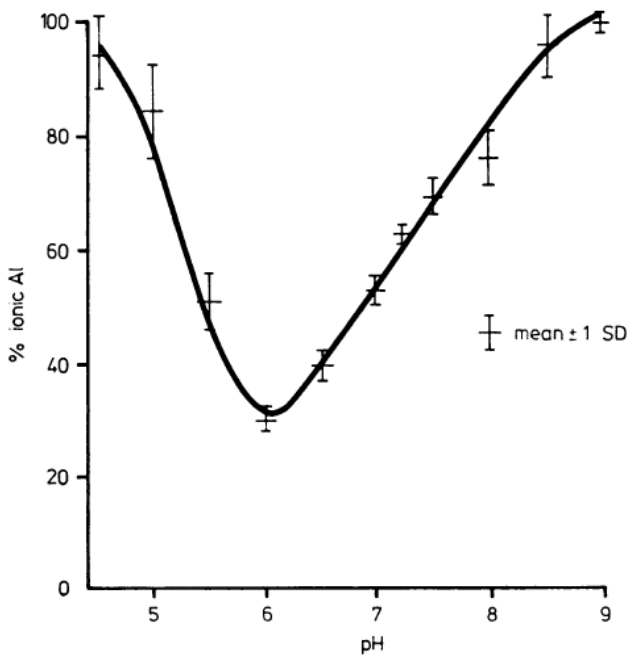

Figure 4 : Effet du pH sur le pourcentage d'aluminium ionisé.[71]

2. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LE LIQUIDE DE DIALYSE

a. Encéphalopathie des dialysés

C'est en 1972 que, pour la première fois, un syndrome neurologique mortel a été décrit chez des patients insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse à long terme. En effet, c'est cette année là, qu'Alfrey et coll. ont décrit une série de symptômes apparaissant quelques années après le début d'un traitement par dialyse. Les malades présentaient une démence avec des troubles de la parole, des convulsions et des myoclonies, une dysphasie, une dyspraxie et une grande fatigue. La mort était souvent l'étape finale pour ces patients.[6, 24, 69, 71, 72]

Au début, certains scientifiques ont pensé que l'insuffisance rénale chronique était la cause de ces symptômes, car c'était un des points communs de tous ces patients traités par dialyse. Mais des études ont contredit cette hypothèse. D'autres ont incriminé une carence en phosphate qui serait le facteur initial ou un facteur aggravant. Mais une aggravation de l'encéphalopathie a été observée malgré un apport continu en phosphate. Quant à lui, Alfrey a suggéré le rôle d'une intoxication à un oligo-élément, dès la découverte de ce syndrome. Des études sur l'accumulation de nombreux oligo-éléments dans l'organisme lui ont permis d'éliminer l'étain et le rubidium, présents en trop faible quantité.[71]

C'est en 1976, après avoir examiné tous les facteurs possibles, y compris l'accumulation de métaux ou de toxines, qu'il a supposé que l'aluminium était une cause potentielle. Cette hypothèse se fonde sur une de ses études ayant mesuré la teneur en aluminium dans de nombreux tissus chez des patients. Les teneurs en aluminium retrouvées dans le cerveau des patients atteints étaient dix fois plus élevées que chez les témoins ou que chez les patients insuffisants rénaux non dialysés.[66, 69, 71, 73] Une autre étude a mis en évidence une quantité beaucoup plus importante d'aluminium dans la matière grise de patients atteints d'encéphalopathie que chez les patients sains.[71] Weiller et coll. ont eux aussi trouvé une grande quantité d'aluminium dans le cortex cérébral des patients atteints d'encéphalopathie de dialyse.[72] Des résultats similaires ont été retrouvés lors des études menées à Eindhoven et Newcastle.[71] L'aluminium semble donc être en concentration plus élevée dans le cerveau des patients dialysés atteints d'encéphalopathie.

Cependant, la mesure du taux d'aluminium dans le cerveau étant difficile et nécessitant de nombreuses précautions pour éviter les contaminations, ces études sont à considérer avec prudence. D'autant que d'autres études n'ont trouvé qu'une augmentation modeste, voire nulle. C'est le cas des études de Platts et coll. et de Pascoe et Gregory. Mais leurs résultats

ont peut être été biaisés par la petite taille de l'échantillon étudié.[71] Quant à eux, Berkseth et Shapiro ont trouvé des taux faibles d'aluminium chez deux patients décédés d'encéphalopathie après dialyse avec une forte teneur en aluminium dans le dialysat. Des taux élevés ont été observés chez quatre patients décédés, dont un seul avait une encéphalopathie.[71] De plus, une concentration quinze fois plus élevée que la normale a été trouvée chez des patients déments après leur décès par Arieff. Une concentration équivalente a également été observée chez des patients morts d'autres causes.[71]

De nombreuses études épidémiologiques se sont penchées sur le lien entre la teneur en aluminium dans l'eau et l'encéphalopathie. Des études épidémiologiques menées en France et au Royaume-Uni, ont recensé de nombreux cas d'encéphalopathie chez des patients utilisant de l'eau du robinet avec une concentration en aluminium supérieure à 200 µg/L pour réaliser leur dialyse à domicile alors qu'il n'y en avait quasiment pas dans la population de dialysés utilisant de l'eau avec une teneur inférieure à 50 µg/L.[71] English et coll.[74] ont étudié des patients traités par dialyse utilisant de l'eau contenant de fortes concentrations en aluminium. Ces patients ne présentaient aucun signe clinique d'encéphalopathie au début de l'étude. Mais English et coll. ont observé une détérioration intellectuelle s'aggravant avec la durée de la dialyse. Elliott et coll.[75] ont également étudié la corrélation entre les concentrations en aluminium dans le sang et dans l'eau avec l'apparition de l'encéphalopathie. Ils ont mené leur étude dans des zones géographiques où le sulfate d'aluminium est utilisé pour clarifier l'eau. Aucun cas d'encéphalopathie n'a été observé dans la région où l'eau contenait moins de 30 µg/L d'aluminium, alors que, dans les deux autres zones étudiées, la teneur moyenne en aluminium de l'eau était de 400 µg/L, et plusieurs cas ont été observés. Les concentrations en aluminium sériques les plus élevées ont été retrouvées chez les patients atteints d'encéphalopathie. Une relation linéaire entre ces concentrations sériques et celles de l'eau utilisée pour la dialyse a été trouvée. D'après les études, la forte teneur en aluminium de l'eau utilisée pour la dialyse semble être une des causes de l'encéphalopathie.

Certains scientifiques ont supposé que d'autres composants présents dans l'eau peuvent également être impliqués dans l'encéphalopathie de dialyse ou augmenteraient la toxicité de l'aluminium qui y est présent. C'est le cas de Platts et coll.[76] qui ont trouvé, chez les patients dialysés atteints d'encéphalopathie, des teneurs en fluor et en calcium inférieures et des teneurs en aluminium et en manganèse supérieures à celle des patients dialysés non atteints.

Arrivé à ce niveau de la réflexion, il semble fort probable que l'aluminium soit responsable, au moins en partie, de l'encéphalopathie des dialysés. La modification de son incidence

lorsque l'eau est traitée appuie davantage cette théorie. En effet, une étude à l'échelle européenne menée par le *Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association* a montré une plus grande incidence des cas d'encéphalopathie dans les zones géographiques où l'eau n'était pas traitée ou n'était qu'adoucie. De plus, l'instauration d'un traitement de l'eau par osmose inverse ou par désionisation avant de l'utiliser pour la dialyse a mis fin à l'épidémie d'encéphalopathies à Newcastle.[71]

En résumé, la forte teneur en aluminium retrouvée dans le cerveau des patients atteints d'encéphalopathie de dialyse, laisse supposer que l'aluminium est bien responsable de cet effet indésirable. Cependant, les mesures du taux d'aluminium dans le cerveau sont délicates et les risques de contamination nombreux. Le fait qu'une forte concentration en aluminium soit retrouvée dans l'eau servant à la dialyse appuie cette théorie. D'autant que le traitement de l'eau par osmose inverse ou désionisation semble mettre fin aux épidémies d'encéphalopathie. Un bémol peut être mis à ce dernier argument. L'aluminium n'est pas le seul composant de l'eau à être éliminé par ces techniques.

b. Anémie

Selon l'OMS, l'anémie est définie comme étant une diminution du taux sanguin d'hémoglobine (Hb). Le seuil de normalité de l'hémoglobine varie selon les individus. Chez l'homme, par exemple, l'anémie est définie par une hémoglobinémie inférieure à 13 g/dL. L'anémie est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique. En effet, un bref rappel de l'érythropoïèse permet de comprendre le rôle majeur du rein dans le maintien du taux d'hémoglobine. L'érythropoïèse permet aux cellules souches de la moelle osseuse de devenir des globules rouges matures. De nombreux facteurs interviennent dans sa régulation. C'est le cas notamment de l'érythropoïétine (EPO). Cette hormone intervient dans la différenciation, la prolifération, et le développement des cellules érythroïdes. Les globules rouges matures ainsi formés fabriquent l'hémoglobine, une protéine nécessaire au transport de l'oxygène dans l'organisme. L'érythropoïétine est synthétisée à 85% par le rein dans les cellules péritubulaires (le reste étant produit par le foie, les poumons et la rate). Ainsi, elle n'est pas produite en quantité suffisante pour assurer correctement sa fonction en cas d'insuffisance rénale, ce qui entraine une anémie. L'anémie peut donc se développer dès le premier stade de l'insuffisance rénale, même si une grande partie du rein reste fonctionnelle. L'anémie va toutefois s'aggraver parallèlement à la maladie rénale.[65, 77, 78, 79]

Le profil et la sévérité de l'anémie avant et après une dialyse ont été comparés par Bhatta et coll.[80] Tous les patients étudiés étaient anémiques au début de l'étude, mais la sévérité de l'anémie s'est aggravée avec la dialyse. Les frottis sanguins réalisés chez les patients ont principalement montré une anémie normochrome, normocytaire avant la dialyse. Mais en

post-dialyse, une augmentation du pourcentage d'anémie normochrome macrocytaire et d'anémie hypochrome microcytaire a été observée. Bhatta et coll. en ont conclu que l'anémie la plus fréquente chez les insuffisants rénaux est normochrome, normocytaire et modérée, mais qu'elle peut également être différente après dialyse.

La carence en fer est la principale cause d'une anémie hypochrome microcytaire. Cependant, des patients hémodialysés ont développé ce type d'anémie dans l'étude de Short et coll.[81], malgré une supplémentation en fer. Une concentration en aluminium plasmatique élevée à été retrouvée chez l'ensemble des patients. L'augmentation de celle-ci s'est accompagnée d'une diminution du volume globulaire moyen (VGM) et de l'hémoglobinémie [figure 5]. Dans leur étude, Druëke et coll.[82] ont observé une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du VGM et une augmentation du nombre de réticulocytes chez les rats insuffisants rénaux ayant reçu du sulfate d'aluminium. Cette étude va donc dans le même sens que la précédente en montrant également que l'aluminium administré par voie parentérale peut conduire à une anémie microcytaire.

Une défaillance du système de traitement de l'eau de dialyse dans un centre a permis à Caramelo et coll.[83] d'étudier l'influence d'un apport en aluminium massif et momentané. Au début de l'exposition forte à l'aluminium, ils ont observé une diminution du VGM parallèlement à une augmentation de l'aluminium sérique comme dans les études précédentes. Ils ont également observé une augmentation de l'EPO qui a sûrement été mise en œuvre par l'organisme pour maintenir une hématocrite constante (malgré diminution du VGM). Après réparation du système et retour à une teneur en aluminium acceptable, ces valeurs sont revenues à la normale. De même, dans l'étude de Short et coll.[81] citée précédemment, la concentration plasmatique en aluminium a chuté, lorsque l'eau a été traitée par osmose inverse. Les globules rouges ont retrouvé une morphologie normale et le taux d'hémoglobine s'est également normalisé [figure 5]. Elliot et MacDougall ont eux aussi rapporté une inversion de l'anémie lors de l'élimination de l'aluminium du dialysat ou lors d'une chélation de l'aluminium par la déféroxamine (DFO).[84] Ainsi, le fait de traiter l'eau par osmose inverse ou désionisation permettrait d'atténuer ou d'éviter l'anémie microcytaire.

Mais comme nous l'avons dit précédemment, rien ne permet de dire que c'est bien l'aluminium qui est en cause, puisque de nombreux éléments sont éliminés par ces méthodes de prétraitement de l'eau. Ainsi, Kaiser et coll.[85] ont cherché à voir si c'est l'aluminium qui intervient dans l'anémie en la provoquant ou en la renforçant ou si c'est autre chose. Après administration intrapéritonéale d'aluminium à des rats, ceux-ci ont d'abord développé une microcytose, puis une anémie microcytaire. Cependant, ces anomalies étaient nettement plus marquées dans le groupe des rats urémiques que dans le groupe des

rats témoins. Ainsi, l'aluminium administré par voie intrapéritonéale passe dans le sang et semble être en partie responsable de l'anémie microcytaire.

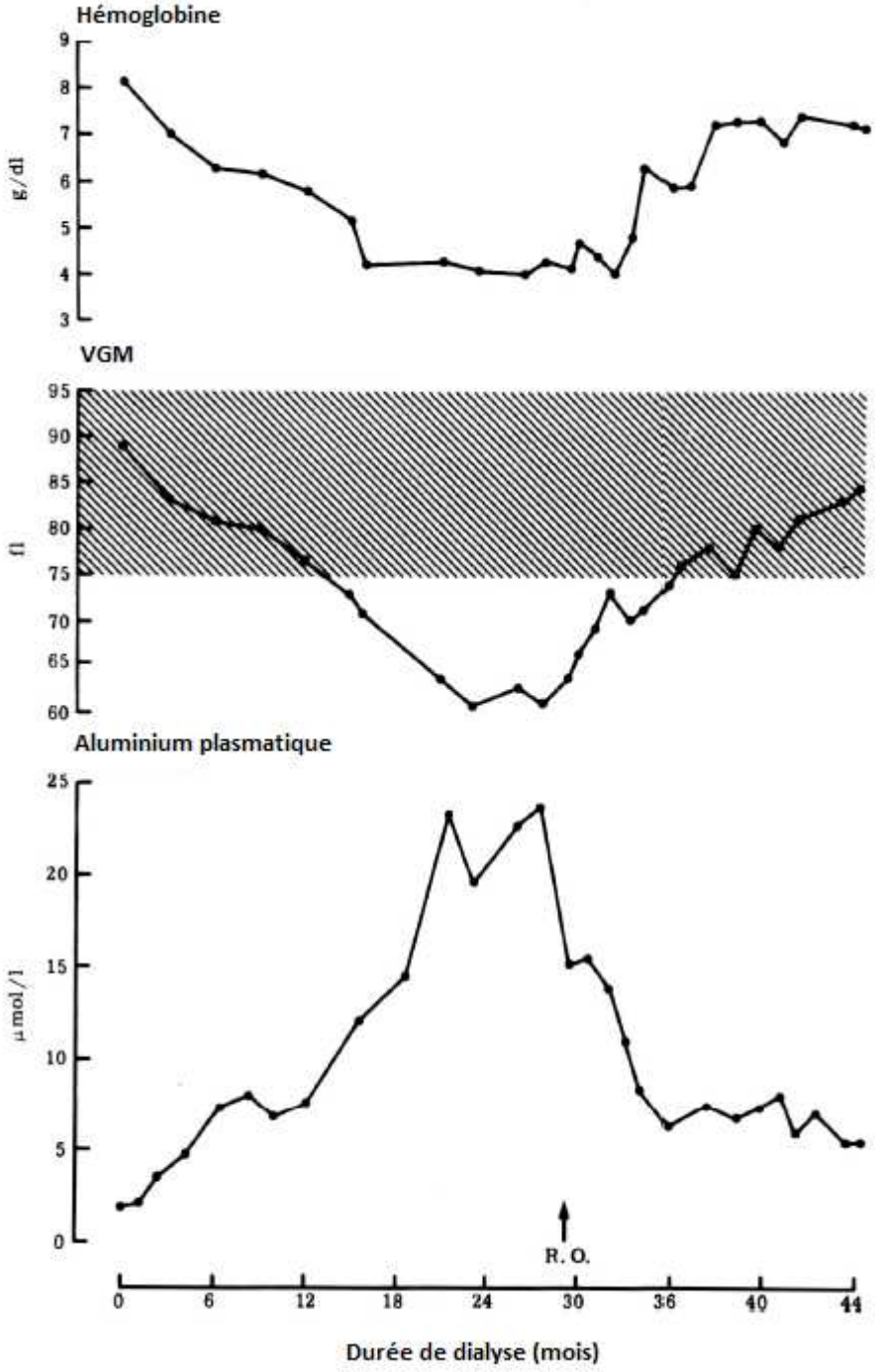

Figure 5 : Evolution de différents paramètres sanguins lors de la dialyse.[81]

Toutes les études précédentes tendent à montrer de manière indirecte que l'aluminium est un agent étiologique dans le processus d'anémie. Les mécanismes selon lesquels l'aluminium serait responsable d'une anémie microcytaire hypochrome chez les insuffisants rénaux ont été étudiés. Plusieurs hypothèses ont été émises. L'aluminium pourrait agir en

diminuant la synthèse de l'hème soit directement en inhibant les enzymes intervenant dans sa synthèse, soit indirectement en modifiant la disponibilité du fer ou son métabolisme. L'aluminium pourrait également être responsable d'une diminution du nombre de globules rouges. Ces mécanismes conduiraient tous les deux à une baisse de l'hémoglobine constituée d'hème présente dans les érythrocytes. Ceci expliquerait pourquoi l'anémie est hypochrome puisque l'hémoglobine est responsable de la couleur rouge des cellules et hypoproliférative par diminution de l'érythropoïèse.[84]

L'aluminium sous forme d'Al^{3+} est très peu soluble dans l'eau dans la gamme de pH comprise entre 5 et 9. Sa liaison à un ligand est nécessaire pour qu'il devienne soluble dans l'eau ou dans le plasma. Les dosages réalisés par Fatemi et coll.[86] indiquent que l'aluminium circule dans l'organisme lié à la transferrine dans 60% des cas, et à l'albumine dans 34%. Le reste est lié au citrate. Cependant, l'aluminium et le fer ayant des ressemblances chimiques, tous deux peuvent se fixer à la transferrine. Mostaghie et coll.[87] et Fatemi et coll.[86] ont montré que le fer et l'aluminium se fixent sur les mêmes sites de liaison de la transferrine. Et que deux molécules d'aluminium se fixent sur une molécule de transferrine. L'une des études a montré que l'absorption du fer par la transferrine diminue de 30% en présence d'aluminium. Elle laisse croire à une possible compétition entre fer et aluminium.[87] Mais l'autre n'a mis en évidence aucune altération de la liaison du fer sur la transferrine lors de l'ajout d'aluminium dans le milieu. Ceci même pour l'ajout d'une quantité 50 fois supérieure à celle du fer.[86] La mesure des constantes de stabilité de l'aluminium et du fer pour la transferrine a mené à la conclusion que l'aluminium n'est pas capable de déplacer des molécules de fer déjà fixées sur la transferrine malgré une grande stabilité lorsqu'il y est lui même fixé.[84]

Mladenovic [84] a observé une inhibition de la croissance de la colonie érythroïde lors d'une administration simultanée d'aluminium et de transferrine, alors que l'aluminium seul n'avait présenté aucun effet sur la croissance des progéniteurs hématopoiétiques de la moelle osseuse, même à concentration importante. Ainsi, l'aluminium est capable en présence de transferrine de diminuer le nombre de globules rouges en inhibant l'érythropoïèse. Puis, en utilisant des quantités différentes de transferrine saturée en fer, elle a montré que lorsque la saturation en fer de la transferrine augmente, l'inhibition de la croissance érythroïde par l'aluminium diminue. L'aluminium n'est donc pas capable d'interagir avec les cellules souches hématopoiétiques si le fer est déjà lié à la transferrine. Dans la deuxième phase de leur étude, Caramelo et coll.[83] ont observé des concentrations en aluminium intra-érythrocytaire et sérique supérieures chez les patients surchargés en aluminium que celles retrouvées chez les patients ayant reçu un taux acceptable. L'accumulation de l'aluminium dans les érythrocytes a aussi été étudiée par Abreo et coll.[88] Seules les cellules cultivées

dans un milieu contenant de l'aluminium et de la transferrine ont présenté une accumulation intra-érythrocytaire. Ainsi, les auteurs ont supposé que l'effet inhibiteur de l'aluminium sur l'érythropoïèse nécessite qu'il soit lié à la transferrine pour pénétrer dans les érythrocytes. De plus, d'autres chercheurs ont observé que les sidéroblastes sont absents ou en quantité réduite pour des réserves en fer normales voire élevées. Ceci tend à suggérer que l'aluminium interfère dans l'incorporation du fer dans les cellules érythroïdes.[89]

Il a également été admis que l'aluminium est capable d'interférer avec de nombreux systèmes enzymatiques. Il a donc été supposé qu'il pourrait également modifier la biosynthèse de l'hème en agissant sur les enzymes impliquées.[84] L'enzyme la plus étudiée est l'acide delta-amino-lévulinique déshydratase (ALAD). Cependant, les résultats la concernant sont inconstants et semblent dépendre des conditions expérimentales. Certaines études montrent un effet inhibiteur de l'aluminium sur l'activité de cette enzyme quelle que soit la teneur en aluminium. D'autres ont montré un effet différent selon la teneur en aluminium.[85]

L'EPO est couramment utilisée comme traitement de l'anémie pour contrer la carence liée à la perte progressive de fonctionnalité des reins. Mais une résistance à l'EPO en cas de surcharge en aluminium a été mise en évidence dans l'étude de Yaqoob et coll.[90] Elle peut être contrée par l'administration d'une faible dose de DFO.

En résumé, l'anémie normochrome, normocytaire, arégénérative est une complication fréquemment rencontrée dans l'insuffisance rénale chronique puisque le rein est le principal producteur de l'EPO. Mais lorsque l'anémie est hypochrome microcytaire, cela suggère plutôt une carence martiale (également fréquente dans l'insuffisance rénale) ou une intoxication à l'aluminium.[78, 89] En effet, plusieurs arguments vont dans ce sens. En cas de surdosage en aluminium, l'anémie devient microcytaire. De plus, le traitement de l'eau par osmose inverse ou désionisation permet de diminuer les cas d'anémies microcytaires. Enfin, la ressemblance entre l'aluminium et le fer semble conduire à une compétition pour la fixation sur la transferrine. Le passage intra-érythrocytaire du fer est donc altéré en faveur de celui de l'aluminium qui pourrait être responsable de l'inhibition de l'érythropoïèse.

c. Ostéodystrophie rénale

Par « ostéodystrophie rénale », est désigné l'ensemble des complications osseuses en rapport avec le métabolisme phosphocalcique apparaissant progressivement au cours de l'insuffisance rénale chronique. L'ostéodystrophie rénale englobe l'ostéite fibreuse, l'ostéopathie adynamique, et l'ostéomalacie.[91] Nous allons maintenant l'étudier ainsi que les arguments en faveur du rôle de l'aluminium dans l'apparition de ces troubles.

Tout d'abord, les scientifiques ont étudié le rôle de l'aluminium et de l'insuffisance rénale dans l'apparition de l'ostéomalacie. Robertson et coll.[92] sont arrivés aux conclusions suivantes lors de leur étude sur des rats : une forte dose d'aluminium entraîne une ostéomalacie ; un déficit en hormone parathyroïdienne peut être un facteur contributif dans l'apparition de l'ostéomalacie ; l'insuffisance rénale chronique seule n'entraine pas d'ostéomalacie mais augmente la sévérité lorsque l'ostéomalacie est induite par l'aluminium. Dans cette étude, l'ostéomalacie a été mise en évidence par une augmentation du volume ostéoïde et de l'épaisseur de la couture ostéoïde [figure 6].

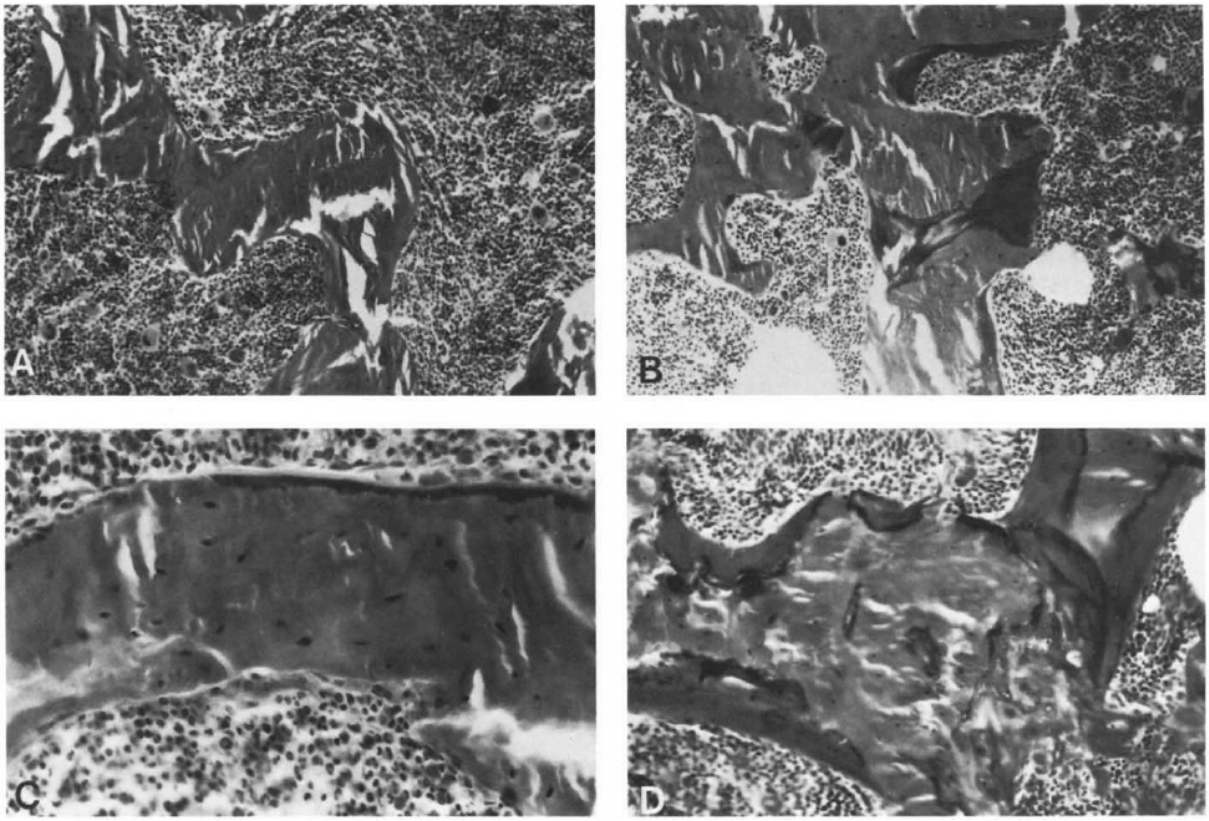

Figure 6 : Sections d'os trabéculaires de rats. A : Os de rat témoin : rareté des coutures ostéoïdes, B : zones sombres correspondant à des dépôts ostéoïdes acellulaires, C : présence d'ostéoclastes le long du bord inférieur de l'os et couture ostéoïde avec présence d'ostéoblastes au bord supérieur, D : dépôts ostéoïdes acellulaires et irréguliers. [92]

Ellis, Mc Carthy et Herrington ont eux aussi montré que l'administration intrapéritonéale quotidienne d'aluminium à des rats entraîne une baisse d'activité au niveau du front de minéralisation. Mais celle-ci est restaurée à l'arrêt des injections d'aluminium.[92] Pierides et coll.[93] ont observé des fractures pathologiques chez des patients dialysés. L'histomorphométrie montrait une ostéomalacie sévère avec un peu d'ostéite fibreuse ou non. La concentration moyenne en aluminium sérique retrouvée chez ces patients était plus élevée que dans le groupe témoin. Ces deux études prises ensemble vont dans le même

sens que la précédente. Elles confirment le fait que l'aluminium peut être une cause de l'ostéomalacie chez les dialysés lorsqu'il passe en forte concentration dans le sang.

Platts et coll.[76] ont noté une répartition géographique inégale de l'ostéodystrophie de dialyse. Ils ont pensé que cela pouvait être dû au fait que l'eau utilisée pour la dialyse était issue de plusieurs sources selon les zones géographiques, et que les teneurs en chaque composant pouvaient alors être différentes. Ils se sont d'abord intéressés à l'influence de la concentration en aluminium de l'eau sur l'incidence des fractures. Celle-ci était plus élevée chez les patients utilisant de l'eau non traitée dont la concentration était supérieure à 1,85 µmol/L. Ils ont également montré que l'incidence des fractures est quatre fois supérieure chez les patients dont le dialysat contient plus de 1 µmol d'aluminium par rapport à ceux qui sont exposés à moins de 1 µmol/L.[94] Une étude épidémiologique menée au Royaume-Uni a également mis en évidence une corrélation significative entre la teneur en aluminium de l'eau utilisée dans le dialysat et l'incidence de l'ostéodystrophie.[69]

Platts et coll.[76] ont également étudié l'influence des autres composants présents dans l'eau. Ils se sont surtout intéressés aux concentrations en fluor, calcium, manganèse, en plus de la concentration en aluminium. Ils ont observé que les patients ayant développé des fractures spontanées avaient utilisé de l'eau avec moins de fluor et de calcium, mais plus d'aluminium et de manganèse, que ceux qui n'avaient pas de complication. Plus la concentration en aluminium et manganèse était élevé, plus le nombre de fracture l'était aussi. De plus, chez ces patients, une concentration élevée en aluminium a été retrouvée dans les os.

Comme Platts et coll., Cournot-Witmer et coll.[95] ont mis en évidence de l'aluminium dans l'os. Ils ont par ailleurs étudié la teneur et la localisation de ce métal dans des biopsies osseuses chez des patients hémodialysés. Le taux d'aluminium sérique est plus important chez les patients présentant des signes d'ostéomalacie et des troubles de la minéralisation osseuse que chez les patients ayant seulement des faibles lésions d'ostéite fibreuse. Par contre, le taux d'aluminium osseux n'est pas significativement différent entre les deux groupes. Sa localisation était pourtant différente. Il était principalement concentré au front de minéralisation dans le premier groupe, alors qu'il était localisé le long des lignes cémentaires dans le deuxième [figure 7]. L'accumulation dans cette zone est commune à de nombreux éléments, tels que le calcium, le phosphore, le magnésium, le fluor, etc. mais elle n'est pas expliquée. L'aluminium a également été retrouvé dans les os des animaux atteints d'ostéodystrophie. Sedman et coll.[96] en ont en effet trouvé chez des cochons après leur avoir administré de l'aluminium qui a entraîné la diminution du taux de formation osseuse chez ces animaux. Des résultats similaires ont été retrouvés chez le chien et le rat.

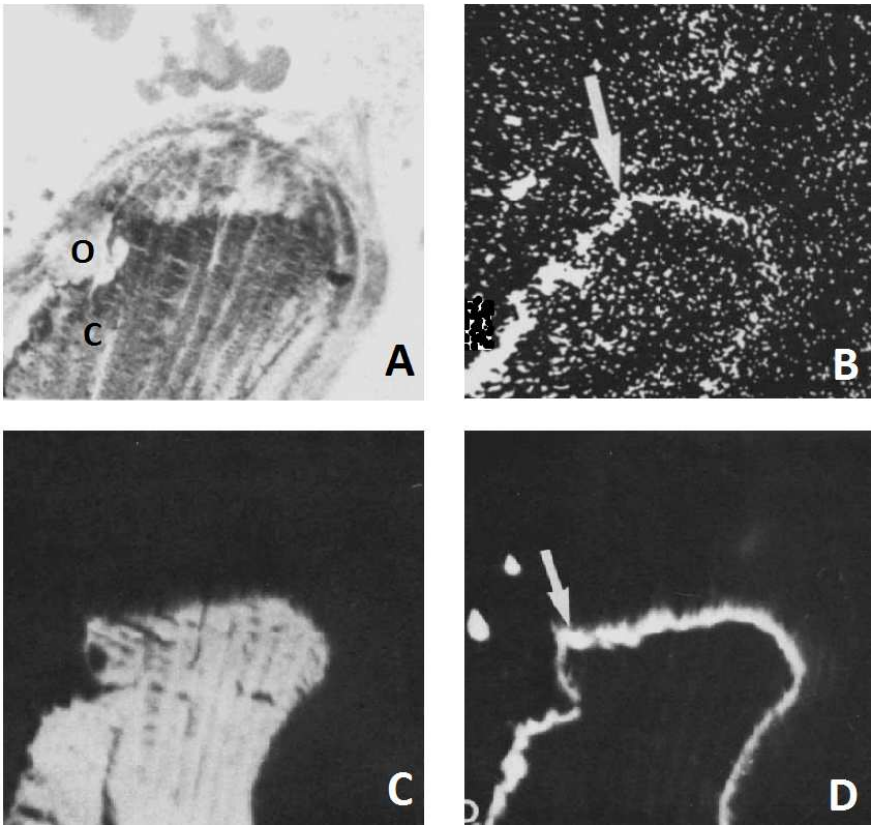

Figure 7 : Sections osseuses d'un patient observées selon différentes techniques. A. Le tissu calcifié (C) est entouré par du tissu ostéoïde (O) (microscopie optique, bleu de toluidine). B. L'aluminium (flèche) est localisé à la limite entre les tissus ostéoïde et calcifié (microanalyse aux rayons X). C. La distribution du calcium (microscopie ionique). D. L'aluminium (flèche) est localisé à la limite entre les tissus ostéoïde et calcifié (microscopie ionique).[95]

Cependant, rien ne prouve que la présence d'aluminium ne soit pas une conséquence de l'ostéomalacie plutôt que sa cause. En comparant deux groupes de chiens, Quarles et coll.[97] se sont aperçus que l'accumulation d'aluminium dans l'os est sûrement liée à une ostéomalacie pré-existante. Les chiots carencés en vitamine D et en calcium présentaient une ostéomalacie histologique, alors qu'ils ne présentaient ni dépôt d'aluminium visible après coloration de l'os, ni aluminium détectable dans le sérum. L'administration d'aluminium a conduit à l'augmentation d'aluminium osseux et plasmatique chez tous les chiots, qu'ils soient carencés ou non. Cependant, une coloration rouge vif est apparue au niveau du front de minéralisation uniquement chez les chiots carencés [figure 8B]. Ceci laisse supposer que l'aluminium s'est accumulé principalement dans l'os ostéomalacique des animaux de ce groupe. L'administration de vitamine D et de calcium, ainsi que la diminution de la dose d'aluminium ont permis d'arriver à une teneur en aluminium osseux indétectable et à la guérison de l'ostéomalacie. L'aluminium coloré en rouge s'est déplacé dans les lignes cémentaires [figure 8C]. Ce qui signifie que la minéralisation a eu lieu, malgré la présence d'aluminium dans l'os. Les chiots utilisés dans cette étude avaient une fonction rénale

normale. Peut être que les résultats auraient été différents si la fonction rénale des animaux avait été altérée, comme c'est le cas chez les patients dialysés.

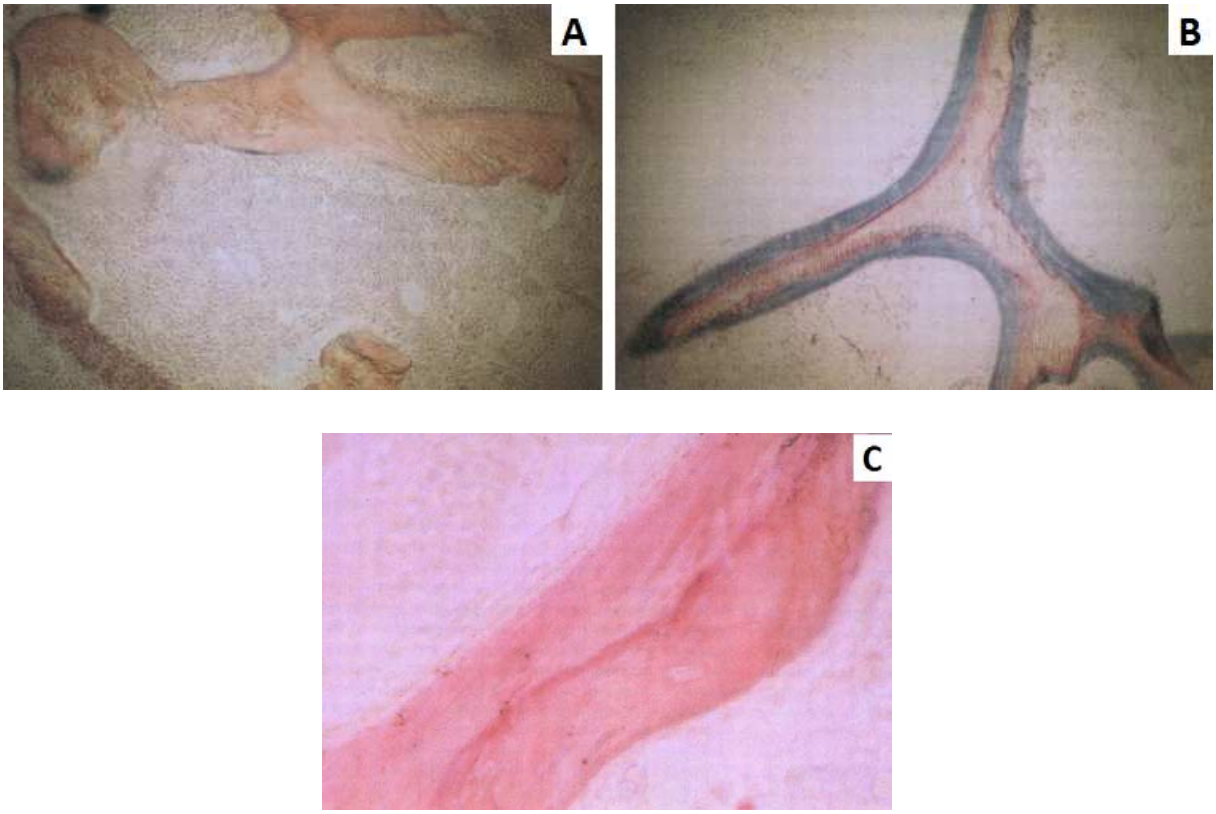

Figure 8 : Aspect microscopique de biopsies osseuses de chiot. A. Chiot non carencé : en bleu, une interface ostéoïde fine. B. Chiot carencé en vitamine D et calcium : en bleu, une interface ostéoïde très large, jouxtant un liseré d'aluminium en rouge au niveau du front de minéralisation. C. Chiot carencé après administration de vitamine D et de calcium : présence d'aluminium en rouge vif au niveau des lignes cémentaires.[97]

L'effet de la DFO sur l'ostéodystrophie a été étudié afin de compléter les arguments en faveur du rôle de l'aluminium. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la DFO agit comme un chélateur en présence d'aluminium. Andress et coll.[98] ont étudié des patients ayant au moins 30% de leur surface osseuse minéralisée recouverte d'aluminium. Ils ont comparé des biopsies osseuses, avant et après le traitement par DFO. Ils ont pu conclure que la DFO améliore l'histologie osseuse des insuffisants rénaux chroniques. Car pour chacun d'eux, le stade histologique de l'ostéodystrophie avait évolué vers un stade moins grave. Pourtant, durant l'étude, les patients ont continué de recevoir de l'hydroxyde d'aluminium pour maintenir leur taux de phosphate à un niveau correct. Cette étude ne permet toutefois pas de déterminer une quantité de DFO et une durée de traitement optimales. Un traitement au long cours semble malgré tout nécessaire. Une étude similaire a été réalisée par Felsenfeld et coll.[99] Dans celle-ci, les paramètres histologiques ont également évolué de telle sorte qu'ils améliorent le stade d'ostéodystrophie des patients.

Une amélioration des signes cliniques a aussi été mise en évidence. Tandis que les taux de fractures osseuses et de douleurs musculo-squelettiques ont diminué. Cependant, il n'y a pas de comparaison avec des patients témoins non traités par DFO dans cette étude. Ainsi, rien ne permet d'affirmer que les symptômes n'évoluent pas spontanément en stagnant ou en s'améliorant. Cette étude ne permet pas non plus de déterminer la quantité optimale de DFO.

De plus, la coloration de l'aluminium de l'os en surface et de l'os total ont diminué après le traitement par DFO dans l'étude d'Andress et coll.[98] Ainsi, ils en ont déduit que la DFO permet également de diminuer l'accumulation de l'aluminium dans l'os. L'étude de Felsenfeld a montré des résultats similaires.[99] Mais une autre étude menée par Malluche et coll. chez des patients ayant de l'aluminium dans leurs os trabéculaires n'a montré aucune diminution du taux d'aluminium osseux après 6 à 10 mois de traitement par DFO.[99]

Depuis que le taux d'aluminium dans les solutions de dialyse est contrôlé, une diminution de la teneur en aluminium dans les os des dialysés et une disparition des maladies osseuses liées à ce métal ont été observées. Dans une unité d'hémodialyse à Eindhoven, Flendrig et coll. ont remarqué que le nombre de fractures a nettement diminué quand l'aluminium a été retiré du dialysat.[93] Ward et coll.[100] ont observé moins d'ostéomalacie chez les patients utilisant de l'eau désionisée que chez les patients utilisant de l'eau du robinet non traitée de la même source pour leur hémodialyse. Ils en ont donc déduit que la désionisation de l'eau a un effet bénéfique. La même observation a été faite par Posen et coll.[94] Pierides et coll.[93] ont, eux aussi, observé une amélioration importante de l'ostéomalacie, tant au niveau clinique qu'au niveau de l'électromyogramme, lorsqu'ils ont purifié le liquide de dialyse avec un adoucisseur, un désionisant ou l'osmose inverse. De plus, ils ont remarqué qu'à partir de 1977, date à laquelle un système de traitement de l'eau a été installé, aucun nouveau cas d'ostéomalacie ne s'est déclaré.

Nous pouvons en conclure que l'aluminium semble être une cause de l'ostéodystrophie rénale observée chez les dialysés. En effet, plusieurs arguments vont dans ce sens. D'abord, une forte concentration en aluminium a été retrouvée dans le sang et les os des patients atteints, ainsi que dans l'eau utilisée pour la dialyse. De plus, la DFO a un effet bénéfique sur l'histologie osseuse, les signes cliniques et le taux d'aluminium dans l'os. Enfin, le traitement de l'eau pour diminuer la teneur en aluminium a permis la disparition de ce type de pathologie chez les dialysés.

3. ALTERNATIVES POUR LIMITER L'EXPOSITION À L'ALUMINIUM ET SES EFFETS

a. Transplantation précoce

Chez les insuffisants rénaux, une transplantation précoce avant que la dialyse soit nécessaire pourrait être une solution pour éviter les effets indésirables liés à la dialyse. Cependant, les contraintes des greffes et le faible nombre de donneurs compatibles rendent cette solution peu réalisable.[71]

b. Eviction de toutes autres sources d'aluminium

L'élimination de l'aluminium par les reins des insuffisants rénaux est limitée. Ainsi, mieux vaut qu'ils évitent toute autre source d'aluminium. Il peut leur être conseillé de boire de l'eau minérale contenant moins d'aluminium et d'éviter les aliments et les médicaments oraux contenant de l'aluminium.

c. Chélateurs de l'aluminium

L'ion aluminium est de taille et de charge similaires à l'ion ferrique. Ainsi il a été supposé que les chélateurs utilisés dans le traitement des surcharges en fer pouvaient être efficaces pour diminuer la teneur en aluminium. La déféroxamine (Desféral®) et la défériprone (Ferriprox®) se sont, en effet, avérées efficaces en permettant une diminution des effets liés à l'aluminium. Leur efficacité semble similaire. Cependant, la défériprone présente moins d'effets indésirables, un coût moins important et une administration par voie orale plus pratique que la déféroxamine. Elle pourrait donc être préférée à la déféroxamine dans le traitement de la surcharge en aluminium.[101]

Actuellement des études ont pour but de trouver d'autres chélateurs ou d'étudier l'intérêt d'une association de chélateurs. Cependant, il s'est avéré que l'administration conjointe de déféroxamine et de défériprone n'a pas une meilleure efficacité chez les rats que la déféroxamine administrée seule. Aussi, il semblerait que l'acide ascorbique améliore la chélation s'il est associé à la déféroxamine.[8, 101]

d. Purification de l'eau

Un patient dialysé est exposé à plus de 400 litres d'eau par semaine, contrairement aux personnes non dialysées qui ingèrent seulement 15 litres dans leur alimentation. La membrane de dialyse a un effet barrière moins efficace que la paroi intestinale ou que l'acidité gastrique qui luttent contre le passage d'impuretés présentes dans l'eau du robinet. De plus, les reins de ces patients sont incapables d'éliminer l'aluminium. Il est donc évident qu'il est nécessaire de réaliser des traitements supplémentaires de l'eau potable pour obtenir

l'eau de dialyse. Ainsi, l'eau traverse un circuit complet entre sa sortie au niveau du robinet à l'état d'eau potable et son introduction dans le liquide de dialyse. Ce circuit comprend un prétraitement, puis une épuration finale précédant une boucle de distribution alimentant les différents postes de dialyse [figure 9]. Les dispositifs de prétraitement sont constitués de cinq étapes successives. A l'entrée du circuit, un dispositif anti-reflux (DAR) empêche l'eau en cours de traitement de se mélanger avec l'eau de ville arrivée par le robinet. Puis une valve de température (VT) conditionne l'eau à 25°C pour rendre les techniques d'épuration efficaces. Ensuite, des filtres (F-1 à F-4) se succèdent, de porosité de plus en plus faible, avant un filtre à charbon actif (FC) qui absorbe les matières organiques, le chlore et les chloramines. Un adoucisseur (A) est situé juste après pour éliminer une grande partie du calcium, du magnésium, du manganèse et du fer qui, par leur présence dans l'eau, limiteraient la durée de vie des dispositifs d'épuration.[102]

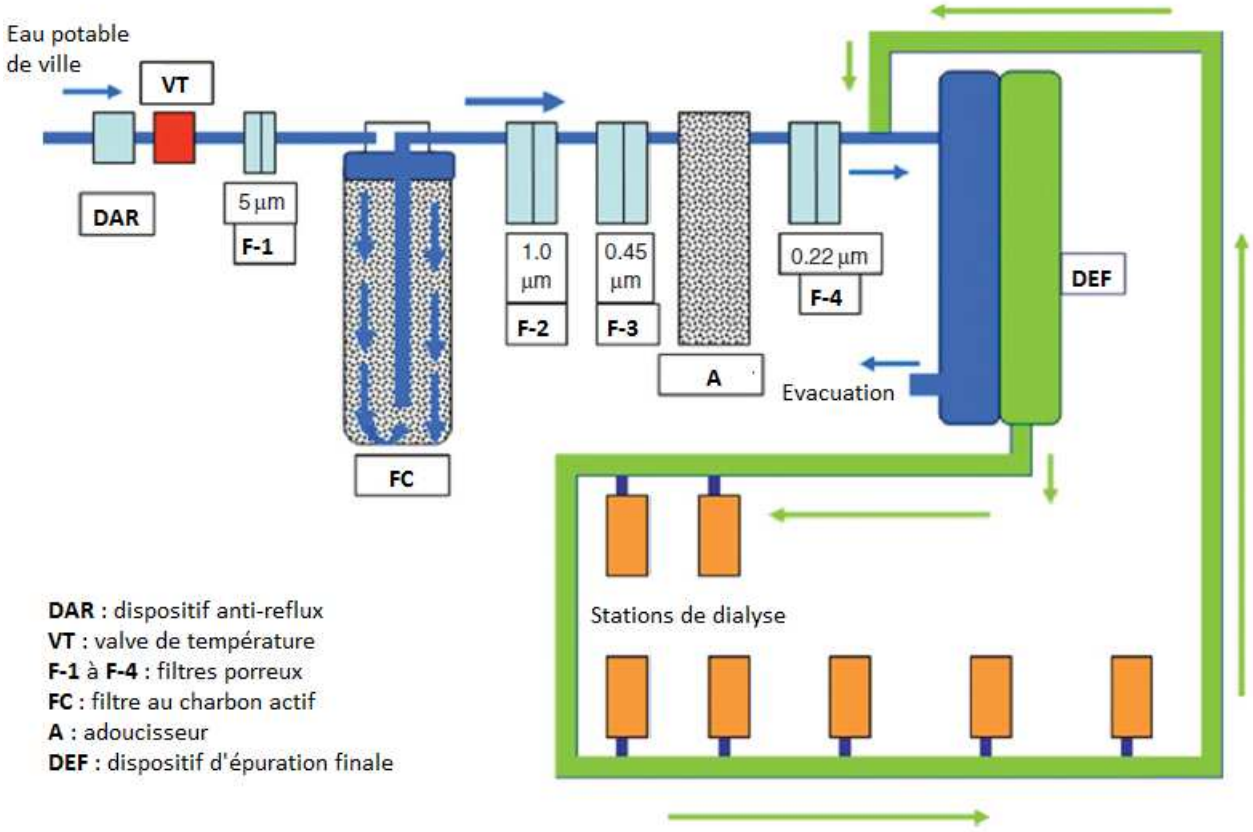

Figure 9 : Circuit de traitement de l'eau potable avant son utilisation en dialyse.[102]

Les dispositifs d'épuration finale (DEF) font suite à ces étapes de prétraitement. Il en existe quatre types : ultrafiltration, désionisation, osmose inverse, distillation. Leurs performances en nettoyage de l'eau sont schématisées dans la [figure 10]. Les deux techniques les plus utilisées sont la désionisation et l'osmose inverse.[102]

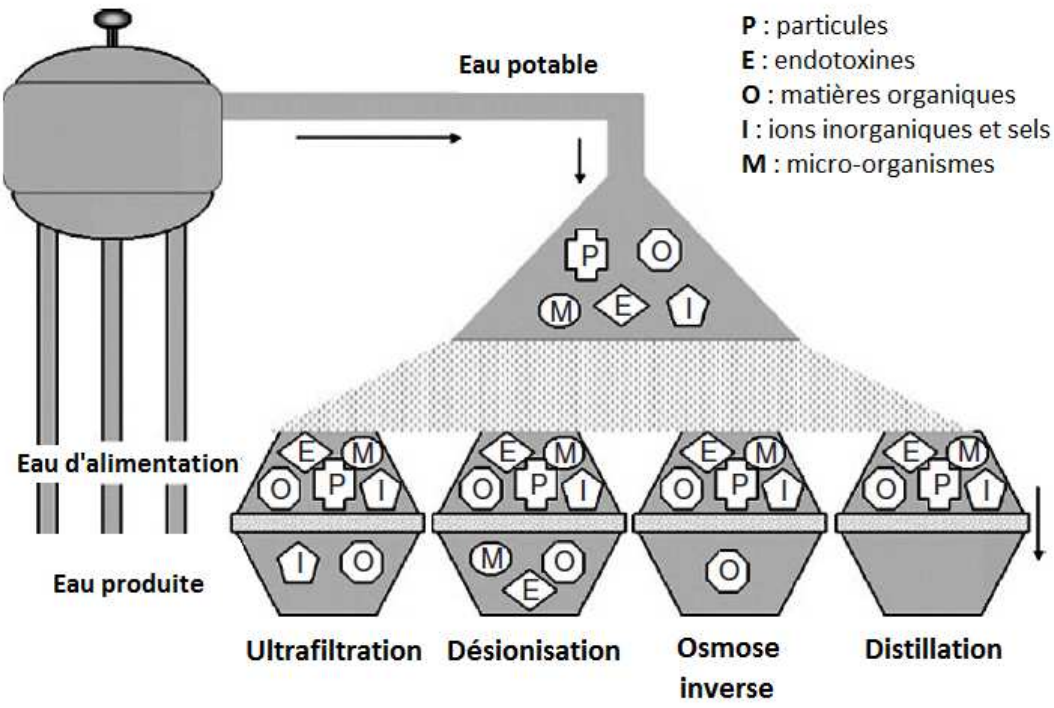

Figure 10 : Différents dispositifs d'épuration finale de l'eau.[102]

La désionisation est basée sur un échange d'ions à travers des résines cationiques et anioniques. Les résines cationiques les échangent contre l'ion H^+, et les résines anioniques contre $[OH]^-$. Ainsi, il y a formation d'eau pure dans le système par association de H^+ avec $[OH]^-$. Cette technique est relativement efficace et de faible coût. Mais elle est inefficace pour éliminer les matières organiques, les endotoxines et les micro-organismes. De plus, il y a un risque de contamination lorsque les résines sont épuisées.[102]

L'osmose inverse est un peu plus efficace. Elle permet d'éliminer quasiment tous les ions, les solutés organiques et inorganiques, ainsi que les micro-organismes et les endotoxines. Elle utilise le passage de l'eau à travers une membrane avec un fort rejet ionique. L'inconvénient de cette technique est une grande consommation d'eau.[102]

Parkinson et coll. ont montré qu'il faut que le dialysat contienne moins de 50 µg/L d'aluminium pour éviter les effets cités précédemment, l'idéal étant de maintenir cette concentration en dessous de 20 µg/L. Ils conseillent donc d'utiliser l'osmose inverse qui permet d'obtenir un dialysat dont la teneur en aluminium est inférieure à 10 µg/L.[69] Cette valeur limite de 20 µg/L a été définie comme norme européenne et figure dans le Code de la Santé Publique.[6] Mais, l'osmose inverse et la désionisation ont toutes deux permis d'éradiquer en partie les effets de l'aluminium chez les dialysés.

L'idéal serait bien sûr d'éliminer tout l'aluminium présent dans l'eau. La distillation permettrait d'obtenir une eau extrêmement pure, mais son rendement est faible et ses dépenses énergétiques très importantes. L'ultrafiltration n'est pas non plus utilisée pour le traitement de l'eau de dialyse.[102]

e. Absence d'aluminium dans les matériaux en contact avec le dialysat

Une épidémie d'encéphalopathie à Eindhoven a été décrite par Flending et coll. Une même source d'approvisionnement en eau était utilisée dans deux centres de dialyse. Pourtant seulement l'un des deux a subi une épidémie d'encéphalopathie. Il s'est avéré que l'eau initialement faible en aluminium était contaminée dans un des deux centres par des anodes en aluminium utilisées pour éviter la corrosion des chaudières. Lorsque ces anodes ont été retirées, l'épidémie a pris fin.[71] Ils en ont déduit que les conduites de distribution de l'eau, ainsi que les réservoirs de stockage doivent être exempts de métaux. Il ne faut pas non plus que les matériaux utilisés s'infiltrent dans l'eau. Des matières plastiques telles que le polychlorure de vinyle peuvent être utilisées de manière plus sûre.[102]

III. CONCLUSION

L'aluminium est apporté dans l'eau potable, sous forme de sulfate, de nitrate ou de chlorure d'aluminium. Il passe ensuite, à travers la membrane de dialyse, du dialysat vers le sang, selon un gradient de concentration. L'excrétion urinaire par les reins étant limitée chez les insuffisants rénaux, il s'accumule dans l'organisme. Trois effets indésirables principaux semblent liés à sa présence dans le liquide de dialyse. C'est le cas de l'encéphalopathie de dialyse, de l'anémie microcytaire hypochrome et de l'ostéodystrophie rénale.

Cependant, il existe deux principaux biais dans les études menées. La prise d'aluminium oral par les insuffisants rénaux est le premier à prendre en compte. L'insuffisance rénale chronique est souvent accompagnée d'une hyperphosphatémie. Ainsi, des traitements par hydroxyde d'aluminium sont instaurés chez ces patients afin de réguler ce taux. Dans la plupart des études citées, la prise de ce traitement par voie orale avait été maintenue. Cependant, en ce qui concerne l'encéphalopathie, une enquête du *Registry of the European Dialysis and Transplant Association* a éliminé ce biais potentiel. Il a été observé que des milliers de personnes insuffisantes rénales chroniques avaient pris de l'hydroxyde d'aluminium, sans pour autant développer une encéphalopathie.[71] Le deuxième biais à prendre en compte est le fait que l'eau du robinet est utilisée pour d'autres usages domestiques, notamment comme eau de boisson. Les études auraient pu éliminer ce biais en n'incluant que les personnes consommant de l'eau minérale embouteillée.

Il est important de souligner que les trois effets de l'aluminium cités ci-dessus n'ont plus été observés chez les dialysés depuis que l'eau du robinet est traitée avant la dialyse pour maintenir le taux d'aluminium inférieur à 20 µg/L dans le dialysat.

CHAPITRE 3 : ALUMINIUM ET MÉDICAMENTS ORAUX

I. LES MÉDICAMENTS ORAUX CONTENANT DES SELS D'ALUMINIUM ET LES DOSES QUOTIDIENNES D'ALUMINIUM INGÉRÉES LORS DE LEUR UTILISATION

L'aluminium est principalement utilisé comme principe actif dans certains médicaments. En France, vingt principes actifs à base d'aluminium sont présents sur le marché. Ils rentrent dans la composition de nombreuses spécialités [tableau IV]. L'aluminium peut également être utilisé comme excipients, sous forme d'argile et de kaolin. Certaines spécialités contiennent aussi des laques aluminiques. Mais dans ces deux derniers cas, les concentrations sont très faibles.[6, 2, 8, 103]

Quant aux quantités absorbées, Lione[104, 105] estime que chaque individu absorbe entre 126 et 5000 mg d'aluminium quotidiennement à partir des médicaments qu'il utilise. Les analgésiques tamponnés seraient responsables des doses absorbées les plus faibles, tandis que les anti-acides seraient responsables des plus fortes [tableau IV]. C'est ce que nous allons voir en détail ci-après.

1. *ANTI-ACIDES ET PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX*

Les sels d'aluminium sont utilisés par voie orale pour exercer une action anti-acide au niveau stomacal pour soulager les douleurs d'estomac. Pour cela, ils neutralisent localement l'acidité gastrique déjà sécrétée. Des composés aluminiques simples tels que le phosphate et l'hydroxyde d'aluminium, ou des composés plus complexes (hydrotalcite, magaldrate) sont utilisés. En tout, huit sels d'aluminium sont encore utilisés dans les anti-acides [tableau V]. Ces composés aluminiques sont utilisés seuls ou en association avec d'autres sels aux propriétés anti-acides (par exemples : hydroxyde ou carbonate de magnésium, carbonate de calcium). Ces associations sont fréquentes, car ils ne présentent pas un pouvoir neutralisant suffisant quand ils sont utilisés seuls. Seulement quelques médicaments ne contiennent qu'un seul de ces sels (Phosphalugel® par exemple). Aucune réglementation ne définit la quantité maximale d'aluminium autorisée dans les anti-acides. Ainsi, l'apport quotidien en aluminium varie de 500 à 5000 mg en fonction de l'anti-acide utilisé.[2, 6, 104, 105, 106]

Tableau IV : Spécialités contenant de l'aluminium commercialisées en France.[6, 104, 105]

Classe thérapeutique	Spécialité	Composition			Posologie journalière maximale	Dose journalière d'aluminium (mg/j)
		Sels d'aluminium	Quantités par unité de prise (mg)	Quantité d'aluminium par unité de prise (mg)		
Anti-acides	ACIDRINE® (comprimé)	Aminoacétate d'aluminium	250	50,00	6	300
	MAALOX® (comprimé)	Hydroxyde d'aluminium	400	105,88	12	1271
	MARGA® (comprimé)	Hydroxyde d'aluminium	100	26,50	6	159
	MOXYDAR®(sachet, comprimé)	Hydroxyde d'aluminium Phosphate d'aluminium	500 300	174,24 à 226,42	4	697 à 906
	MUTESA® (susp. buv.)	Oxyde d'aluminium	3800	406,50	6	2439
	PHOSPHALUGEL® (sachet)	Phosphate d'aluminium	2576	546,00	6	3276
	POLYSILANE® (comprimé)	Oxyde d'aluminium	500	141,60	6	850
	RIOPAN® (sachet)	Magaldrate	944,50	98,00	6	588
	ROCGEL® (sachet)	Oxyde d'aluminium	1212	641,00	6	3846
	TOPAAL® (comprimé)	Hydroxyde d'aluminium	30	8,00	6	48
	XOLAAM® (comprimé)	Hydroxyde d'aluminium	200	15,88	6	635
Anti-acide + Pansement digestif	GASTROPULGITE® (sachet)	Hydroxyde d'aluminium Attapulgite de Mormoiron	500 2500	108,00 1,50	6	657
	GELOX® (sachet)	Hydroxyde d'aluminium Diosmectite	425 2500	225,00	6	1350
Pansements digestifs et anti-diarrhéiques	ACTAPULGITE® (sachet)	Attapulgite de Mormoiron	3000	1,80	3	5,40
	BEDELIX® (sachet)	Diosmectite	3000	27,00	3	81
	ELUSANES KAOLIN® (gélule)	Kaolin lourd	500	80,00 à 105,00	6	480 à 630
	GASTROPAX® (poudre)	Kaolin lourd	600	125,40	6	752
	KAOMUTH® (sachet)	Kaolin lourd	7700	1460,00	3	4380
	KARAYAL® (poudre)	Kaolin lourd	2000	418,00	5	2090
	NEUTROSES® (comprimé)	Kaolin lourd	30	6,00	12	72
	SMECTA® (sachet)	Diosmectite	3000	0,90	6	5,40
Anti-ulcéreux	KEAL® (comprimé)	Sucralfate	1000	185,00 à 215,00	4	740 à 860
	ULCAR® (comprimé)	Sucralfate	1000	190,00	4	760

2. *ANTI-ULCÉREUX*

Le sulcralfate (sulfate d'aluminium et de sucrose) est le seul anti-ulcéreux à base d'aluminium qui soit utilisé. Il a un effet similaire à celui de la cimétidine. Il protège la muqueuse gastro-intestinale et favorise ainsi sa guérison. Il est utilisé à la posologie de 1g quatre fois par jour, soit un apport de 828 mg d'aluminium par jour.[104, 105]

3. *HYPOPHOSPHATÉMIANTS*

L'aluminium est capable de former des complexes insolubles avec le phosphate. Il est donc utilisé en cas d'hyperphosphatémie chez les insuffisants rénaux, pour diminuer l'absorption intestinale du phosphate. L'hydroxyde d'aluminium est le plus utilisé dans cette indication, car son absorption intestinale et sa solubilité sont faibles. Dans l'estomac, l'hydroxyde d'aluminium réagit avec l'acide chlorhydrique pour former du chlorure d'aluminium. Celui-ci conduit à la formation de phosphates d'alumine qui seront éliminés dans les fèces, conduisant à une diminution de la phosphatémie et de la phosphaturie.[8, 66, 107]

4. *ASPIRINE TAMPONNÉE*

L'aluminium est souvent ajouté dans les médicaments contenant de l'aspirine, pour limiter son action irritante de l'estomac. Deux sels sont utilisés dans cet objectif : l'hydroxyde d'aluminium et le glycinate d'aluminium [tableau V]. La dose d'aluminium retrouvée dans chaque comprimé est de 9 à 52 mg. Ainsi, lorsque ce médicament est utilisé dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde, la dose moyenne peut aller jusqu'à 700 mg d'aluminium par jour.[104, 105]

5. *PANSEMENTS DIGESTIFS ANTI-DIARRHÉIQUES*

Les pansements digestifs, quant à eux, protègent la muqueuse en jouant le rôle de rempart entre la muqueuse digestive lésée et les sucs digestifs. L'aluminium ayant des propriétés absorbantes, il leur confère des propriétés anti-diarrhéiques en absorbant l'humidité de manière passive au niveau de l'intestin. Ainsi, des argiles riches en aluminium rentrent dans leur composition. C'est le cas notamment du kaolin, de l'attapulgite, du silicate de magnésium et d'aluminium [tableau V].[104, 105]

Tableau V : Principaux sels d'aluminium entrant dans la composition des médicaments.[104, 105]

Classes thérapeutiques	Sels d'aluminium utilisés
Anti-acides	Hydroxyde d'aluminium Acétate de dihydroxyaluminium Carbonate d'aluminium Oxyde d'aluminium Aluminate de bismuth Magaldrate Aminoacétate de dihydroxyaluminium Carbonate de dihydroxyaluminium-sodium
Anti-ulcéreux	Sucralfate
Aspirine tamponnée	Hydroxyde d'aluminium Glycinate d'aluminium
Anti-diarrhéiques Pansements digestifs	Kaolin Diosmectite Attapulgite

II. LES EFFETS DE L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE

1. *CINÉTIQUE DE L'ALUMINIUM PAR VOIE ORALE*

L'absorption intestinale de l'aluminium a été évoquée pour la première fois par Recker et coll. en 1977. Puis les travaux de Kaehny et coll. ont confirmé le fait que le tractus digestif ne constituait pas une barrière étanche au passage de l'aluminium.[66] Allain et coll.[108] ont administré du sucralfate à dose thérapeutique sous forme de granulés ou de suspension à des volontaires sains. Suite à cette administration, ils ont observé une augmentation faible mais significative de l'aluminium sérique et urinaire, ce qui suggère que l'aluminium est absorbé lors d'une administration par voie orale.

Cependant, le mécanisme d'absorption intestinale est encore mal connu. Seules des hypothèses ont été énoncées. En effet, l'étude de l'absorption intestinale est complexe à cause des nombreux facteurs qui semblent l'influencer. Ces facteurs seront énumérés plus loin. Elle semble, toutefois, avoir lieu par deux voies différentes. Le premier mode d'absorption est non saturable, et implique un passage paracellulaire passif à travers les jonctions serrées le long des entérocytes. Le deuxième est saturable, et implique quant à lui un passage transcellulaire à travers les entérocytes. Ce transport actif à travers le cytoplasme pourrait être semblable à celui du calcium, du fer ou du sodium.[66, 107] En effet, certains auteurs ont observé que l'absorption de l'aluminium dépend des concentrations en sodium et en calcium. La voie saturable semble utilisée en priorité par l'aluminium. Mais au

bout de 77% d'aluminium absorbé par cette voie, la saturation oblige l'aluminium à emprunter la deuxième voie pour les 23% restant. Cette répartition a été déterminée *in vivo* lors de l'étude de segments intestinaux isolés par Adler et Berlyne.[66]

Comme nous l'avons vu pour la dialyse, la disponibilité de l'aluminium varie selon le pH de l'eau à cause de son caractère amphotère. A un pH de 4,2, la concentration d'aluminium libre est 1000 fois plus importante que lorsqu'il est de 7. Ainsi son absorption se fera principalement en milieu acide, c'est-à-dire dans l'estomac et la partie proximale du duodénum. L'aluminium va alors passer dans le sang, puis sera éliminé dans les urines. Par contre, l'absorption sera moindre dans la partie distale, puisque le pH y est plus proche de la neutralité, rendant l'aluminium insoluble. Dans ce cas l'aluminium sera éliminé dans les selles.[104, 107, 109]

De nombreux facteurs, autres que le pH, interviennent dans la modulation de l'absorption de l'aluminium dans le tractus digestif. La dose et la forme administrées représentent bien sûr les facteurs les plus évidents. En effet, il a été observé que chez une personne en bonne santé, plus la dose d'aluminium ingérée augmente, moins le pourcentage d'absorption est important.[109] Ceci confirme que les phénomènes d'absorption sont saturables, ce qui conduit à une accumulation de l'aluminium dans les tissus.[110] Quant à la forme administrée, l'étude d'Allain et coll. citée précédemment montre que l'élimination urinaire est plus importante chez les patients ayant reçu du sucralfate sous forme de granulés que chez ceux qui l'ont reçu sous forme de suspension.[108] L'absorption de l'aluminium dépend également du sel utilisé. Kaehny et coll. ont montré que les concentrations urinaires et plasmatiques sont plus importantes après administration d'hydroxyde, de carbonate ou de dihydroacétate d'aluminium qu'après administration de phosphate d'aluminium.[107] Storer et coll. ont conforté ces résultats en observant moins d'effets indésirables liés à l'aluminium suite à son administration sous forme de phosphate d'aluminium que sous forme d'autres sels (chlorure, sulfate, nitrate ou acétate).[107]

L'état urémique joue également un rôle primordial dans l'absorption de l'aluminium dans l'organisme. Dans leur étude, Zumkley et coll. ont montré que les patients insuffisants rénaux traités par de l'hydroxyde d'aluminium par voie orale ont une aluminémie 3,5 fois supérieure à celle des témoins.[66] Sedman et coll. ont également observé des taux plasmatiques supérieurs à la normale chez des enfants insuffisants rénaux traités par des gels d'aluminium pour équilibrer leur taux de phosphate.[66] Ces deux études amènent à conclure que l'absorption intestinale de l'aluminium est plus importante chez les patients insuffisants rénaux que chez les patients dont la fonction rénale est normale. La première des trois études d'Ittel et coll. les a menés à la même conclusion.[111, 112] Il faut également noter que

l'élimination de l'aluminium ingéré se fait par voies fécale ou urinaire. Il y a toujours une augmentation de la concentration en aluminium dans l'urine. Il en résulte que le taux sanguin en aluminium peut augmenter de manière considérable chez les personnes dont la fonction rénale est déficiente.[66] Par conséquent, les insuffisants rénaux sont plus à risque de toxicité de l'aluminium lors de la prise orale de médicaments qui en contiennent.[109, 110, 111] Les auteurs en ont déduit que l'absorption est également élevée chez les personnes âgées, puisque leur fonction rénale est altérée avec le temps. Chez les jeunes enfants, en revanche, c'est l'immaturité de la barrière gastro-intestinale qui augmente l'absorption de l'aluminium. Tsou et coll. ont montré qu'elle est alors plus perméable à l'aluminium. En quantifiant l'absorption chez ces individus, Bishop et coll. ont observé qu'elle est 10 à 100 fois supérieure que chez les adultes.[66]

La présence d'autres aliments ou substances semble également intervenir dans l'absorption.[110] Il a été suggéré pendant un certain temps qu'une carence en fer pouvait être responsable d'une hausse de l'absorption de l'aluminium. Ceci à cause des ressemblances entre ces deux métaux et le fait que l'absorption de l'aluminium est médiée par les récepteurs à la transferrine à laquelle il est lié. Pourtant, cette notion reste douteuse puisqu'il n'y a pas de récepteur à la transferrine sur la paroi luminale de l'intestin grêle.[111] Ittel et coll. ont réalisé successivement trois études complémentaires qui vont aussi à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle l'absorption de l'aluminium se produit par l'intermédiaire des voies spécifiques du fer par le biais de la transferrine. Et ceci que ce soit chez des patients urémiques ou non. Ils en ont conclu qu'une carence en fer n'augmente pas l'absorption du fer, et qu'une surcharge en fer ne protège pas de la toxicité de l'aluminium en limitant son absorption.[111] Le rôle d'une carence en fer sur l'absorption de l'aluminium administré par voie orale reste encore controversé. Le rôle du citrate dans l'amélioration de l'absorption de l'aluminium a également été étudié. Priest et coll.[113] ont observé que la concentration sanguine maximale est obtenue plus rapidement lors de l'administration de citrate d'aluminium ou de citrate associé à l'hydroxyde d'aluminium que pour l'hydroxyde d'aluminium seul. De même, le taux d'aluminium retrouvé dans les urines est plus élevé pour le citrate et l'association que pour l'hydroxyde d'aluminium seul. Ils en ont conclu qu'une co-administration de citrate augmente la charge corporelle en aluminium. Plusieurs études vont également dans ce sens en montrant une augmentation de l'absorption de l'aluminium chez des patients traités à la fois par un médicament contenant de l'aluminium et par un autre médicament contenant du citrate.[66, 107] D'autres études, menées sur des animaux, ont mis en évidence des concentrations aluminiques dans le sang, l'os et le cerveau plus importantes après administration de citrate d'aluminium, qu'après administration d'une dose similaire d'aluminium sous une autre forme.[66, 107] Cette amplification de l'absorption de l'aluminium par

le citrate pourrait être due à la formation de complexes solubles aluminium-citrate qui ont été observés par Martin.[66, 107] Par contre, le phosphate, le silicium et le fluor forment des complexes insolubles en présence d'aluminium et sont rapidement éliminés par voie fécale. Ainsi, ces éléments diminuent l'absorption intestinale de l'aluminium.[66, 107, 109] Il va de soi que lors de la consommation de médicaments, d'aliments ou de boissons contenant ces substances, l'absorption de l'aluminium est influencée. La prise de café, d'alcool ou de jus de fruits peut, par exemple, amplifier l'absorption de l'aluminium puisque ces boissons sont riches en acide citrique.[66, 107, 110, 113] Par contre, en période de jeûne, l'absorption de l'aluminium est facilitée. En effet, l'étude de Drueke et coll. chez des rats a montré qu'une période de jeûne de 24 heures, entraîne une absorption d'aluminium quinze fois plus importante que chez des rats nourris normalement.[109]

Les études portant sur la fraction d'aluminium qui traverse la barrière intestinale sont toutes arrivées à des résultats différents. Greger a estimé que moins de 1% de l'aluminium ingéré traverse la barrière intestinale.[66] D'autres auteurs ont utilisé la méthode de bilan des entrées et sorties. Ils ont montré que la quantité d'aluminium retrouvée dans les fèces est inférieure à celle ingérée lors d'une consommation à dose pharmaceutique. Cependant, cette méthode n'est pas très fiable. C'est ce que suggère la grande variabilité des résultats pour une même dose ingérée.[66] Ganrot a, quant à lui, considéré que l'absorption intestinale était équivalente à l'excrétion urinaire. Il en a déduit que 0,01% de l'aluminium ingéré est absorbé. Mais l'hypothèse selon laquelle la dose absorbée serait excrétée dans les urines est fausse, puisque l'aluminium s'accumule dans les tissus lors d'une exposition continue.[66]

2. *EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LES MÉDICAMENTS ORAUX*

a. *Maladie d'Alzheimer*

Depuis que la maladie d'Alzheimer (MA) a été décrite, son origine multifactorielle a été suspectée. C'est une maladie neurodégénérative caractérisée principalement par une perte neuronale conduisant à des symptômes de démence. Deux autres éléments primordiaux la caractérisent : les plaques séniles formée par dépôt extracellulaire de la protéine β-amyloïde (Aβ) et les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) intraneuronaux dus à l'accumulation de la protéine Tau.[6, 101, 114, 115]

Certaines études ont comparé la concentration en aluminium chez les patients atteints de la MA et chez les patients non atteints. Ceci a été réalisé sur de nombreux prélèvements biologiques différents. Les études portant sur l'aluminium dans le LCR, n'y ont pas montré une concentration en aluminium différente entre les patients atteints de la MA et les autres.

Cependant, ces deux études de Kapaki et coll. et Pailler ont été réalisées sur des petites cohortes de patients. En ce qui concerne le sang, la concentration en aluminium était plus importante chez les cas dans certaines études. Un mauvais appariement des âges entre cas et témoins peut expliquer cette différence de concentration. D'autant qu'aucune différence de concentration en aluminium sérique entre des personnes atteintes de MA et des personnes saines de même âge n'a été montrée dans quatre études différentes. Pour les concentrations en aluminium urinaire, les résultats sont également controversés.[6, 101]

D'autres études se sont intéressées à la présence d'aluminium dans le cerveau. Mais, comme nous l'avons vu pour l'encéphalopathie de dialyse, la mesure de l'aluminium dans le cerveau est délicate, surtout pour des quantités très faibles.[6, 115] Cependant, onze laboratoires utilisant six techniques de dosage différentes ont trouvé des concentrations importantes d'aluminium dans le cerveau des patients atteints de la MA. Chaque protocole comprenait une comparaison à des tissus contrôles.[115] En 2006, Walton[116] a coloré les tissus hippocampiques de patients atteints de MA et de témoins non atteints avec de la phloxine. Une coloration magenta de l'aluminium est apparue chez toutes ces personnes âgées. Chez les sujets contrôles, elle était localisée dans le nucléole des neurones et de faible intensité [figure 11.A]. Chez les malades, elle était intense, à la fois dans le noyau et le cytoplasme des neurones [figure 11.B]. Il a donc supposé que deux mécanismes intervenaient : l'augmentation progressive de l'aluminium dans le noyau en commençant par le nucléole et l'accumulation dans le cytoplasme conduisant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires. Il existe toutefois un biais si l'aluminium peut s'accumuler avec le temps même chez des personnes non démentes. En effet, les patients atteints de la MA dans cette étude sont plus âgés, ce qui suffirait à expliquer une coloration plus importante.[116] De plus, une étude réalisée chez des souris jeunes ou âgées, a montré l'absence de coloration chez les jeunes souris alors qu'une coloration a mis en évidence la présence d'aluminium dans le nucléole, et parfois même dans le noyau et le cytoplasme des souris âgées.[116] Ainsi, de nombreux auteurs n'excluent pas le fait que la MA ainsi que d'autres maladies liées à l'âge, ou même l'âge lui-même, pourraient conduire à l'accumulation de l'aluminium. D'autres ont émis une hypothèse selon laquelle d'autres facteurs associés à l'aluminium causeraient cette maladie. Ou même que la présence d'aluminium dans le cerveau des malades serait un hasard. Mais cette dernière théorie est peu probable étant donné le nombre important d'études montrant un lien entre l'aluminium et la MA.[115]

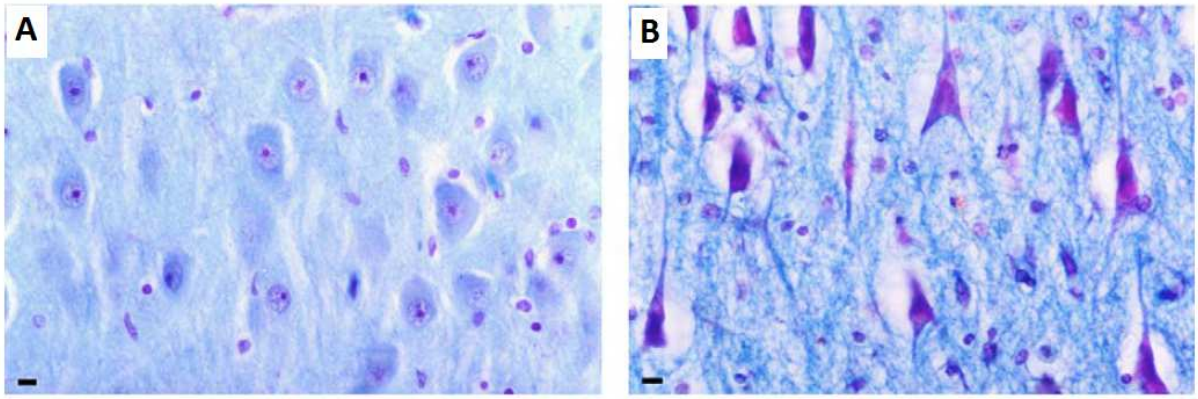

Figure 11 : Localisation de l'aluminium dans les neurones des sujets contrôles (A) (coloration de faible intensité dans le nucléole des neurones) et des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (B) (coloration intense dans le noyau et le cytoplasme des neurones).[116]

Les études ayant retrouvé de l'aluminium dans le cerveau l'ont principalement localisé dans les régions cérébrales où il y a des enchevêtrements neurofibrillaires.[101] C'est le cas de l'étude de Crapper et coll., au cours de laquelle des aluminosilicates ont été observés dans les enchevêtrements neurofibrillaires et dans les plaques séniles de sujets atteints de MA. Ainsi, le rôle potentiel de l'aluminium dans l'apparition de la maladie a été renforcé. D'autant que d'autres études ont également montré sa présence dans ces deux éléments caractéristiques de la maladie.[6] La présence d'aluminium dans les NFT suggère pourtant deux théories. Soit il est impliqué dans leur formation, soit il est attiré dans ces enchevêtrements après leur formation.[6, 116] L'étude de Klatzo et coll. est en faveur de la première suggestion, selon laquelle l'aluminium serait impliqué dans la formation des NFT. L'injection d'aluminium dans le cerveau de lapins a conduit à l'apparition de NFT.[114] Crapper et coll. ont fait une observation similaire chez des chats.[114] L'aluminium semble conduire à une hyperphosphorylation de la protéine Tau en inhibant l'activité de la protéine phosphorylase 2A. Ceci aboutirait à la formation des enchevêtrements neurofibrillaires. De plus, la spectroscopie RMN a confirmé la présence de liaisons covalentes entre les protéines Tau et l'aluminium.[116] Shin et coll. ont eux aussi supposé que l'aluminium sert de cofacteur dans la formation des NFT.[116] Eichhorn pense également que l'aluminium pourrait jouer un rôle de cofacteur dans la formation des plaques séniles et des radicaux libres.[115] Cependant, d'autres études sont plutôt en faveur de la deuxième théorie. En effet, Perl et coll. ont retrouvé de l'aluminium dans les cellules nerveuses contenant des enchevêtrements neurofibrillaires chez des personnes âgées non démentes. Pourtant, les enchevêtrements sont nettement moins nombreux dans leur cerveau que dans ceux des patients atteints de MA.[101] Bouras et coll. ont, quant à eux, trouvé de l'aluminium dans des enchevêtrements présents dans le cerveau de patients atteints de démence pugilistique liée à des traumatismes crâniens répétés (chez des boxeurs par exemple).[101] Ils ont ainsi suggéré que

l'aluminium s'accumule dans les enchevêtrements, quels qu'ils soient, et qu'il serait donc plutôt spécifique des enchevêtrements que de la MA.

Depuis, plusieurs années, les plaques séniles ont une plus grande importance que la dégénérescence neurofibrillaire dans la caractérisation de la MA.[6] Il se trouve que deux études portant spécifiquement sur les plaques séniles ont déclaré que l'aluminium est associé aux fibres amyloïdes.[101] Ce qui conforte davantage l'idée que l'aluminium serait responsable de la MA. L'aluminium semble interagir avec la protéine β-amyloïde. *In vitro*, le fait que l'aluminium améliore l'agrégation de cette protéine pour former une plaque insoluble a été mis en évidence par Mantyh et coll. Cependant, il semble que cette agrégation est facilitée par de nombreux autres ions métalliques. L'aluminium semble capable d'induire des modifications conformationnelles de la protéine β-amyloïde favorisant son agrégation. Ces modifications entraînent également la formation de fibrilles qui sont présentes dans la MA.[6] Walton a testé son colorant sur les plaques amyloïdes, mais ce test s'est avéré négatif, ce qui va à l'encontre d'un éventuel rôle de l'aluminium dans la formation des plaques amyloïdes présentes dans la MA.[116]

Comme pour les parties précédentes, l'efficacité de la DFO pour stopper l'évolution des effets indésirables a été testée par McLachlan et coll.[117] Il s'est avéré que le taux de détérioration mentale était réduit chez les patients atteints de la MA traités par DFO par rapport à ceux traités par un placebo ou sans traitement. Ils en ont déduit qu'une prise prolongée de DFO est capable de ralentir la progression de la MA. Ceci pourrait ainsi être en faveur d'un rôle de l'aluminium. Cependant, la DFO n'est pas seulement un chélateur de l'aluminium, elle chélate également le fer. Or, de nombreuses études ont montré que le fer interagit avec la protéine Tau et contribue à la formation des dégénérescences neurofibrillaires présentes dans la MA. De plus, Guo et coll.[118] ont montré qu'une administration de DFO par voie nasale chez des souris limite la formation de protéines Tau hyperphosphorylées en présence de fer. Suite à ces observations, rien ne permet d'affirmer que c'est bien l'aluminium qui est neutralisé lors de l'administration de DFO.

Flaten et coll.[119] ont observé que le taux de décès par démence parmi une cohorte de patients traités pour un ulcère gastroduodénal n'était pas significativement différent de celui observé dans la population générale. Cette étude ne représente donc qu'une faible preuve d'un lien entre la MA et les anti-acides. D'autant que dans cette étude, les démences prises en compte ne sont certainement pas toutes des MA, et que les patients n'ont peut être pas tous consommé des anti-acides à base d'aluminium. De nombreuses autres études n'ont pas mis en évidence de lien entre la MA et les anti-acides à base d'aluminium. C'est le cas notamment des études de Heyman, de Forster, de Graves et d'Amaducci.[5] Ainsi que l'étude

de Colin Jones et coll. au cours de laquelle aucune différence significative de mortalité par MA n'a été trouvée entre les patients traitant leurs ulcères par l'aluminium et les témoins.[5, 6, 115] Pourtant, l'étude de Flaten et coll. révèle que le décès arrive à un âge plus précoce chez les patients ayant déclaré consommer des anti-acides à base d'aluminium que chez les autres.[115]

La MA a surtout été étudiée dans le cadre d'une consommation d'eau du robinet par la population générale, et ce, surtout pour des raisons de praticité. La teneur en aluminium est facile à déterminer dans l'eau.[6] Des études ont montré que les personnes vivant dans les zones où la concentration en aluminium de l'eau est importante ont 1,5 à 2 fois plus de risques d'être atteints de la MA que ceux qui vivent là où la concentration est inférieure. D'autres études ont montré que les personnes buvant de l'eau du robinet sont également plus à risque que les personnes qui boivent de l'eau embouteillée ou d'autres boissons.[101] Cependant, la plupart de ces études ne tenaient pas compte des autres sources d'aluminium, parfois beaucoup plus importantes, auxquelles étaient exposés les sujets étudiés.[6] Comme l'eau ingérée suit le même cheminement que les médicaments administrés par voie orale, la cinétique de l'aluminium semble être la même dans ces deux cas. La MA qui a été liée à l'aluminium présent dans l'eau peut donc aussi l'être à l'aluminium des anti-acides et des autres médicaments administrés par voie orale.

Plusieurs biais sont à prendre en compte. D'abord, lorsque les études sont réalisées sur des animaux, ceux-ci sont modifiés génétiquement pour avoir la protéine précurseur de l'amyloïde humaine et d'autres protéines caractéristiques de la MA. Cependant, il est difficile d'obtenir un modèle animal avec toutes les caractéristiques nécessaires à l'étude de la MA telle qu'elle serait chez l'Homme. De plus, l'aluminium a souvent été injecté directement dans le cerveau des animaux, ce qui n'est pas le cas pour l'Homme.[101] Ensuite, il y a un biais de mémoire important quant à la prise d'anti-acides ou d'autres médicaments à base d'aluminium par les patients puisqu'ils sont atteints, le plus souvent, d'une altération de la mémoire, qui est l'un des principaux symptômes de la MA. Enfin, un biais d'un tout autre ordre réside dans le fait que les sujets utilisent de l'eau du robinet dans la vie quotidienne, et notamment pour ingérer les médicaments oraux à base d'aluminium.[119]

En résumé, le rôle de l'aluminium présent dans les médicaments oraux (notamment les anti-acides) dans l'apparition de la MA est controversé. De nombreux arguments en faveur peuvent être cités, mais la plupart de ces arguments sont contredits par d'autres observations. La présence d'aluminium dans le cerveau, principalement dans les enchevêtrements neurofibrillaires et les plaques séniles des patients atteints de la maladie constituent des éléments majeurs en faveur de ce lien. Pourtant, sa présence dans les

plaques séniles ne semble pas certaine, et sa présence dans les enchevêtrements neurofibrillaires pourrait être plutôt une conséquence que la cause elle-même. Quant à sa présence dans le cerveau, elle peut être due à l'accumulation de l'aluminium au cours de la vie. De plus, la DFO semble en diminuer l'évolution, mais il est probable que cette observation soit plutôt liée au rôle du fer dans la pathogenèse de la maladie qu'au rôle de l'aluminium. Ainsi, de nombreux doutes planent encore sur le rôle de l'aluminium dans la MA, d'autant que cette maladie est multifactorielle.

b. Encéphalopathie

L'implication de l'aluminium dans l'encéphalopathie a déjà été évoquée dans la partie traitant la dialyse. Certains auteurs pensent que l'aluminium administré par voie orale à des personnes ayant des capacités d'élimination diminuée peut être lui aussi responsable d'encéphalopathie. D'autant qu'une étude a montré que l'ingestion d'hydroxyde d'aluminium entraîne une augmentation de l'aluminémie chez des patients normo-rénaux.[71] De plus, plusieurs cas d'encéphalopathie de dialyse ont été décrits chez des patients insuffisants rénaux n'ayant jamais été traités par dialyse, mais ayant pris de l'hydroxyde d'aluminium pour équilibrer leur taux de phosphate.[71] Le cas d'une femme hémodialysée a été étudié par Shirabe et coll.[72] Celle-ci a développé une encéphalopathie et présentait des concentrations en aluminium dans le sang et le LCR relativement élevées, malgré un taux acceptable d'aluminium dans le liquide de dialyse. Il semblerait que ceci soit dû à l'hydroxyde d'aluminium qu'elle a ingéré par voie orale sur la même période. Ce cas conforte l'idée que l'aluminium peut également provoquer une encéphalopathie chez les insuffisants rénaux lorsqu'il est administré par voie orale.

c. Ostéomalacie

L'ostéomalacie a elle aussi été abordée dans la partie sur la dialyse. Des observations faites lors de l'administration d'anti-acides chez des sujets normo-rénaux viennent conforter le rôle de l'aluminium dans son apparition.

Le cas d'un homme ayant utilisé un anti-acide à base d'hydroxyde d'aluminium (Maalox®) au long cours a été décrit par Carmichael et coll.[120] Il présentait une ostéomalacie associée à une ostéite fibreuse à la biopsie. Une augmentation de la teneur minérale de l'os a été obtenue après interruption de la consommation d'anti-acides et l'instauration d'un traitement par voie orale à base d'aluminium et de phosphore. Ainsi, l'aspect radiographique de la maladie osseuse s'est amélioré et les douleurs osseuses se sont atténuées. La scintigraphie osseuse et les radiographies ont mis en évidence une ostéopénie et la biopsie osseuse a montré une ostéomalacie chez une femme soufrant d'hyperacidité gastrique traitée par

Maalox®. L'arrêt du traitement anti-acide a entraîné la diminution de ses douleurs osseuses.[121] Woodson a, quant à lui, décrit le cas d'une ostéomalacie sévère chez une femme normorénale. Il s'est avéré que cette femme utilisait un médicament à base d'aluminium et de magnésium en automédication. Tout en respectant la posologie indiquée sur l'emballage, elle avait consommé en tout et pour tout 18 kg d'aluminium et 15 kg de magnésium élémentaires sur une période de 8 ans.[122] Un quatrième cas d'accumulation d'aluminium dans l'os a été décrit chez un patient ayant un ulcère peptique avec fonction rénale normale qui avait pris pendant 25 ans de l'aluminium par voie orale en grande quantité.[119] Ces quatre cas montrent que les anti-acides au long cours sont responsables d'ostéomalacie même à posologie classique chez des personnes dont la fonction rénale est normale.

Comme nous l'avons vu plus haut, l'hydroxyde d'aluminium joue le rôle de chélateur du phosphate. Il va de soi qu'il est également capable de se lier au phosphore alimentaire. L'absorption intestinale de ce dernier serait donc limitée et conduirait à l'ostéomalacie par épuisement du phosphore dans l'organisme.[25, 120, 122] En effet, il a été observé que lors de l'arrêt de l'apport en hydroxyde d'aluminium, le taux sérique de phosphore revient à la normale. Chez des gros consommateurs d'aluminium par voie orale, le défaut de minéralisation peut donc avoir deux origines liées à la présence d'aluminium. La première serait l'accumulation d'aluminium dans les os, comme nous l'avons montré lors de la dialyse. La deuxième serait l'épuisement du phosphore par défaut d'absorption.[121]

Cependant, il a également été montré récemment que l'acidité gastrique est nécessaire pour une bonne absorption intestinale du calcium. L'acide gastrique semble solubiliser le calcium et le rendre ainsi plus facilement absorbable. Plusieurs études ont été menées sur le sujet. L'une d'entre elles a permis d'observer que l'absorption de carbonate de calcium augmente lors de la stimulation de la sécrétion d'acide gastrique. Or l'homéostasie du calcium est nécessaire pour un bon état osseux. Des études épidémiologiques ont montré que l'utilisation d'Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) est associée à une augmentation du nombre de fractures de hanches. Ainsi, l'utilisation de traitement ayant pour objectif de diminuer l'acidité gastrique, tels que les anti-acides pourrait entraîner des troubles osseux.[106] L'auteur de cette étude émet un doute quant au fait que l'aluminium des anti-acides soit responsable des effets osseux, en émettant l'hypothèse que l'activité anti-acide en soit elle-même responsable.

Le rôle de l'aluminium dans les troubles osseux suite à l'ingestion de médicaments oraux en contenant semble fort probable. Bien qu'il ne soit sans doute pas le seul responsable lors de la consommation d'anti-acides, puisque l'absence d'acidité semble également intervenir.

3. *ALTERNATIVES*

Les anti-acides aluminiques ont été beaucoup prescrits puisqu'ils étaient pendant un certain temps les seuls sur le marché. Cependant, depuis une trentaine d'années, une diminution de leur utilisation est observée car ils sont maintenant remplacés par les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine et par les IPP. Les anti-acides à base d'aluminium ne sont maintenant utilisés que de manière épisodique en traitement d'appoint de la dyspepsie et des troubles digestifs hauts. Les spécialités à base d'argiles (type Smecta®) sont encore utilisées au long cours dans le traitement des troubles digestifs bas. Ces médicaments sont pauvres en aluminium.[2, 6, 119] L'utilisation de médicaments dépourvus d'aluminium est conseillée pour éviter ses effets indésirables.

Il est également recommandé d'utiliser des médicaments exempts d'aluminium pour contrôler l'hyperphosphatémie des insuffisants rénaux. Les sels d'aluminium peuvent être remplacés par des chélateurs de phosphate à base de calcium ou d'hydroxyde de magnésium par exemple.[104]

III. CONCLUSION

De nombreux médicaments administrés par voie orale contiennent de l'aluminium. C'est le cas notamment des anti-acides qui font partie des médicaments les plus vendus en officine que ce soit sur ordonnance ou en automédication.[6, 104]

Selon l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des anti-acides, « *dans le cadre des conditions normales d'utilisation, l'exposition reste modérée, en raison de la faible absorption de l'aluminium contenu dans les anti-acides* » (environ 0,1%).[103] Pourtant, la toxicité de l'aluminium a été confirmée chez les insuffisants rénaux ou lors d'un usage prolongé ou à des doses massives. Aucune preuve n'a été évoquée, ni chez les patients ayant une fonction rénale normale, ni dans les conditions normales d'utilisation.[6] Il faut donc s'en méfier, surtout chez l'insuffisant rénal. Or, les principales personnes à en utiliser sont les personnes âgées, qui le plus souvent ont une fonction rénale altérée.[104]

PARTIE II : PRÉSENCE DE L'ALUMINIUM EN COSMÉTIQUE

Le Code de la Santé Publique définit un produit cosmétique comme étant « *une substance ou préparation, autre que les médicaments, destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain ou avec les dents et muqueuses en vue de les nettoyer, de les parfumer, de les protéger ou de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect ou de corriger les odeurs corporelles* ». Ainsi, de nombreux produits vendus en pharmacie ou dans le commerce entrent dans cette définition, tels que les déodorants et anti-transpirants, tous types de crèmes, émulsions, lotions des gammes de parapharmacie, les produits de maquillage (rouges à lèvre, fonds de teint, vernis à ongles…), les dentifrices, etc.[123, 124]

Avant sa mise sur le marché, un produit cosmétique ne nécessite pas d'AMM, à l'inverse des médicaments. Le fabricant est le seul responsable de la sécurité du produit. Pour la formulation de celui-ci, il doit tenir compte des listes de substances interdites et des teneurs autorisées. Néanmoins, les produits sont contrôlés par l'ANSM et la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), après leur commercialisation, afin de garantir l'absence de danger pour la santé humaine.[124]

De plus, un système de cosmétovigilance existe en France. Mais les déclarations d'effets indésirables ne sont pas obligatoires et aucune sanction n'est prévue. Le nombre d'effets indésirables déclarés liés à ces produits est donc faible et il est difficile de déterminer clairement l'imputabilité de l'aluminium dans leur apparition.[6]

Les débats autour de la présence d'aluminium dans les anti-transpirants et les effets indésirables qui en découlent ont été tellement nombreux depuis la fin du XXème siècle, qu'une partie complète de ce travail est réservée à ces produits appliqués principalement au niveau des aisselles. Sa présence dans les autres cosmétiques sera traitée de manière plus générale.

CHAPITRE 1 : ALUMINIUM ET ANTI-TRANSPIRANTS

I. LES SELS D'ALUMINIUM, DES ANTI-TRANSPIRANTS EFFICACES

1. *PHYSIOLOGIE DE LA SUDATION*

La sueur est émise par deux principaux types de glandes sudoripares : les glandes eccrines et les glandes apocrines [figure 12]. Les premières participent à la thermorégulation de l'organisme en produisant de la sueur eccrine qui lors de son évaporation, va conduire à un refroidissement immédiat. Près de deux millions de ces glandes sont réparties sur l'ensemble du corps humain, mais principalement au niveau des paumes de mains, des plantes de pieds, de la poitrine et du front. Au niveau des mains et des pieds, la production de sueur est plutôt signe de stress ou d'émotion. Elles sont innervées par des fibres sympathiques et sont sensibles aux stimulations parasympathiques. Leur sécrétion est stimulée par l'acétylcholine et la pilocarpine et inhibée par l'atropine et les anti-cholinergiques. Les secondes apparaissent seulement après la puberté. Elles sont présentes au niveau des aisselles, des régions ombilicale, pubienne, anale, et mammaire. Ces glandes sécrètent de la sueur apocrine sous l'effet de stimuli émotionnels, tels que l'angoisse, la frayeur, et l'excitation sexuelle. Cette sécrétion est déclenchée par les fibres sympathiques adrénergiques, mais ni par les stimulations cholinergiques, ni par la température comme les glandes eccrines.[125, 126, 127, 128]

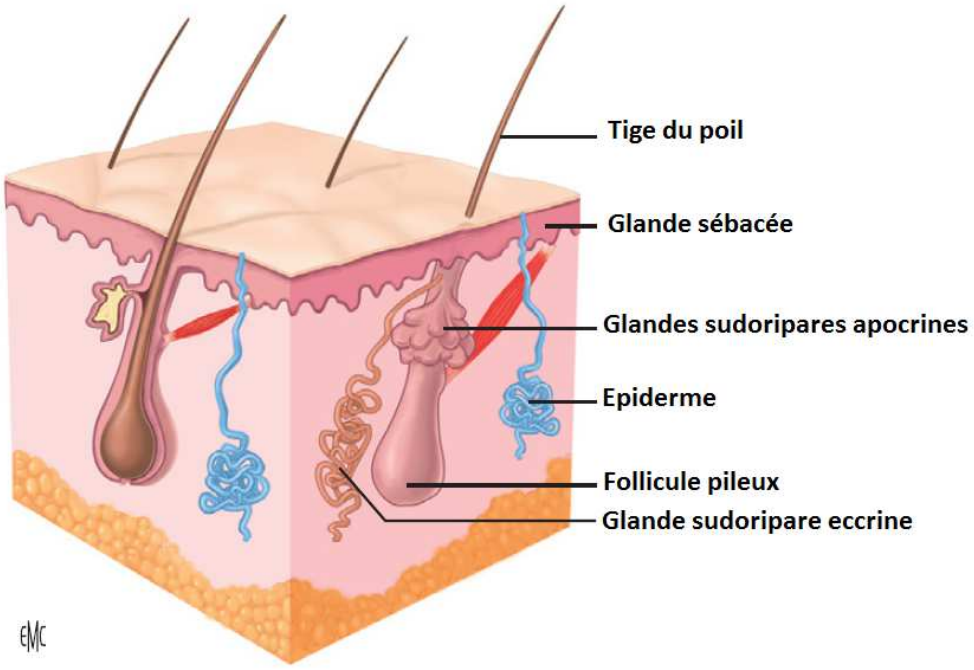

Figure 12 : Localisation des glandes sudoripares dans une coupe de peau.[129]

Les glandes sudoripares sécrètent 0,5 à 1 litre de sueur par jour en moyenne. Cette sécrétion quotidienne peut monter jusqu'à 3 litres lors d'une canicule ou d'exercices physiques intenses. Les sueurs eccrine et apocrine ont des compositions très proches l'une de l'autre. Elles sont constituées à 99% d'eau dans laquelle sont dispersés ou dissous 0,5% de sels minéraux et 0,5% de matières organiques. La sueur apocrine est légèrement opalescente, alors que la sueur eccrine est incolore. Ceci s'explique par la présence de plus de matière organique d'origine lipidique, d'urée et d'ammoniaque dans la première. Lors de leur émission, ces deux types de sueur sont inodores. C'est la décomposition des matières organiques qu'elles contiennent, par les bactéries de la flore cutanée qui les rend malodorantes. En effet, ces bactéries transforment les matières organiques en acides gras à chaîne courte malodorants, tels que les acides caprylique, caprique, valérianique, etc. La sueur apocrine ayant une composition légèrement différente, est génératrice de plus d'odeurs.[125, 126, 127, 128]

2. HYPERHIDROSE, BROMHIDROSE ET RÔLE DES ANTI-TRANSPIRANTS

L'hyperhidrose est définie comme une transpiration excessive. Elle concerne 25% des français. Elle est généralement localisée. Dans ce cas elle touche principalement les aisselles, les paumes de main, les plantes de pied et le visage. Elle peut également être généralisée, ce qui est plus rare. Cette sudation excessive peut être secondaire à des maladies (maladie de Parkinson, insuffisances rénale et hépatique, diabète, surpoids, désordres hormonaux, infections, etc.) ou à l'utilisation de médicaments (bétabloquants, neuroleptiques, antidépresseurs). La bromhidrose quant à elle, est le dégagement d'odeurs désagréables. Dans la société actuelle, les mauvaises odeurs sont synonymes de mauvaise hygiène et la transpiration visible est synonyme d'émotions incontrôlées. Ainsi l'hyperhidrose et la bromhidrose, ou même une sudation normale, ont un impact dans la vie quotidienne, pouvant conduire à un inconfort, un isolement ou une perte de confiance en soi.[125, 126, 128]

Il existe plusieurs moyens d'agir sur ces deux inconvénients majeurs de la sudation. D'abord, en masquant les odeurs par un parfum. C'est le rôle des déodorants non antiseptiques. Ensuite, en agissant sur l'origine des mauvaises odeurs. C'est le rôle des déodorants antiseptiques qui éliminent les microorganismes responsables de la dégradation de la sueur en composés odorants. Enfin, en agissant plus en amont, sur la sécrétion de la sueur elle même. C'est le rôle des anti-transpirants qui diminuent cette sécrétion. Cependant, ils ne la réduisent que d'environ 50%. Ils ont, par conséquent, une activité déodorante, par absence de substrat à décomposer.[125, 126, 128]

Le mécanisme d'action des sels d'aluminium pour inhiber la transpiration a été étudié par Papa et Kligman.[130] Ils ont appliqué du chlorure d'aluminium sous pansement occlusif sur

l'avant-bras de volontaires. Ceci a conduit à l'anhidrose pendant quelques jours, puis à une transpiration faible les jours suivants. Même lors de leur passage dans une enceinte chauffée et humide, ces individus n'ont pas transpiré. Une glycogénolyse a été mise en évidence sur les zones non traitées et les zones traitées après une heure dans l'enceinte. Elle est la preuve d'une sécrétion intacte de sueur au niveau des glandes. Ainsi, la sueur est bel et bien sécrétée par les glandes, mais quelque chose l'empêche d'arriver à la surface de la peau lors de l'application de l'aluminium. Papa et Kligman. ont pensé à une fermeture des pores sudoripares. Mais deux de leurs expériences ont permis de montrer le contraire. Le dépôt d'un scotch pour obstruer les pores n'empêche pas la transpiration [figure 13]. Et le test au bleu de méthylène montre une intensification des motifs des pores [figure 14]. Ils sont plus grands et plus colorés, ce qui signifie qu'ils sont plus perméables au colorant, et que par conséquent ils devraient l'être à la sueur. La sueur est donc résorbée entre sa production au niveau des glandes sudoripares et sa sécrétion au niveau des pores. Papa et coll. ont supposé que l'eau contenue dans la sueur est résorbée dans le derme par des petites perforations causées par l'aluminium dans les canaux sudoripares.[127, 130]

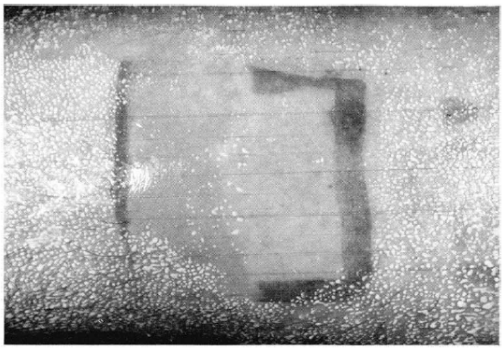

Figure 13 : L'obstruction des pores par un scotch n'empêche pas la libération de sueur.[130]

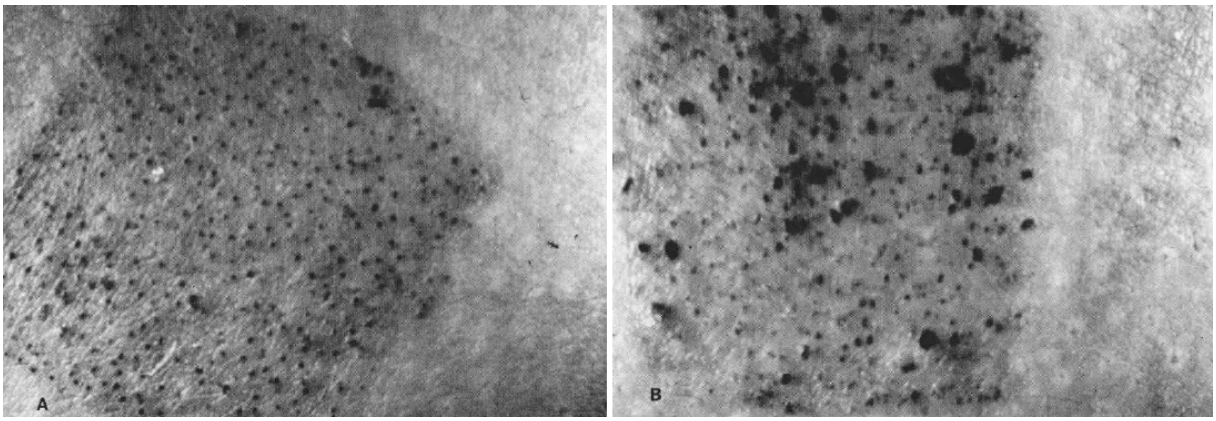

Figure 14: Intensification des motifs des pores mise en évidence par le test au bleu de méthylène.[130]

3. *COMPOSITION DES ANTI-TRANSPIRANTS ET DIFFÉRENTS SELS D'ALUMINIUM UTILISÉS*

Les anti-transpirants sont également appelés antisudoraux ou antiperspirants. Leurs composants principaux sont actuellement des sels d'aluminium, parfois associés à des sels de zirconium. Avant l'utilisation de ces sels, plusieurs substances avaient été testées en tant qu'anti-transpirant. Des dérivés du formol et de l'acide borique ont été utilisés pour leur propriété astringente, mais ont été interdits à cause de leurs toxicités neurologique, digestive et rénale. Le glutaraldéhyde a ensuite été employé, mais la coloration qu'il provoquait au niveau de la peau et les douleurs qu'il engendrait ont mené à abandonner son utilisation. Le talc, l'alun et le tanin officinal ont été beaucoup appréciés par les militaires avant de devenir désuets eux aussi. En même temps, l'utilisation de l'aluminium a évolué durant le XXème siècle, passant par différents sels et formulations. L'efficacité de ces formules s'est améliorée progressivement tout en diminuant les effets indésirables des anti-transpirants. Le chlorure d'aluminium a été le premier à être utilisé. Mais son caractère irritant et son efficacité limitée, ont mené à le remplacer par le chlorhydrate d'aluminium, d'efficacité semblable mais mieux toléré. L'association à l'alcool et la formulation de complexes métalliques a permis d'améliorer son efficacité. L'adjonction de tampon réalisée par la suite l'a rendu encore plus actif et mieux toléré. Le chlorhydrate d'aluminium est aujourd'hui le plus fréquemment rencontré dans les anti-transpirants, mais nombreux sont les autres sels d'aluminium encore utilisés [tableau VI].[127, 131]

Tableau VI : Différents sels d'aluminium utilisés dans les déodorants et les antisudoraux.[131]

Sels d'aluminium	Usages
Chlorhydrate d'aluminium	Anti-transpirant
Aluminium capryloyl glycine	Anti-transpirant
Alun de potassium (sulfate d'aluminium et de potassium)	Anti-transpirant
Aluminium sesquichlorohydrate	Anti-transpirant
Chlorhydrate d'aluminium	Déodorant

En effet, les sels d'aluminium ont des propriétés intéressantes. Leur capacité à précipiter et leur action astringente leur permettent de rétrécir le diamètre des canaux sudoripares, diminuant ainsi l'écoulement de la sueur. De plus, en milieu humide, une réaction chimique locale se produit : $Al^{3+} + 3H_2O \rightarrow Al(OH)_3 + 3H^+$. De l'acidité se dégage de cette réaction, et joue un rôle antiseptique. La flore bactérienne est donc localement inhibée. C'est ainsi que les sels d'aluminium agissent à la fois sur la sueur et sur l'odeur.[125, 126, 127, 128, 129]

Les sels de zirconium ont également des propriétés anti-transpirantes et bactériostatiques. Ainsi, l'association de ces deux types de sels est utilisée pour amplifier l'action. Cependant,

leur utilisation est réglementée en Europe, alors qu'ils continuent à être fortement utilisés outre-Atlantique. En effet, les sels de zirconium sont génotoxiques et mutagènes. Ils induisent aussi des granulomes dermiques et pulmonaires. Ainsi, leur présence dans les aérosols est interdite en Europe et seul l'usage de zirconium anhydre ou associé en faible proportion est autorisé dans les autres formes d'antiperspirants.[125, 126, 127, 128]

4. *QUANTITÉ D'ALUMINIUM AUTORISÉE DANS LES ANTI-TRANSPIRANTS*

Dans son rapport d'expertise de 2011 sur l'« *Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques* », l'AFSSAPS a conclu à la nécessité d'abaisser de 5 à 0,6% la teneur autorisée en aluminium pur dans les anti-transpirants. Ceci pour limiter le risque d'effets systémiques lors d'une exposition chronique à l'aluminium. Cette valeur a été volontairement exprimée en pourcentage d'aluminium afin d'être applicable à l'ensemble des formes aluminiques utilisées dans les antiperspirants. Indiquée sous cette forme, elle peut être également considérée comme recommandée pour tous les autres produits cosmétiques.[131]

II. LES EFFETS DE L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LES ANTI-TRANSPIRANTS

1. *CINÉTIQUE DE L'ALUMINIUM PAR VOIE CUTANÉE*

L'équipe d'Anane a étudié l'absorption suite à l'application percutanée d'une faible concentration de chlorure d'aluminium *in vivo* sur la peau rasée de souris. Elle a engendré une augmentation du taux d'aluminium dans le sang, le cerveau, et l'urine par rapport aux souris témoins. Cette étude a été comparée à une autre au cours de laquelle l'aluminium a été administrée par voie orale. Les chercheurs ont alors montré que chez les souris, l'aluminium est plus absorbé lorsqu'il est administré par voie transcutanée.[6, 109, 131, 132] Flarend et coll. ont réalisé une étude d'absorption cutanée de l'aluminium. Ils ont appliqué du chlorhydrate d'aluminium marqué à l'^{26}Al sous pansement occlusif au niveau des aisselles de deux volontaires. La proportion d'aluminium absorbée par la peau chez ces deux personnes a été estimée à 0,012%. Ils en ont conclu que le passage transcutané de ce métal est négligeable chez l'Homme. Mais cette étude n'est pas réalisée dans les conditions normales d'utilisation des anti-transpirants puisque habituellement, ils ne sont appliqués ni de façon occlusive, ni à cette concentration, ni durant une période aussi courte.[6, 126, 131, 133, 134] Une étude menée cette fois par Guillard et coll. a montré un passage transcutané de l'aluminium chez une femme ayant utilisé 1 g d'anti-transpirant à 20% de chlorure d'aluminium tous les jours pendant 4 ans. De l'aluminium a été trouvé dans son sang et ses urines à un taux nettement plus élevé que chez les témoins. Après l'arrêt de l'utilisation, ils ont observé une

diminution des symptômes et un retour à la normale des taux plasmatique et urinaire.[134] Ces études ont donc montré la capacité de l'aluminium à traverser la peau.

Lors de leur étude, Anane et coll.[132] ont trouvé un taux d'aluminium dans le cerveau, le sang et l'urine supérieur chez les souris adultes que chez les jeunes souris, ce qui laisse penser qu'il y a une accumulation de l'aluminium dans l'organisme avec le temps. Ceci pose problème en ce qui concerne les anti-transpirants et les autres cosmétiques, puisqu'ils sont amenés à être appliqués très fréquemment, voire plusieurs fois par jour, durant toute la vie de la personne.

En 2011, une étude menée par le laboratoire PMIC à la demande de l'AFSSAPS a étudié trois formulations d'anti-transpirants : *roll-on*, *stick*, aérosol. Chacun d'eux contenaient 20% de chlorhydrate d'aluminium. Leurs applications sur peau humaine saine et sur peau lésée ont été comparées *in vitro*. Il en est ressorti qu'une peau saine « absorbe » à 0,5% alors qu'une peau lésée « absorbe » à 18% quelle que soit la formulation utilisée. Il y a donc un intérêt à éviter l'application de ces produits sur une peau lésée, afin d'en limiter les effets indésirables.[131]

L'aluminium appliqué sur la peau est capable de diffuser dans différents organes après avoir traversé la barrière cutanée. Sa présence dans le cerveau et en particulier dans l'hippocampe a été mise en évidence par Anane et coll. dans l'étude précitée.[132] Ils en ont également trouvé dans différents organes fœtaux et dans le liquide amniotique. Ils en ont déduit qu'un passage transplacentaire de l'aluminium est possible.[109]

Cependant, l'exposition transcutanée à l'aluminium n'est pas la seule à laquelle les individus sont exposés. En effet, l'aluminium est omniprésent dans notre environnement quotidien. Rien ne prouve que sa présence dans le sang, le cerveau, les urines et les organes fœtaux au cours de ces expériences soit lié au passage de l'aluminium à travers la peau. De plus, une contamination par l'environnement du laboratoire ne peut pas être exclue. Il faut également noter, que la plupart de ces études ont été réalisées sur une peau de souris. Or la biodisponibilité n'est pas équivalente entre celle-ci et la peau humaine. En effet, le nombre d'assises cellulaires est différent entre les deux espèces ce qui peut modifier considérablement l'absorption de l'aluminium par le tissu cutané.[6]

2. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LES ANTI-TRANSPIRANTS

a. Irritations

La réaction des sels d'aluminium avec l'eau conduit à la production d'ion H^+, comme nous l'avons vu précédemment. Les sels dans lesquels l'aluminium est associé au chlore conduisent ainsi à la formation d'acide chlorhydrique au pouvoir très irritant. Cependant, le potentiel irritant de l'anti-transpirant dépend de la forme aluminique entrant dans sa composition. La forme anhydre du chlorure d'aluminium est plus irritante que les composés partiellement hydrolysés. Ceci explique la tendance à remplacer le chlorure d'aluminium par des chlorhydrates dans les anti-transpirants.[127, 131]

Des cas d'irritation après l'application de chlorure d'aluminium hexahydraté ont été observés chez l'Homme, lors des tests d'efficacité des sels d'aluminium contre l'hyperhidrose. Quelques jours seulement après l'arrêt de l'utilisation, l'irritation disparaissait.[131] Pourtant, aucune irritation n'avait été mise en évidence chez le lapin après application pendant 5 jours de chlorure ou de chlorhydrate d'aluminium. Aucune non plus après application de nitrate, de sulfate et d'hydroxyde d'aluminium dans les mêmes conditions. Dans cette étude seuls les silicates d'aluminium et de magnésium ont provoqué une faible irritation cutanée chez l'animal.[131] Cette contradiction peut sûrement s'expliquer par des différences histologiques entre la peau des lapins et celle de l'Homme. Cependant, les tests d'efficacité ont été menés chez des patients atteints d'hyperhidrose, et ne constituent pas forcément la preuve qu'un effet identique serait retrouvé chez des personnes transpirant de manière normale.[131] Des déclarations de cosmétovigilance portant sur des réactions cutanées suite à l'application d'un anti-transpirant ont été relevées. De fortes démangeaisons, une sensation de brûlure intense, une irritation modérée avec papules et prurit ont été mentionnées. Toutes ces réactions cutanées ont disparu à l'arrêt de l'utilisation de l'anti-transpirant.[131] Cependant, aucune certitude n'existe quant à l'imputabilité de l'aluminium dans ces réactions causées par les anti-transpirants chez des personnes sans problème de transpiration anormale.

b. Eczéma de contact

Un eczéma de contact est dû à une sensibilisation à un allergène ayant été en contact avec la peau. Ainsi il est facile d'attribuer à un déodorant ou à un anti-transpirant l'origine d'un eczéma situé dans le creux axillaire. Une étude de Garg et coll. a décrit une réaction d'hypersensibilité au chlorure d'aluminium mise en évidence par un patch-test positif suite au contact cutané avec un anti-transpirant en contenant.[131] Le potentiel effet allergisant des sels d'aluminium est renforcé par la présence d'un eczéma de contact, découvert par Tosti et son

équipe, au niveau des mains et des avant-bras chez un travailleur du marbre utilisant des sels d'aluminium abrasifs.[131] D'après ces deux études, l'aluminium semble être une substance allergène. Mais de nombreuses substances de ce type sont également présentes dans les anti-transpirants et les autres cosmétiques appliqués sur la peau. [voir Partie II, chap. 2] Donc rien ne prouve que l'aluminium soit responsable de tous les eczémas et réactions d'hypersensibilité apparaissant suite à une application cutanée de ces produits.[135]

c. Cancer du sein

L'incidence du cancer du sein a augmenté au cours des dernières décennies, chez les hommes comme chez les femmes. De nombreuses raisons ont été évoquées. Entre autres, le rôle des cosmétiques a été cité, principalement ceux appliqués au niveau des aisselles tels que les anti-transpirants et les déodorants.[136 137, 138]

McGrath a constaté que l'incidence du cancer du sein évolue parallèlement à celle des ventes de déodorants et d'anti-transpirants. Il en a déduit que ces produits avaient, d'une manière ou d'une autre, un rôle dans l'augmentation du nombre de cancers du sein. Cependant, il n'a pas tenu compte des autres paramètres modifiés depuis les années 1940, comme l'augmentation du marché des appareils ménagers, des ordinateurs, de l'automobile ou même l'augmentation du nombre de voyages à l'étranger. De plus, l'incidence du cancer du sein a stagné à partir des années 1970 chez les jeunes femmes, grandes utilisatrices de ces produits, et elle a même décru chez les femmes plus âgées, tandis que le marché des anti-transpirants a continué d'augmenter.[134] Il existe donc d'autres facteurs impactant l'évolution du cancer du sein.

Des gènes de susceptibilité pouvant jouer un rôle dans le cancer du sein ont été identifiés. Il s'agit des gènes BRCA1 et BRCA2, qui augmenteraient le risque de développer ce type de cancer, suite à une mutation. Mais ces gènes ne seraient la cause que de 5 à 10% des cancers du sein.[137] Les autres tumeurs du sein seraient d'origine environnementale, liées au mode de vie.[133] L'impact de l'âge des premières menstruations et de la ménopause, de la prise d'une pilule contraceptive ou de traitement hormonal de substitution de la ménopause, et du nombre de grossesses a laissé suggérer un rôle de l'exposition aux œstrogènes.[137, 139]

Lee et coll.[140] ont réalisé des biopsies mammaires, puis ont classé les lésions en fonction du type de tissu (tissu normal, tissus tumoral bénin ou malin) et de leur localisation [figure 15]. Ils ont observé une localisation préférentielle des lésions dans le quadrant supéro-externe du sein. Celle-ci serait liée à un tissu épithélial plus dense dans cette zone.[131] Cependant, avec les années, une augmentation des carcinomes situés dans cette zone a été retrouvée dans plusieurs études. Cette augmentation, malgré un tissu épithélial qui ne change pas, laisse

penser qu'il est peu probable que seule la structure du tissu épithélial intervienne.[133, 137, 138, 141, 142] De plus, la répartition des cancers dans les différents quadrants est identique dans les gros et les petits seins, en dépit de la quantité moins importante de tissus dans les seins les moins volumineux.[143] Il fallait donc trouver une ou plusieurs autres explications à cette localisation dominante.

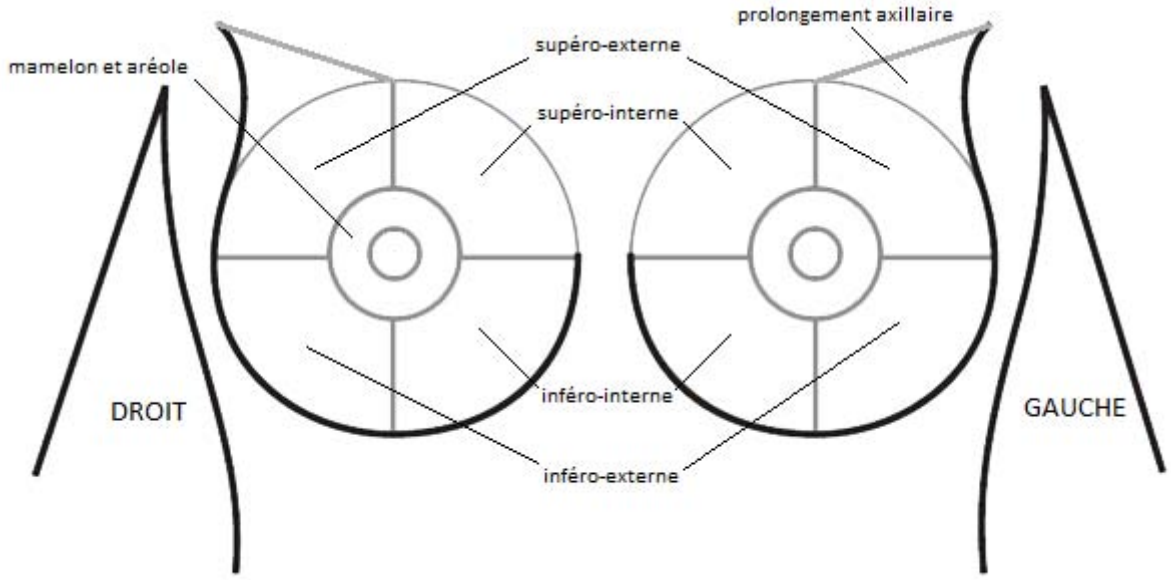

Figure 15 : Localisation des quadrants des seins.

Darbre et coll.[139] ont étudié la teneur en aluminium dans les sécrétions mammaires de femmes atteintes ou non d'un cancer. L'aluminium s'est révélé plus fortement présent dans les seins des femmes ayant un cancer. Une autre étude s'est intéressée à la teneur en aluminium dans plusieurs régions de la poitrine (des aisselles au sternum). Elle a ainsi montré que le taux d'aluminium est plus important dans la partie externe de la poitrine. Ces chercheurs ont émis l'hypothèse que cette forte teneur en aluminium dans la région externe du sein pourrait être due à la proximité des aisselles où sont appliqués les anti-transpirants et les déodorants. Cependant, rien ne prouve que l'aluminium retrouvé dans la poitrine provienne bien de ces produits.[126, 139, 144] De plus, la présence d'aluminium dans le sein pourrait être une conséquence du cancer plutôt qu'une cause. Le tissu tumoral pourrait agir comme réservoir de l'aluminium systémique apporté par l'environnement et l'alimentation, ce qui expliquerait sa forte teneur dans les poitrines atteintes.[144]

La théorie d'un lien entre les produits appliqués au niveau des aisselles et le cancer du sein a été fortement étudiée par la suite. Pour que les composants chimiques de ces cosmétiques soient impliqués dans la cancérogenèse au niveau du sein, il faut qu'ils puissent porter préjudice à l'ADN cellulaire et interférer avec les voies de croissance. En effet, ce cancer

survient suite à des changements génétiques dans les cellules somatiques de la poitrine (principalement les cellules épithéliales des canaux des seins). Ceci se poursuit par une perte du contrôle de la croissance de ces cellules. Leur développement incontrôlé conduit à une tumeur.[133]

Une instabilité génomique a été observée dans la zone externe du sein. Or des cellules génétiquement modifiées sont plus sensibles au phénomène de cancérogenèse. Cette instabilité serait due à des produits génotoxiques appliqués dans cette région du corps.[141] L'aluminium, qui a un potentiel génotoxique connu, pourrait en être la cause. Cette hypothèse a été appuyée par l'observation d'une forte liaison entre l'ADN et l'aluminium à pH neutre, induisant des mutations. De plus, l'aluminium entraîne des troubles des voies de signalisation en agissant au niveau épigénique.[133, 137, 143]

Comme nous l'avons vu plus haut, des facteurs liés au mode de vie peuvent intervenir dans le développement d'un cancer du sein, notamment un âge précoce des premières règles, une première grossesse tardive, la prise d'une pilule contraceptive ou d'un traitement hormonal de substitution. Ces facteurs interviennent *via* des mécanismes œstrogéniques, ce qui laisse penser que l'aluminium, s'il est en cause, pourrait agir par ce même moyen.[136, 137, 142]

Physiologiquement, l'œstrogène se fixe sur ses récepteurs intracellulaires (ERα et ERβ). Le complexe ligand-récepteur ainsi formé se dimérise, ce qui lui permet de se fixer à une séquence spécifique de l'ADN : les éléments de réponse aux œstrogènes (ERE). Les ERE interviennent dans l'expression d'une centaine de gènes, notamment ceux qui régulent la progression du cancer du sein en la ralentissant ou en la favorisant par des transcriptions géniques. Certains métaux sont capables d'interagir au niveau des récepteurs aux œstrogènes, et ainsi d'en modifier le fonctionnement. Ils font partie des « métal-œstrogènes ». C'est le cas du nickel, du cuivre, du cadmium, du plomb, etc. [133, 142]

Darbre et coll.[133] se sont intéressés à l'interférence de l'aluminium avec les récepteurs aux œstrogènes, jusque là non étudiée. Ils ont incubé des récepteurs aux œstrogènes avec une concentration fixe en œstradiol et des concentrations croissantes en aluminium (sous forme de chlorure ou de chlorhydrate). Ils ont observé 100% d'inhibition pour un taux d'aluminium de 10^7 M en excès, quel que soit le sel utilisé. Cependant, cette étude ne permet pas de connaître le mode d'inhibition. Ils ont ensuite étudié l'influence de l'aluminium sur la croissance des cellules MCF7 cancéreuses du sein normalement induite par l'œstrogène. Ils ont ainsi mis en évidence une résistance des cellules MCF7 à une grande quantité d'aluminium. Puis ils ont réalisé une expérience pour voir si l'aluminium est capable d'agir sur l'expression des gènes normalement régulés par les œstrogènes. Ils ont testé

l'expression d'un gène régulé par ERE, d'abord, en présence d'œstradiol, puis d'aluminium. Ils ont observé que l'aluminium, tout comme l'œstradiol, augmentait l'expression du gène par rapport à la lignée qui en est dépourvue. Grâce à ces études, ces chercheurs ont pu ajouter l'aluminium à la liste des métal-œstrogènes.[134]

La puissance œstrogénique de l'aluminium est faible par rapport à celui de l'œstradiol physiologique. Pris seul, il n'est pas retrouvé en quantité suffisante dans le sein pour exercer une activité œstrogénique. Une synergie doit alors avoir lieu lors d'un contact simultané avec d'autres œstrogènes environnementaux. Celle-ci pourrait ainsi conduire à une activité œstrogénique efficace. Les anti-transpirants et les autres cosmétiques contenant également des substances aux propriétés génotoxiques et œstrogéniques [voir Partie II, chap. 2], rien ne prouve que l'aluminium soit le seul responsable du cancer du sein.[136, 137,142, 145]

Bilimoria et coll.[146] ont comparé des femmes ménopausées atteintes d'un cancer avec un groupe témoin de femmes sans cancer. Certaines de ces femmes utilisaient des œstrogènes (traitement hormonal de substitution), d'autres n'en ont jamais utilisé. De nombreux critères relatifs à la tumeur (taille, histologie, etc.) étaient identiques entre les femmes utilisant des œstrogènes et celles n'en ayant jamais utilisé. Par contre, ils ont montré que le diagnostic du cancer du sein est plus précoce chez les femmes recevant des œstrogènes par rapport à celles n'en ayant pas l'usage. Ce qui suggère que les œstrogènes exogènes jouent un rôle dans la cancérogenèse et qu'ils peuvent accélérer ce phénomène. L'étude de McGrath et coll. a montré que le cancer du sein est plus précoce chez les femmes qui utilisent fréquemment un anti-transpirant et qui se rasent, laissant ainsi le produit pénétrer plus facilement. Ce qui va dans le sens d'un lien entre les antisudoraux et le cancer. Mais aussi, qu'il existe un effet dose réponse et que les jeunes femmes sont plus sensibles. Cependant, un usage plus fréquent chez les jeunes à cause d'un phénomène de société est peut être un biais.[134, 136, 141] L'équipe de Russo pense également que la poitrine des enfants est plus sensible à la cancérogenèse, notamment avant la puberté. Car les symptômes du cancer peuvent se manifester bien après le début de l'exposition et les anti-transpirants sont parfois utilisés bien avant cette période.[137] D'autant qu'un effet oestrogénique plus important est prévisible lorsque l'aluminium de ces produits arrive dans l'organisme à un moment où les œstrogènes physiologiques sont en faible quantité. Ainsi, avant la puberté, la compétitivité ne pourra pas avoir lieu et l'effet des œstrogènes environnementaux sera plus marqué. C'est également le cas après la ménopause, ou durant certaines périodes du cycle menstruel.[142] Ces études prises simultanément permettent de penser que c'est l'activité œstrogénique des anti-transpirants, en particulier celle de l'aluminium qu'ils contiennent, qui accélèrent la cancérogenèse du sein.

Une asymétrie du cancer du sein a été observée par Busk et Clemmesen[147], alors que la structure physiologique est symétrique. Ils ont montré que le risque d'avoir un cancer du sein gauche est significativement plus important que celui d'en avoir un à droite. D'autres équipes sont arrivées à la même conclusion.[147] Busk et Clemmesen[147] ont cherché à comprendre la raison de cette asymétrie. Ils n'ont mis en évidence aucune influence de l'âge, ni des différentes situations matrimoniales (célibataire, mariée, divorcée, veuve). Quant à elle, Lane-Claypon a observé que les blessures au niveau des seins étaient plus fréquentes du côté gauche, mais ceci est peut être une coïncidence, car elle n'a pas pu comparer correctement en raison de chiffres trop faibles.[147] Suite à ces études sans résultat probant, plusieurs explications à cette asymétrie ont été évoquées. La première est histologique. Un apport vasculaire plus important à gauche qu'à droite conduirait à un tissu épithélial plus riche de ce côté de la poitrine. La deuxième est liée à la dextérité de chacun. La majorité de la population est droitière ce qui impliquerait que les utilisateurs d'anti-transpirants en appliquent plus du coté gauche. Il faudrait comparer l'incidence des cancers à droite ou à gauche chez les droitiers et les gauchers, pour confirmer cette hypothèse selon laquelle le sein adverse est atteint.[137]

Les études citées précédemment mettent chacune en évidence un critère en faveur d'un lien entre le cancer du sein et l'aluminium ou les anti-transpirants. La progression parallèle des ventes d'anti-transpirants et de cancer, l'âge précoce de développement d'un cancer du sein chez les utilisatrices, la prédominance des tumeurs au niveau du quadrant supéro-externe proche de la zone d'application de ces produits, l'augmentation de la fréquence d'application due à l'effet de société et l'utilisation sur une peau non rincée facilitant un contact prolongé avec la structure cutanée, sont en faveur d'un lien entre cancer et antiperspirants. D'autres sont en faveur d'un lien entre cancer du sein et aluminium : l'action œstrogénique et génotoxique de ses sels, la précocité de diagnostic chez les femmes traitées par œstrogènes. De plus, la plupart des anti-transpirants contiennent de l'aluminium et au vu des deux liens suggérés ci-dessus, l'aluminium des anti-transpirants semble responsable des cancers du sein. Cependant de nombreux autres produits entrent dans leur composition, ce qui implique que les sels d'aluminium ne sont peut être pas les seuls responsables.[131, 137]

L'étude de Mirick et coll. ne soutient toutefois pas l'hypothèse d'un lien entre cancer du sein et anti-transpirants. Un entretien avec les femmes étudiées a permis de renseigner l'utilisation ou non des anti-transpirants et des déodorants, la pratique du rasage ou de l'épilation des aisselles, et le délai d'application du produit après cet acte. Quasiment toutes les femmes étudiées avaient utilisé à un moment ou un autre une technique lésant la peau des aisselles. Les patientes atteintes utilisaient régulièrement des anti-transpirants. Et les patientes utilisant exclusivement des anti-transpirants étaient également moins nombreuses

que les témoins. De plus, l'application dans l'heure après le rasage, s'est avérée plus fréquente chez les témoins que chez les cas.[131, 134, 148] Cette étude contredit donc la plupart des éléments en faveur d'un lien entre le cancer et l'utilisation des anti-transpirants, puisque les pourcentages vont dans le sens opposé. Mais peut être que ces différences ne sont pas significatives. De plus, cette étude est basée sur une auto-déclaration des pratiques, avec peut être un biais de mémoire. Un biais de confusion peut s'y ajouter, puisque peu de personnes font la différence entre un déodorant et un anti-transpirant.

Certains points faibles de ces études sont à relever. La plupart sont rétrospectives, favorisant un biais de mémoire. Elles se basent parfois sur des hypothèses non vérifiées quant au rôle de l'aluminium. En outre, elles ne prennent pas en compte les facteurs déjà connus de cancer (irradiation et prédisposition) ni ceux qui sont encore débattus (exposition aux pesticides, dont les organochlorés, ou à des perturbateurs endocriniens, le tabagisme passif, etc.).

Les décès sont rarement liés aux tumeurs primaires du sein, mais plutôt aux métastases qui s'en suivent. Darbre a étudié l'influence de l'aluminium sur les propriétés migratoires et invasives des cellules MCF7. L'amélioration de la mobilité de ces cellules en présence d'aluminium a été montrée par l'augmentation de la distance totale moyenne parcourue, leur capacité à se déplacer rapidement en cas de plaie artificielle afin de la refermer, et leur facilité à migrer à travers les pores. L'augmentation du pouvoir invasif a lui aussi été mis en évidence. L'influence de l'aluminium sur ces deux phénomènes est particulièrement marquée pour une exposition à long terme. Ce qui est le cas en réalité, puisque les personnes exposées le sont pendant plusieurs mois, voire des années. Ainsi, l'aluminium favoriserait les phénomènes métastatiques à la suite d'un cancer du sein.[149]

Le rôle de l'aluminium dans le cancer du sein est très largement suspecté, et les études citées ci-dessus vont dans ce sens. Le traitement de ce cancer a évolué ces dernières années, mais la prévention reste tout de même le meilleur moyen de lutte. Chaque personne doit être capable de décider si elle prend le risque d'utiliser des anti-transpirants suspectés de causer le cancer du sein ou si elle préfère avoir recours à d'autres alternatives pour lutter contre la transpiration et les odeurs corporelles qui y sont liées. [voir Partie II, chap. 1, II.3.] Il est quand même certain, que le fait de retarder un maximum leur usage et d'en limiter la fréquence peut déjà bien limiter les effets cancérigènes des anti-transpirants.[133]

d. Maladie kystique du sein

La maladie kystique est la pathologie mammaire la plus fréquente et la plus bénigne. Elle touche environ 7% des femmes occidentales principalement avant 50 ans (à la différence du cancer qui se déclare en général après 50 ans). Son seul inconvénient est la nécessité d'une technique invasive pour retirer les kystes. Et ceux-ci sont souvent associés à un risque accru de tumeurs du sein. Leur localisation est prédominante dans le quadrant supéro-externe du sein, comme pour le cancer.[137, 138, 139, 142] Le rôle de l'aluminium est également suspecté dans l'apparition de cette maladie. De nombreux arguments sont communs avec ceux du cancer du sein. La teneur importante en aluminium dans ce quadrant du sein, et l'application d'anti-transpirants à proximité de la poitrine en font partie. Le retour à la normale après l'arrêt de l'utilisation des anti-transpirants en est un autre. Il a également été montré précédemment que l'aluminium est capable de bloquer les canaux sudoripares pour empêcher la libération de sueur. Une hypothèse semblable est faite pour l'apparition des kystes mammaires. L'aluminium bloquerait tous les canaux du sein, ce qui conduirait à la formation d'un kyste.[137, 139, 142] De plus, la concentration en aluminium retrouvée dans le liquide des kystes de femmes pré-ménopausées est largement supérieure à celle retrouvée dans le sérum ou le lait maternel.[138, 142] Deux types de kystes ont été décrits en fonction de leur histologie, et de leur concentration en ions, protéines et hormones. Le type I est constitué de kystes plus volumineux et plus nombreux. La concentration des kystes en ions sodium est plus faible que dans le type II, alors que la concentration en ions potassium est plus élevée. L'aluminium inhibant la pompe Na/K ATPase, cette inégalité des concentrations en ions K^+ et Na^+ peut être liée à une différence d'exposition à l'aluminium ou d'absorption.[139]

3. ALTERNATIVES AUX ANTI-TRANSPIRANTS POUR DIMINUER LA SUDATION ET LES ODEURS CORPORELLES

a. Règles hygiéno-diététiques

Le respect de certaines règles d'hygiène et de diététique peut parfois suffire à diminuer la sudation et les odeurs qui en découlent. En ce qui concerne l'hygiène, une toilette corporelle une à deux fois par jour, avec un savon surgras, en insistant sur les mains, les pieds, les aisselles et le front, suivie d'un séchage minutieux (surtout au niveau des plis) permet déjà d'agir sur ces deux phénomènes. L'importance d'une toilette après un effort physique intense n'est pas à négliger non plus. Le rasage des aisselles limite également la prolifération cutanée des bactéries. Les vêtements en matière synthétique ou serrés sont à remplacer par des vêtements en coton, à changer tous les jours. Quant à la diététique, certains aliments sont à éviter. L'alcool, les plats épicés, la caféine stimulent les sécrétions glandulaires, et donc la libération de sueur. La consommation de tabac est également à restreindre. La

gestion du stress par la relaxation, la respiration, etc. peut aussi être utile pour réduire la sécrétion de sueur.[125, 128]

b. Déodorants

L'alternative la plus évidente à l'usage des anti-transpirants, serait celui des déodorants antiseptiques ou non. Ils se présentent sous les mêmes formes galéniques que ces derniers : spray, *stick*, *roll-on* pour les aisselles, crème et gel pour les pieds et les mains. Les sprays sont majoritaires. Les déodorants antiseptiques sont principalement à base de triclosan (dérivé du chlore). Celui-ci est actif sur les bactéries Gram positif. D'autres antiseptiques non dérivés du chlore peuvent également entrer dans la composition des déodorants. Les déodorants non antiseptiques représentent une bonne alternative pour les personnes qui veulent des produits les plus naturels possibles. Ils contiennent surtout des huiles essentielles jouant le rôle de parfum pour masquer les odeurs. Comme leur nom l'indique, aucun antiseptique de synthèse n'entre dans leur composition, mais certaines huiles essentielles sont douées de cette activité. L'éthanol qui sert de solvant est lui aussi antiseptique. A ces parfums s'ajoutent des absorbeurs d'odeur et d'humidité : carbonate acide de sodium, carbonate de zinc, talc, poudres de végétaux (prêle, sauge, agaric). Mais une utilisation quotidienne d'antiseptiques, même naturels peut conduire à l'apparition de résistances bactériennes, ou à des réactions d'intolérance à certaines molécules. Et les huiles essentielles sont fréquemment responsables de réactions allergiques.[125, 126, 128]

c. Pierre d'alun

La pierre d'alun est un cristal blanc translucide et inodore utilisé en cosmétologie comme après rasage pour stopper l'hémorragie ou comme anti-transpirant pour ses pouvoirs astringent et hémostatique. En fait, elle n'empêche pas la transpiration. Cette pierre dépose une fine couche saline à la surface de la peau, qui empêche la prolifération des bactéries et donc la libération des mauvaises odeurs. Elle peut être extraite des sols ou synthétisée.[125, 128, 150]

De nombreux consommateurs se tournent vers cette pierre pour éviter l'exposition aux sels d'aluminium présents dans les anti-transpirants. La pierre naturelle, encore appelée « *potassium alum* » est un sulfate double d'aluminium et de potassium. La forme synthétique, « *ammonium alum* » est différente, car l'ammonium remplace le potassium dans sa formule chimique.[125, 128, 150] La pierre d'alun ne contient pas de chlorhydrate d'aluminium, et ne peut donc pas être assimilée aux anti-transpirants classiques. Mais elle contient tout de même des sels d'aluminium. De ce fait, il reste à savoir si ces sels sont capables de traverser la barrière cutanée et ainsi de provoquer les mêmes effets indésirables que le

chlorhydrate d'aluminium. A ce sujet, les avis sont partagés. Il semblerait que les composés libérés par la pierre d'alun naturelle suite à un contact avec l'eau (ions sulfate, ions potassium et hydroxyde d'aluminium) soient stables. L'hydroxyde d'aluminium peu soluble reste à la surface de la peau. Il n'y aurait donc pas de passage transcutané d'aluminium, ce qui suppose que ce produit est inoffensif. De plus, aucune étude scientifique n'a encore montré le passage transcutané des sels présents dans la pierre d'alun naturelle. Par contre, la pierre synthétique se comporterait comme les chlorhydrates d'aluminium. Les sels qui y sont présents traverseraient la paroi cutanée, et produiraient les mêmes effets. Il faut ajouter que la pierre d'alun naturelle contient seulement 5% d'aluminium. Pour l'utilisation d'une pierre d'alun de 100 g en 2 ans en moyenne, seulement 6,8 mg d'aluminium sont déposés chaque jour à la surface de la peau. La NOAEL étant de 22 mg Al/kg/jour, l'ANSM estime que la quantité déposée par la pierre d'alun naturelle est infime.[150, 151]

En ce qui concerne le potentiel cancérigène de l'aluminium, une étude a testé celui du sulfate d'aluminium et de potassium. Après administration par voie orale de ces sels à des souris, aucune augmentation du nombre de tumeurs et de lésions proliférative n'a été mise en évidence, quelle que soit la dose testée. Les auteurs ont conclu à l'absence de pouvoir cancérigène de l'alun chez la souris.[151]

Ces arguments sont cités dans un communiqué des laboratoires OSMA qui commercialisent de la pierre d'alun naturelle. Ils font donc partie des défenseurs de la pierre d'alun et fournissent ainsi des informations en faveur de son innocuité. D'autres, plus sceptiques, expliquent que ce n'est pas parce que la pierre d'alun est un produit naturel qu'elle est sans effet négatif pour la santé. Ils soulignent que tant que l'absence de passage transcutané n'aura pas été prouvée scientifiquement par des études, on ne peut pas exclure le fait que l'alun de potassium ou d'ammonium n'ait pas les mêmes effets que les sels présents dans les autres anti-transpirants. Ils sont tout de même tous d'accord sur le fait qu'il vaut mieux éviter la pierre d'alun synthétique.[150] La pierre d'alun semble donc être une fausse alternative à l'utilisation des sels d'aluminium. Mieux vaut utiliser d'autres méthodes contre la transpiration et les mauvaises odeurs.

d. Ionophorèse

Le principe de l'ionophorèse est basé sur un courant électrique circulant entre deux électrodes à travers des bacs remplis d'eau du robinet dans lesquels trempent les mains ou les pieds du patient [figure 16]. Ceci permet la pénétration d'ions de sels solubles par voie transcutanée, conduisant à l'obturation des pores. Pour des raisons de praticité, l'hypersudation des aisselles n'est pas traitée par cette technique.[125, 129, 152]

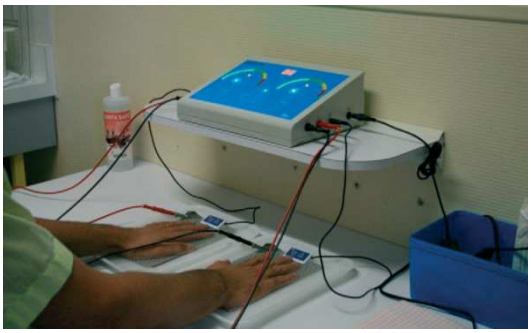

Figure 16 : Séance d'ionophorèse palmaire.[129]

e. Sympathectomie trans-thoracique

La sécrétion de sueur étant modulée par le système sympathique cholinergique, la section des nerfs sympathiques permet de l'interrompre. C'est le principe de la sympathectomie trans-thoracique. L'exérèse des ganglions sympathiques thoraciques interrompt la sudation de la partie supérieure du corps, soit au niveau des mains, en enlevant T2, T3 et T4, soit au niveau axillaire, en enlevant T5. Cette technique n'est pas utilisable pour les pieds. De plus, dans 50% des cas, la sudation ne pouvant plus se faire dans la partie supérieure du corps, une sudation compensatrice va apparaître dans les membres inférieurs pour maintenir la thermorégulation.[125, 129, 152]

f. Toxine botulique

La toxine botulique a la propriété de bloquer la libération pré-synaptique de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Une injection intradermique de toxine botulique de type A empêche la contraction des cellules des glandes sudoripares et donc la libération de sueur. L'injection est effectuée dans les zones hyperhidrotiques préalablement repérées [figure 17]. L'utilisation de la toxine botulique est préférée à l'ionophorèse dans le traitement de l'hypersudation axillaire, car elle est plus efficace.[129, 152]

Figure 17 : Injection intradermique de toxine botulique A au niveau axillaire.[342]

g. Médicaments

Quelques médicaments ont montré une certaine efficacité dans le traitement de l'hyperhidrose. Les anticholinergiques comme l'oxybutynine peuvent être utilisés puisque l'innervation des glandes sudorales est faite par des fibres cholinergiques. Mais ils ont de nombreux effets indésirables. D'autres médicaments, tels que le propranolol, le diltiazem ou des antidépresseurs anti-sérotoninergiques n'ont pas une efficacité prouvée à ce jour.[129]

h. Phytothérapie et aromathérapie

La phytothérapie et l'aromathérapie ont également leur place dans la régulation de la sudation. Ainsi, quelques gouttes de teintures mères de *Teucrium scorodonia* (germandrée aquatique) et de *Salvia officinalis* (sauge officinale) versées dans un verre d'eau puis ingérées peuvent permettre d'éviter la transpiration. Une poudre composée d'huiles essentielles de cyprès, de sauge et de talc peut servir à saupoudrer les chaussures. Un spray anti-transpirant pour les pieds peut être obtenu par mélange d'huiles essentielles de sauge, de palmorossa et d'alcool à 60°. Un spray anti-odeurs à base de thym, pin et lavande peut lui aussi être efficace. Des compositions prêtes à l'emploi peuvent également être utilisées pour lutter contre la transpiration et les odeurs.[128]

III. CONCLUSION

L'ANSM a récemment estimé nécessaire de revoir à la baisse la concentration en sels d'aluminium dans les anti-transpirants. En effet, l'exposition à des produits concentrés à 20% de chlorhydrate d'aluminium ne semblait pas permettre d'assurer la sécurité sanitaire des utilisateurs dans des conditions normales d'utilisation. Comme l'ont montré les études citées tout au long de cette partie, les sels d'aluminium sont à la fois irritants, allergènes, œstrogéniques et génotoxiques, à plus ou moins grande échelle. Ce sont ces propriétés qui les rendent à la fois responsables d'irritations, de réactions d'hypersensibilité. Ils sont aussi incriminés dans l'apparition d'un cancer du sein. [131]

Ces effets indésirables ont provoqué beaucoup de polémiques ces dernières années. Et le terme d'« anti-transpirant » implique une modification physiologique, qui déplaît à certains utilisateurs. Ils ont alors tendance à chercher des alternatives à leur utilisation. Certaines sont plus simples à initier soi-même et ont un coût abordable. D'autres sont nettement plus coûteuses et nécessitent l'intervention d'un médecin ou d'un professionnel apte à pratiquer ce genre de technique. Mais il faut se méfier car certains produits sont vendus sous le terme de « déodorant », alors que des sels d'aluminium rentrent dans leur composition pour leur conférer une action antisudorale. Ainsi, le mot « aluminium » n'est inscrit que dans la

composition du produit, ou même uniquement sous le terme d'« actif anti-transpirant ». La présence de la pierre d'alun est également un piège pour les consommateurs qui peuvent penser que cette pierre « naturelle » ne contient pas de sel d'aluminium. Celle-ci peut être mentionnée sous le terme de « *potassium alum* » ou « *ammonium alum* » dans la liste des composants. Il est donc nécessaire de lire attentivement les étiquettes des antiperspirants, afin de se protéger des effets de l'aluminium qui y est présent ![125, 126]

CHAPITRE 2 : ALUMINIUM ET AUTRES PRODUITS COSMÉTIQUES

I. L'ALUMINIUM, UN COMPOSANT LARGEMENT UTILISÉ EN COSMÉTIQUE

1. *RÔLE DE L'ALUMINIUM EN TANT QUE PRINCIPE ACTIF OU EXCIPIENT ET COSMÉTIQUES EN CONTENANT*

L'aluminium est souvent présent dans les cosmétiques. Les déodorants et les anti-transpirants (traités dans la partie précédente), les produits de soin du visage et du corps, les produits de maquillage et les démaquillants, les vernis à ongles, etc. Tous sont susceptibles d'en contenir.[124, 131] Les laques aluminiques entrent également dans leur composition. D'autres dérivés naturels de l'aluminium, tels que le kaolin et les argiles peuvent eux aussi être utilisés comme excipients dans les cosmétiques de forme galénique sèche.[6]

Cet élément est utilisé en cosmétique pour ses nombreuses propriétés intéressantes. Les fabricants s'en servent non seulement comme anti-transpirant, mais aussi comme abrasif dans les produits dentaires ou de soin du visage et du corps, agent de viscosité dans les produits de soin et de maquillage, durcissant dans les vernis à ongles, et absorbant dans les masques pour visage.[131] Ces différentes qualités et leurs utilisations sont résumées dans le [tableau VII].

2. *DIFFÉRENTS SELS D'ALUMINIUM UTILISÉS*

L'aluminium présent dans les cosmétiques peut être classé en deux catégories. La catégorie directe, lorsque l'aluminium est utilisé comme ingrédient sous forme de sels ou de dérivés solubles. Et la catégorie indirecte, lorsqu'il est sous forme de dérivés insolubles dans les conditions normales d'utilisation, mais qu'il est libéré par réaction chimique ou relargage.[6]

Plus de 25 composés d'aluminium entrent dans la composition des produits cosmétiques antiperspirants ou non. La base de données européenne CosIng les recense dans le [tableau VIII].[131]

Tableau VII : Les différents sels d'aluminium et leur rôle dans les produits cosmétiques.[131]

Catégories de produits cosmétiques	Sels d'aluminium	Usages
Déodorants et antisudoraux	Chlorhydrate d'aluminium	Anti-transpirant
	Aluminium capryloyl glycine	Anti-transpirant
	Alun de potassium	Anti-transpirant
	Aluminium sesquichlorohydrate	Anti-transpirant
	Chlorhydrate d'aluminium	Déodorant
Produits pour le rasage	Alun de potassium	Agent apaisant
Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau	Aluminium starch octenylsuccinate	Agent de viscosité
	Sulfate d'aluminium	Astringent
	Silicate d'aluminium et de magnésium	Agent de viscosité
Masque de beauté	Aluminium starch octenylsuccinate	Absorbant
	Silicate d'aluminium	Agent abrasif, absorbant et hydratant
Fonds de teint	Silicate d'aluminium et de magnésium	Epaississant
Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux	Silicate d'aluminium et de magnésium	Epaississant
Produits de maquillage du visage	Chlorhydrate d'aluminium	Agent astringent
	Oxyde d'aluminium	Agent de support des laques de colorants
	Oxyde d'aluminium	Hydratant, agent de support des poudres
Crèmes de soin pour le corps et le visage	Stéarates d'aluminium	Agent épaississant
Produits de soins pour le visage et le corps	Silicate d'aluminium	Agent abrasif, absorbant et hydratant
Produits solaires	Hydroxyde d'aluminium	Agent d'enrobage du dioxyde de titane
Produits pour soins dentaires et buccaux	Oxyde d'aluminium	Abrasif
Dentifrices fluorés	Fluorure d'aluminium	
Colorant	Hydroxyde d'aluminium	
	Oxyde d'aluminium	
	Silicate d'aluminium	

Tableau VIII : Composés d'aluminium utilisés dans les produits cosmétiques (d'après la base de données CosIng).[131]

Aluminium Bromohydrate	Aluminium Sulfate
Aluminium Chloride	*Ammonium Alum*
Aluminium Chlorohydrate	*Sodium Alum*
Aluminium Chlorohydrex	Sodium Aluminium Chlorohydroxy Lactate
Aluminium Chlorohydrex Peg	Aluminium Zirconium Octachlorohydrate
Aluminium Chlorohydrex Pg	Aluminium Zirconium Octachlorohydrex Gly
Aluminium Citrate	Aluminium Zirconium Pentachlorohydrate
Aluminium Dichlorohydrate	Aluminium Zirconium Pentachlorohydrex Gly
Aluminium Dichlorohydrex Peg	Aluminium Zirconium Tetrachlorohydrate
Aluminium Dichlorohydrex Pg	Aluminium Zirconium Tetrachorohydrex Gly
Aluminium Sesquichlorohydrate	Aluminium Zirconium Trichlorohydrate
Aluminium Sesquichlorohydrex Peg	Aluminium Zirconium Trichlorohydrex Gly
Aluminium Sesquichlorohydrex Pg	

3. *QUANTITÉS D'ALUMINIUM AUTORISÉES DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES*

Les teneurs maximales figurant sur les listes auxquelles doivent se référer les fabricants avant de définir la formulation de leurs produits sont résumées dans le [tableau IX]. Celles-ci tiennent compte du fait que l'aluminium soit sous forme soluble (catégorie directe) ou insoluble (catégorie indirecte).

Tableau IX : Teneurs maximales autorisées dans chaque catégorie de produits.[6]

Catégorie de cosmétique	Directe en %	Indirecte en %
Soins du visage	2	5
Soins du corps	1	3
Produits de démaquillage	2	
Fonds de teint	2	8
Crayons		15
Mascaras et Eye liner		5
Rouges à lèvres		10
Déodorants/Anti-transpirants	20	
Vernis à ongles	5	5

II. LES EFFETS DE L'ALUMINIUM PRÉSENT DANS LES COSMÉTIQUES

1. *CINÉTIQUE DE L'ALUMINIUM SUITE À L'APPLICATION DE COSMÉTIQUES*

Les cosmétiques étant, tout comme les anti-transpirants, appliqués sur la peau pour la plupart d'entre eux, ils suivent les mêmes règles de cinétique et d'absorption. [voir Partie II, chap. 1, II.1.]

2. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À L'ALUMINIUM DES COSMÉTIQUES

a. Eczéma de contact et irritations

L'eczéma de contact apparaît après une application directe sur la peau, qui devient ensuite sensible. L'allergène peut être amené sur une zone du corps qui se sensibilisera, soit après une application sur les mains (forme manuportée), soit après dispersion dans l'air, par un aérosol par exemple (forme aéroportée), soit par contact avec une personne en ayant sur soi (eczéma par procuration).[154] De plus, les produits allergènes et irritants sont très présents dans les cosmétiques.

Les parfums sont les premiers responsables de ce type de réactions cutanées. Qu'ils soient synthétiques, ou naturels comme les huiles essentielles et certains végétaux, ils sont très allergisants. Ils représentent près de 50 à 64% des intolérances aux cosmétiques car ils sont présents dans la plupart des produits destinés à être appliqués sur la peau, pour rendre leur application plus plaisante en laissant une odeur agréable. Ils sont responsables de réactions allergiques retardées ou immédiates. En raison de leur fort pouvoir allergisant, il est maintenant imposé aux fabricants d'indiquer sur l'emballage la présence des molécules odorantes entrant dans la composition du produit. Cette législation concerne notamment 26 molécules dont le potentiel allergénique est très important. Cette information permet au consommateur allergique d'identifier les cosmétiques contenant la molécule identifiée lors de ses tests allergologiques et qui risqueraient de lui provoquer une réaction. Leur concentration est réglementée. Cette limitation tient compte de l'usage du cosmétique. Un produit rincé après application peut en contenir un peu plus qu'un produit non rincé, puisque le temps de contact avec la peau est moins important. La teneur autorisée pour les produits rincés est de 0,1%, alors qu'elle n'est que de 0,01% pour les produits qui ne le sont pas.[154, 155]

De nombreux conservateurs (en particulier les parabens), antioxydants, émulsifiants (dont la vaseline), excipients et d'autres molécules entrant dans la composition des cosmétiques sont eux aussi irritants ou allergènes.[154, 155]

Comme nous l'avons vu pour les anti-transpirants, les sels combinés de chlore et d'aluminium sont eux aussi irritants. Mais l'association à d'autres substances de ce type citée ci-dessus peut aggraver la réaction cutanée liée aux cosmétiques.

b. Cancer du sein

Anti-transpirants, déodorants, lotions pour le corps, crèmes hydratantes, crèmes raffermissantes pour les seins, produits solaires,… Autant de produits appliqués quotidiennement sur la poitrine ou sur des zones adjacentes. La plupart de ces cosmétiques n'est pas rincée et est parfois appliquée sur une peau rasée. Tous ces produits sont susceptibles de contenir une ou plusieurs molécules ayant des propriétés œstrogéniques puisque c'est le cas de l'aluminium, mais aussi d'un grand nombre d'autres substances, tels que le triclosan, les organochlorés, les parabens, le bisphénol A, les filtres UV, etc. Ces substances n'ont pas toutes le même pouvoir œstrogénique. Certaines ont une faible affinité pour les récepteurs et sont dites œstrogènes faibles. Elles sont tout de même dotées d'une activité équivalente à celle de l'œstradiol dans l'induction du cancer du sein *in vitro*. Dosées séparément, elles se sont avérées en quantité insuffisante pour exercer une action œstrogénique. Un grand nombre de ces composants ayant été retrouvés simultanément dans le sein ou le lait maternel lors d'études, les auteurs ont supposé que l'usage concomitant de plusieurs cosmétiques dans cette zone peut conduire à un cancer du sein. [voir Partie II, chap. 1, II.2.c][141, 142]

III. CONCLUSION

Les sels d'aluminium entrant dans leur composition, comme dans celle des anti-transpirants, les effets des cosmétiques sur la santé y sont semblables. Les produits utilisés en périphérie de la poitrine induisent probablement des cancers également. Et leur usage sur les autres régions du corps peut aussi être irritante ou conduire à une réaction allergique.

Leur teneur en aluminium est donc limitée afin d'empêcher ces effets. L'ANSM recommande également de n'utiliser aucun produit contenant de l'aluminium sur une peau lésée par rasage, épilation ou microcoupures dans les 48 heures précédant l'application, l'absorption de l'aluminium étant plus importante lors d'une application sur ce type de peau. L'application doit également être réalisée sur une peau parfaitement sèche. En effet, l'humidité locale favorise la formation d'acides irritants, comme noté plus haut. Pour cela, les sels d'aluminium sont souvent associés à des régulateurs de pH et des actifs adoucissants pour limiter l'acidité liée à la formation d'acide chlorhydrique.[125, 126, 127, 128, 131]

CONCLUSION

L'aluminium est très utilisé en thérapeutique et en cosmétique pour ses nombreuses propriétés intéressantes. Cependant, ces dernières années, de nombreux effets indésirables lui ont été associés. Ils semblent être liés, soit au mode d'administration et ainsi responsables de « réactions locales », soit au passage de l'aluminium dans le sang puis à sa diffusion dans l'organisme. Dans ce dernier cas, les effets peuvent être retrouvés pour les différentes voies d'administration, mais ils ont été traités selon la source pour laquelle ils ont fait le plus parler d'eux. En effet, l'administration d'aluminium semble conduire à des effets indésirables d'ordre neurologique (autisme, encéphalopathie, maladie d'Alzheimer), hématologique (anémie) et osseux (ostéodystrophie) quelle que soit la voie d'administration. Quant aux effets locaux, ils sont les suivants : nodules cutanés et myofasciite à macrophages liés à la vaccination ; irritations, eczéma, réactions allergiques, cancers et maladie kystique du sein liés aux cosmétiques.

Il reste encore difficile de savoir pour chaque effet indésirable étudié si l'aluminium en est réellement responsable. Ceci pour plusieurs raisons. D'abord, la plupart des études sont réalisées *in vitro* sur des cultures cellulaires ou chez des animaux. Or, il n'est pas certain que les résultats des expérimentations animales soient parfaitement transposables à l'Homme. Ensuite, plusieurs biais interviennent dans les études. Lors d'études rétrospectives, un biais de mémoire intervient, notamment en cas de démences. Dans les études sur les anti-transpirants, le biais majeur est lié à un problème de terme. En effet, peu de personnes font la différence entre un anti-transpirant et un déodorant. Enfin, le sel d'aluminium utilisé dans les études n'est pas toujours le même que celui qui entre dans la composition du produit étudié. Ceci peut fausser les résultats lorsqu'il s'agit d'études cinétiques notamment. Il faut également garder à l'esprit la faible puissance statistique des études épidémiologiques. Elles permettent uniquement de faire des suppositions et d'orienter les recherches expérimentales.

Pour terminer, les effets de l'aluminium présent dans le liquide de dialyse ont réussi à être supprimés par traitement de l'eau. Cela laisse un espoir quant à cette possibilité pour les autres sources d'aluminium. Cependant, l'aluminium n'était qu'un résidu dans le liquide de dialyse et n'avait en lui même aucune utilité. Il a donc été facile de l'éliminer. Par contre, dans certains médicaments oraux (anti-acides, pansements digestifs, anti-ulcéreux…) et les anti-transpirants, il joue le rôle primordial de principe actif. Et sa présence est nécessaire pour améliorer l'activité immunologique des vaccins. Dans ces trois catégories de produits, l'aluminium ne peut donc pas être retiré sans conséquence sur leur efficacité. L'aluminium

devrait donc être remplacé par d'autres molécules ayant les mêmes propriétés. Cependant, comme nous l'avons vu pour les vaccins, il serait long et laborieux de remplacer l'aluminium par d'autres adjuvants. Il a donc été suggéré de ne plus l'utiliser dans la composition des nouveaux vaccins à l'étude. En ce qui concerne les médicaments, nous avons vu que l'arsenal thérapeutique permet d'utiliser d'autres classes thérapeutiques dans les mêmes indications (IPP, anti-H2, …). Malheureusement, personne n'est capable aujourd'hui de dire que les substances qui remplaceront l'aluminium ou que les alternatives thérapeutiques ou cosmétiques n'ont pas elles aussi de nombreux effets indésirables.

L'aluminium peut également rentrer dans la composition d'autres produits thérapeutiques ou cosmétiques, tels que certains produits d'hygiène intime, anti-hémorroïdaires, et les solutions pour nutrition parentérale. Certaines prothèses métalliques utilisées en chirurgie et certains appareils dentaires contiennent également de l'aluminium. De plus, les blisters dans lesquels sont conservés les médicaments sont fermés par une fine feuille d'aluminium qui entre ainsi en contact avec ceux-ci.[6, 104, 105, 109, 150] Cependant, l'aluminium y est faiblement présent et ces sources ont fait l'objet de peu d'études, de sorte qu'elles n'ont pas été traitées ici.

Il faut également tenir compte des nombreuses autres sources d'aluminium auxquelles nous sommes exposés quotidiennement. En effet, l'aluminium est quasiment omniprésent : dans les aliments eux-mêmes (thé, noix, produits laitiers, etc.), mais aussi dans les additifs alimentaires et dans l'eau de boisson. Même certains laits infantiles contiennent de l'aluminium. Il est également présent dans les ustensiles de cuisine et dans les emballages (boîtes de conserve, papier d'aluminium, etc.), et peut ainsi contaminer nos aliments.[2, 5, 6, 8, 66, 104, 110, 150] Certaines personnes y sont également exposées professionnellement dans les fonderies et les mines d'aluminium, ainsi que dans les usines électrolytiques.[2, 5, 6] Ces autres sources d'exposition à l'aluminium pourraient éventuellement faire l'objet d'un autre travail.

Des doses réglementaires ont été définies pour chaque source d'exposition afin de limiter l'exposition de la population.[104] Cependant, il serait plus sûr de limiter tout de même notre consommation d'aluminium *via* les médicaments, les cosmétiques et les aliments afin d'éviter ses effets indésirables potentiels.

GLOSSAIRE

Astringent	Qui resserre les tissus vivants, diminuant ainsi la sécrétion d'une plaie, d'un pore, etc.
Cellules MCF7	Lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein.
Chélateur	Composé formant un complexe soluble, stable et non toxique avec le métal en se liant à celui-ci.
Clairance à la créatinine	Rapport entre la créatinine sanguine et urinaire. Ce rapport permet d'évaluer la vitesse de filtration des reins, donc la fonction rénale.
Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)	Volume de liquide filtré par le système rénal par unité de temps (L/min). Il permet d'évaluer la fonction rénale et ainsi de classer l'insuffisance rénale en plusieurs stades.
Enchevêtrement neurofibrillaire	Agrégat de protéine Tau hyperphosphorylée formant des fibrilles retrouvé à l'intérieur des neurones dans la maladie d'Alzheimer.
Epimysium, Périmysium, Endomysium	Gaines de tissu conjonctif entourant respectivement le muscle strié, un faisceau musculaire ou une fibre musculaire.
Front de minéralisation	Jonction entre tissu ostéoïde (non minéralisé) et tissu osseux mature (minéralisé) où a lieu le processus de minéralisation de l'os.
Isotope	Formes différentes d'un même élément chimique caractérisées par un nombre de neutrons spécifique mais ayant le même numéro atomique, le même nombre de protons et d'électrons. La plupart des éléments ont plusieurs isotopes, dont les propriétés nucléaires peuvent être différentes : certains sont radioactifs, d'autres sont stables.

Ligne cémentaire	Lacune au fond de laquelle les ostéoblastes sont recrutés pour former une matrice collagénique non minéralisée (tissu ostéoïde) qui sera par la suite minéralisée au niveau du front de minéralisation (voir ce terme).
Macrophage	Cellule issue de la différenciation des leucocytes. Les macrophages sont capables de phagocyter les débris cellulaires et les pathogènes ("cellules poubelles") et de se comporter comme une cellule présentatrice d'antigène (rôle dans les réactions immunes). Ainsi, ils jouent un rôle prépondérant dans les défenses de l'organisme.
Os trabéculaire	Os spongieux creusé de petites cavités, présent dans l'épiphyse des os longs notamment.
Patch-test	Test cutané utilisé en dermatologie pour déterminer si une substance est capable de provoquer une réaction d'hypersensibilité. Ce test consiste à appliquer la substance étudiée sur une petite surface cutanée sous un ruban adhésif, puis à interpréter les résultats 48 heures après.
Phloxine	Colorant de contraste cytoplasmique utilisé en histologie.
Plaque sénile ou plaque amyloïde	Agrégat de protéines β-amyloïdes retrouvé à l'extérieur des neurones lors de certains processus dégénératifs du système nerveux central comme la maladie d'Alzheimer.
Protéine β-amyloïde	Protéine présente dans les plaques séniles responsable d'une baisse de la transmission synaptique cholinergique entre les neurones.
Volume Globulaire Moyen (VGM)	Valeur obtenue lors d'une numération de la formule sanguine, permettant de rendre compte du volume des globules rouges, et ainsi de caractériser les différents types d'anémie (macrocytaire, microcytaire ou normocytaire). Le VGM normal est compris entre 80 et 100 fL.

RÉFÉRENCES

1 INERIS. Aluminium et dérivés. 2005, 2 : 53 p.

2 Gourier-Fréry C, Fréry N. Aluminium. EMC, 2004 : pp. 79-95.

3 Grinberg I. L'aluminium, un si léger métal. Gallimard, 2003, 127p.

4 Merck. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck research laboratories, 14th Ed. 2006

5 Gourier-Fréry C, Fréry N, Berr C, Cordier S, et coll. Aluminium : Quels risques pour la santé? Synthèse des études épidémiologiques. 2003, 270 p.

6 AFSSAPS, AFSSA, InVS. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium : Eaux, aliments, produits de santé. 2003, 192 p.

7 Environnement Canada. Liste des substances d'interêt prioritaire. Etat de la science. Chlorure d'aluminium, Nitrate d'aluminium et sulfate d'aluminium. 2000, 129 p.

8 Graff L. Recherche et étude de nouveaux chélateurs de l'aluminium et du phosphore utilisables en médecine. Thèse de doctorat spécialité Toxicologie de l'environnement, Metz : Université de Metz, 1996, 264 p.

9 Yokel RA. Aluminum chelation principles and recent advances. Coord. Chem. Rev., 2002, 228 : pp. 97-113.

10 Code de la Santé Publique, article L5111-1.

11 INSERM. Vaccinations, actualités et perspectives. Ed. INSERM, 1999, 349 p.

12 INPES. Planète vaccination. Ed. INPES, 2012, 68 p.

13 Autret-Leca A, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance des vaccins. Arch. Pediatr., 2006, 13 : pp. 175-180.

14 Pilette J. Aluminium et vaccins. 2004, 60 p.

15 Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach JF. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? 2012, 32 p.

16 Direction Générale de la Santé, Comité Technique des Vaccinations, AFSSAPS, INPES. Guide des vaccinations. INPES Editions, 4ème Ed., 2012, 490 p.

17 Pilette J. Maladies infectieuses et vaccins. 2011, 246 p.

18 Soubeyrand B. Tolérance des vaccins : faits et spéculations. Med. Mal. Infect., 2003, 33 : pp. 287-299.

19 VIDAL, la base de données en ligne des prescripteurs libéraux. Site disponible sur : http://www.vidal.fr/ (page consultée le 12/04/2014).

20 Manus JM. A propos des adjuvants aluminiques des vaccins : la pharmacovigilance. Rev. Franco. Lab., 2012, 42 (441) : pp. 97-98.

21 Rimaniol AC, Gras G, Verdier F, Capel F, et coll. Aluminium hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type. Vaccine, 2004, 22 : pp. 3127-35.

22 Ligue Nationale pour la liberté des vaccinations. Site disponible sur : http://www.infovaccin.fr/composants.html (page consultée le 16/06/2013).

23 Flarend RE, Hem SL, White JL, et coll. In vivo absorption of aluminium containing vaccine adjuvants using 26Al. Vaccine, 1997, 15 : pp. 1314-18.

24 Tomljenovic L, Shaw CA. Les adjuvants aluminiques dans les vaccins : sont-ils sans danger ? Curr. Medl. Chem., 2011, 18 : pp. 2630-37.

25 Keith LS, Jones DE, Chou CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. Vaccine, 2002, 20 : pp. 13-17.

26 Authier FJ, Gherardi RK. Myofasciite à macrophages : état des connaissances. Rev. Neurol., 2007, 163 : pp. 985-993.

27 Cohen R, Grimpel E. Réactions secondaires aux vaccins : distinguer le vrai du faux. Arch. Pediatr., 2012, 19 : pp. 182-185.

28 André C, Batteux F, Desplat-Jego S, Dragon-Durey MA, et coll. Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. 2011, 17 p.

29 Classen JB. Risk of vaccine induced diabetes in children with a family history of type 1 diabetes. Open Ped. Med. J., 2008, 2 : pp. 7-10.

30 Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease : what is the evidence ? Lancet, 2003, 362 : pp. 1659-66.

31 Le Barbier-Sloma M, Rosenheim M. Vaccination contre l'hépatite B : actualisation sur la sécurité. Antibiotiques, 2006, 8 : pp. 248-254.

32 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jjick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study. Neurology, 2004, 63 : pp. 838-842.

33 AFSSAPS, ANAES, INSERM. Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux. 2004, 14 p.

34 Alarcon-Segovia D, Fishbein E, Diaz-Jouanen E. Presence of hepatitis-associated antigen in systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Immunol., 1972, 12 : pp. 9-19.

35 Hanslik T, Vaillant JN, Audrain L, Jubault V, et coll. Lupus érythémateux systémique et risque de la vaccination contre l'hépatite B : du niveau de preuve à la prescription. Rev. Méd. Interne, 2000, 21 : pp. 785-790.

36 Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome. Clin. Immunol., 2003, 107 : pp. 116-121.

37 Souayah N, Nasar A, Fareed M, Suri K, Qureshi AI. Guillain-Barre syndrome after vaccination in United States. A report from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system. Vaccine, 2007, 25 : pp. 5253-55.

38 Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. J. Clin. Invest., 2001, 108 : pp. 1097-1104.

39 Mariette X. Auto-immunité et virus. La lettre du rhumatologue. 1999, 251 : pp. 22-25.

40 Lambert PH. Vaccination et auto-immunité : quel est le problème ? Rev. Med. Suisse., 2003, 567 : 7 p.

41 Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - Syndrome auto-immunitaire/inflammatoire induit par les adjuvants. J. Autoimmunity, 2011, 36 : pp. 4-8.

42 Pitche P, Wolkenstein P, Roujeau JC. Toxidermies. EMC, 2001, 9 p.

43 Croce S, Lhermitte B, Tomasetto C, Guillard O, et coll. Pseudolymphome sous-cutané postvaccinal de survenue tardive. Ann. Pathol., 2008, 28 : pp. 146-149.

44 Bordet AL, Michenet P, Cohen C, Arbion F, et coll. Granulome post-vaccinal lié à l'hydroxyde d'aluminium. Ann. Pathol., 2001, 21 : pp. 149-152.

45 Lafaye S, Authier FJ, Fraitag S, Rethers L, et coll. Granulome vaccinal avec hyperplasie lymphocytaire : 10 cas. Présence d'aluminium dans les biopsies. Ann. Dermatol. Venereol., 2004, 131 : pp. 769-772.

46 Longueville C, Doffoel-Hantz V, Hantz S, Souyri N, et coll. Erythème noueux induit par le Gardasil®. Rev. Méd. Interne, 2012, 33 : pp. 17-18.

47 Forgeron A, Bonneau JC, Hoppe A, Drouet M. Hypersensibilité retardée à l'aluminium des vaccins : à propos de trois cas. Rev. Fr. Allergol., 2010, 50 : p. 331.

48 Bergfors E, Björkelund C, Trollfors B. Nineteen cases of persistent pruritic nodules and contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed vaccines. Eur. J. Pediatr., 2005, 164 : pp. 691–697.

49 Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, et coll. Revaccination of 4421 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. Arch. Dis. Child., 2000, 83 : pp. 128-131.

50 Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux vaccins contenant des anatoxines. Rev. Fr. Allergol., 2009, 49 : pp. 447-451.

51 Ponvert C, Bloch-Morot E. Les réactions d'hypersensibilité allergiques et non allergiques aux vaccins. Rev. Fr. Allergol., 2012 : 9 p.

52 InVS, GERMMAD. Myofasciite à macrophages : Rapport d'investigation exploratoire. 2001, 80 p.

53 AFSSAPS. Etude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages. Rapport d'étude. 2003, 101 p.

54 Chérin P, Laforêt P, Ghérardi RK, Authier FJ, et coll. La myofasciite à macrophages. Presse Med., 2000, 29 : pp. 203-208.

55 Papo T. Myofasciite à macrophages : maladie systémique ou tatouage post-vaccinal? Rev. Neurol., 2007, 163 : pp. 981-984.

56 Redhead K, Quinlan GJ, Das RG, Gutteridge JM. Aluminium adjuvanted vaccines transiently increase aluminium levels in murine brain tissue. Pharmacol. Toxicol., 1992, 70(4) : pp. 278-280.

57 Gherardi RK, Authier FJ. La myofasciite à macrophages : caractérisation et physiopathologie. Lupus, 2012, 21 : pp. 184-189.

58 Papo T. Myofasciite à macrophages : paradigme de nouvelle maladie ? Rev. Méd. Interne, 2005, 26 : pp. 175-178.

59 De Long G. A positive association found between autism prevalence and childhood vaccination uptake across the US population. J. Toxicol. Environ. Health, 2011, 74 : pp. 903-916.

60 Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminium vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism ? J. Inorg. Biochem., 2001, 105 : pp. 1489-99.

61 Shaw CA, Petrik MS. Aluminium hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. J. Inorg. Biochem., 2009, 103 (11) : pp. 1555-62.

62 Rutter M. Genetic studies of autism : from the 1970s into the millennium. J. Abnorm. Child Psychol., 2000, 28 : pp. 3-14.

63 Siegrist CA. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. Arch. Pediatr., 2005, 12 : pp. 96-101.

64 Ajana F, Sana C, Caulin E. Existe-t'il des différences d'immunogénicité et de tolérance des vaccins en fonction du mode d'injection ?. Med. Mal. Infect., 2008, 38 : pp. 648-657.

65 Baumelou A. Insuffisance rénale chronique. EMC, 2003 : 8 p.

66 Cunat L. Biodisponibilité de l'aluminium dans l'intestin. Etudes in vitro et in vivo chez le rat. Thèse de doctorat spécialité Toxicologie de l'environnement, Metz : UFR Sciences Fondamentales et Appliquées, 1999, 379 p.

67 Ryckelynck JP, Lobbedez T, Hurault de Ligny B. Dialyse péritonéale. EMC, 2003 : 8p.

68 Société de Néphrologie-Commission de Dialyse. Information des patients : la dialyse. Néphrologie et Thérapeutiques, 2006, 2 : pp. 29-31.

69 Wills MR, Savory J. Water content of aluminium, dialysis dementia, and osteomalacia. Environ. Health Perspect., 1985, 63 : pp. 141-147.

70 Kaehny WD, Alfrey AC, Holman RE, Shorr WJ. Aluminium transfer during hemodialysis. Kidney Int., 1977, 12 : pp. 361-365.

71 Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS. Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia : the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. J. Clin. Pathol., 1981, 34 : pp. 1285-94.

72 Shirabe T, Irie K, Uchida M. Autopsy case of aluminium encephalopathy. Neuropathology, 2002, 22 : pp. 206-210.

73 Alfrey AC, Hegg A, Craswell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. Am. J. Clin. Nutr., 1980, 33 : pp. 1509-16.

74 English A, Savage RD, Britton PG, Ward MK, et coll. Intellectual impairment in chronic renal failure. BMJ, 1978, 1 : pp. 888-890.

75 Elliot HL, Dryburch F, Fell GS, Sabet S, et coll. Aluminium toxicity during regular haemodialysis. BMJ, 1978, 1 : p. 1101-03.

76 Platts MM, Goode GC, Hislop JS. Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. BMJ, 1977, 2 : pp. 657-660.

77 NKUDIC. Anemia in kidney disease and dialysis. NIH Publication, 2008, 6 p.

78 Brunet P, Faure V, Burtey S, Sichez H, et coll. Anémie de l'insuffisance rénale chronique. EMC, 2006 : 12p.

79 National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in chronic kidney disease. Methods, evidence and recommendations. 2011, 552 p.

80 Bhatta S, Aryal G, Kafle RK. Anemia in chronic kidney disease patients un predialysis and postdialysis stages. J. Pathology Nepal, 2011, 1 : pp. 26-29.

81 Short AIK, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. Proc EDTA, 1980, 17 : pp. 226-233.

82 Druëke T, Touam M, Lacour B. Aluminum-induced microcytic anemia in experimental chronic renal failure. Nefrologia, 1986, 6 (3) : pp. 67-69.

83 Caramelo CA, Cannata JB, Rodeles MR, Martin JLF, et coll. Mechanisms of aluminum-induced microcytosis : lessons from accidental aluminum intoxication. Kidney Int., 1995, 47 : pp. 164-168.

84 Mladenovic J. Aluminum inhibits erythropoiesis in vitro. J. Clin. Invest., 1988, 81 : pp. 1661-65.

85 Kaiser L, Schwartz KA, Burnatowska-Hledin MA, Mayor GH. Microcytis anemia secondary to intraperitoneal aluminium in normal and uremic rats. Kidney Int., 1984, 26 : pp. 269-274.

86 Fatemi SJA, Kadir FHA, Moore GR. Aluminium transport in blood serum. Binding of aluminium by humain tranferrin in the presence of human albumin and citrate. Biochem. J., 1991, 280 : pp. 527-532.

87 Mostaghie AA, Skillen AW. Comparative binding studies of aluminium and iron to serum transferrin. J. Islam. Acad. Sci., 1993, 3 : pp. 280-283.

88 Abreo K, Glass J, Sella ML. Aluminum inhibits hemoglobin synthsis but enhances iron uptake in Friend erythroleukemia cells. Kidney Int., 1990, 37 : pp. 677-681.

89 Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). Kidney Int., 1985, 28 : pp. 1-5.

90 Yaqoob M, Ahmad R, McClelland P, Shivakumar KA, et coll. Resistance to recombinant human erythropoietin due to aluminium overload and its reversal by low dose desferrioxamine therapy. Postgrad. Med. J., 1993, 69 : pp. 124-128.

91 Oprisiu R, Hottelart C, Ghitsu S, Said S, Westeel PF, Morinière Ph, Esper NEl, Pruna A, Fournier A. Ostéodystrophie rénale; diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathilogiques. Néphrologie, 2000, vol 21, n5 : pp229-237

92 Robertson JA, Felsenfeld AJ, Haygood CC, Wilson P, et coll. Animal model of aluminum induced osteomalacia : role of chronic renal failure. Kidney Int., 1983, 23 : pp. 327-335.

93 Pierides AM, Edwards WG, Cullum UX, McCall JT, et coll. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. Kidney Int., 1980, 18 : pp. 115-124.

94 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. BMJ, 1984,288 : pp. 969-972.

95 Cournot-Witmer G, Zingraff J, Plachot JJ, Escaig F, et coll. Aluminium localization in bone from hemodialyzed patients : relationship to matrix mineralization. Kidney Int., 1981, 20 : pp. 375-385.

96 Sedman AB, Alfrey AC, Miller NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminum-related osteomalacia in the pig. J. Clin. Invest., 1987, 79 : pp. 86-92.

97 Quarles LD, Dennis VW, Gitelman HJ, Harrelson JM, et coll. Aluminium deposition at the osteoid-bone interface. An epiphenomenon of the osteomalacic state in vitamin D-deficient dogs. J. Clin. Invest., 1985, 75 : pp. 1441-47.

98 Andress DL, Nebeker HG, Ott SM, Endres DB, et coll. Bone histologic response to deferoxamine in aluminium-related bone disease. Kidney Int., 1987, 13 : pp. 1344-50.

99 Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Coleman M, Ross D, et coll. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminium-associated bone disease. Kidney Int., 1989, 35 : pp. 1371-78.

100 Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, et coll. Osteomalacic dialysis osteodystrophy : Evidence for a water-borne aetiological agent probably aluminum. Lancet, 1978, 1 : pp. 841-845.

101 Alzheimer's Association. Aluminium and Alzheimer's disease. 2012, 7 p.

102 Ahmad S. Essentials of water treatment in hemodialysis. Hemodial. Int., 2005, 9 : pp. 127-134.

103 Décosse F. L'aluminium est-il dangereux pour notre santé? Pratiques en nutrition, 2006, 6 : pp. 45-47.

104 Lione A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. Pharmac. Ther., 1985, 29 : pp. 255-285.

105 Lione A. Aluminum intake from non-prescription drugs and sucralfate. Gen. Pharmac., 1985, 16 (3) : pp. 223-228.

106 Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol. Rev., 2013, 93 : pp. 189-268.

107 Jung PH. Etudes des effets d'une intoxication au chlorure d'aluminium sur la consommation d'oxygène et les capacités d'apprentissage du rat Wistar. Thèse de doctorat spécialité Toxicologie de l'environnement, Metz : Université de Metz, 1997, 216 p.

108 Allain P, Mauras Y, Kraki N, Duchier J, et coll. Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after administration of sucralfate. Br. J. Clin. Pharmac., 1990, 29 : pp. 391-395.

109 Pilette J. Aluminium et vaccins. 2008, 158 p.

110 Adis International Limited. The risk of toxic effects with aluminium-containing over-the-counter drugs appears slight in patients with normal renal function. Drugs Ther. Perspect., 2004, 20 (11) : pp. 19-21.

111 Ittel TH, Kinzel S, Ortmanns A, Sieberth HG. Effect of iron status on the intestinal absorption of aluminum : a reappraisal. Kidney Int., 1996, 50 : pp. 1879-88.

112 Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, Huffer WH, et coll. Citrate : a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compound. Kidney Int., 1989, 36 : pp. 949-953.

113 Priest ND, Talbot RJ, Austin JG, Day JP, et coll. The bioavailability of 26Al-labelled aluminium citrate and aluminium hydroxide in volunteers. Biometals, 1996, 9 : pp. 221-228.

114 Bharathi, Vasudevaraju P, Govindaraju M, Palanisamy AP, et coll. Molecular toxicity of aluminium in relation to neurodegeneration. Indian J. Med. Res., 2008, 128 : pp. 545-556.

115 Forbes WF, Gentleman JF, Maxwell CJ. Concerning the role of aluminum in causing dementia. Exp. Gerontol., 1995, 30 (1) : pp. 23-32.

116 Walton JR. Aluminium in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. Neurotoxicology, 2006, 27 : pp. 385-394.

117 Crapper McLAchlan DR, Dalton AJ, Kruck TPA, Bell MY, et coll. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. Lancet, 1991, 337 : pp. 1304-08.

118 Guo C, Wang P, Zhong ML, Wang T, et coll. Deferoxamine inhibits iron induced hippocampal Tau phosphorylation in the Alzheimer transgenic mouse brain. Neurochem. Int., 2013, 62 : pp. 165-172.

119 Flaten TP, Glattre E, Viste A, Soreide O. Mortality from dementia among gastroduodenal ulcer patients. J. Epidemiol. Community Health. 1991, 45 : pp. 203-206.

120 Carmichael KA, Fallon MD, Dalinka M, Kaplan FS, et coll. Osteomalacia and osteitis fibrosa in a man ingesting aluminum hydroxide antacid. Am. J. Med., 1964, 76 : pp. 1137-43.

121 Saadeh G, Bauer T, Licata A, Sheeler L. Antacid-induced osteomalacia. Cleve. Clin. J. Med., 1987, 54 : pp. 214-216.

122 Woodson GC. An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminium in a patient with normal renal function. Bone, 1998, 22 (6) : pp. 695-698.

123 Code de la santé publique, article L5131-1.

124 AFSSAPS. Information sur les produits cosmétiques. 2008, 5 p.

125 Beylot G. Les soins déodorants et antitranspirants. Actualités pharmaceutiques, 2011, 509 : pp. 51-54.

126 Martini MC. Déodorants et antitranspirants. EMC, 2010, 6 p.

127 Lambert D, Bouillet F. Antisudoraux. EMC, 2000 : 6 p.

128 Faure S. Soins de l'hyperhidrose : antiperspirants et règles hygiéno-diététiques. Revue du podologue, 2012, 46 : pp. 29-31.

129 Maillard H, Dumont P. Hyperhidrose. EMC, 2012, 7 (3) : pp. 1-5.

130 Papa CM, Kligman AM. Mechanisms of eccrine anidrosis. II. The antiperspirant effets of aluminium salts. J. Invest Derm., 1967, 49 (2) : pp. 139-145.

131 AFSSAPS. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques. 2011, 44 p.

132 Anane R, Bonini M, Grafeille JM, Creppy E. Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. Arch. Toxicol., 1995, 69 : pp. 568-571.

133 Darbre PD. Aluminium, antiperspirants and breast cancer. J. Inorg. Biochem., 2005, 99 : pp. 1912-19.

134 Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, et coll. L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. Bull. Cancer., 2008, 95 (9) : pp. 871-880.

135 Collet E, Jeudy G, Dalac S. Dermatites de contact aux produits d'hygiène. Rev. Fr. Allergol., 2009, 49 : pp. 360-365.

136 Harvey PW, Darbre PD. Endocrine disrupters and human health : could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women ? J. Appl. Toxicol., 2004, 24 : pp. 167-176.

137 Darbre PD. Underarm cosmetics and breast cancer. J. Appl. Toxicol., 2003, 23 : pp. 89-95.

138 Mannello F, Tonti GA, Darbre PD. Concentration of aluminium in breast cyst fluids collected from women affected by gross cystic breast disease. J. Appl. Toxicol., 2009, 29 : pp. 1-6.

139 Darbre PD, Pugazhendhi D, Mannello F. Aluminium and human breast diseases. J. Inorg. Biochem., 2001, 105 : pp. 1484-88.

140 Lee AHS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. Breast, 2005, 14 : pp. 151-152.

141 Darbre PD. Underarm antiperspirants/deodorants and breast cancer. Breast Cancer Research, 2009, 11 (3) : 5 p.

142 Darbre PD, Charles AK. Environmental oestrogens and breast cancer : evidence for combined involvement of dietary, household and cosmetic xenoestrogens. Anticancer Res., 2010, 30 : pp. 815-828.

143 Darbre PD. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. Anticancer Res., 2005, 25 : pp. 2543-50.

144 Exley C, Charles LM, Barr L, Martin C, et coll. Aluminium in humain breast tissue. J. Inorg. Biochem., 2007, 101 : pp. 1344-46.

145 Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, et coll. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1998, 153 : pp. 12-19.

146 Bilimoria MM, Winchester DJ, Sener SF, Motykie G, et coll. Estrogen replacement therapy and breast cancer : analysis of age of onset and tumor characteristics. Ann. Surg. Oncol., 1999, 6 (2) : pp. 200-207.

147 Busk T, Clemmesen J. The frequencies of left- and right-sided breast cancer. Br. J. Cancer., 1947, 1 : pp. 345-351.

148 Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. J. Natl. Cancer. Inst., 2002, 94 (20) : pp. 1578-80.

149 Darbre PD, Bakir A, Iskakova E. Effect of aluminium on migratory and invasive properties of MCF-7 human breast cancer cells in culture. J. Inorg. Bioch., 2013 : 5 p.

150 ASEF. L'aluminium, ce métal qui nous empoisonne. 14 p.

151 OSMA Laboratoires. Communiqué Pierre d'alun, 2012, 4 p.

152 Lambert D. Traitement de l'hyperhidrose en dehors des antisudoraux. EMC, 2000, 4p.

153 Hosten IH. Hyperhidroses : du symptôme au diagnostic. EMC, 2012, 7 (3) : pp. 1-6.

154 Pons-Guiraud A. Intolérance aux cosmétiques. Actualisation. EMC, 2007 : 10 p.

155 Ducombs G. Intolérance aux cosmétiques. EMC, 2000 : 10 p.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1er juillet 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Edwige BATISSE

Sujet : **L'aluminium, un produit dangereux pour la santé présent en thérapeutique et en cosmétique : mythe ou réalité ?**

Jury :

Président : M. Bertrand RIHN, Professeur
Directeur : M. Olivier JOUBERT, Maître de conférences
Juges : M. Jean-Claude BLOCK, Professeur
M. Benoît BEAUDOUIN, Pharmacien

Vu,
Nancy, le 2/06/14

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

M. Bertrand RIHN — M. Olivier JOUBERT

Professeur B. RIHN
Nancy-Université

Dr Olivier JOUBERT, PhD
MCU Toxicologie
EA 3452
Plate-forme TRANS-BIO
Faculté de Pharmacie
Nancy-Université

Vu et approuvé,
Nancy, le 6.06.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le 17 JUIN 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6559

N° d'identification :

TITRE

L'ALUMINIUM, UN PRODUIT DANGEREUX POUR LA SANTE PRESENT EN THERAPEUTIQUE ET EN COSMETIQUE : MYTHE OU REALITE ?

Thèse soutenue le 1er juillet 2014
Par Edwige BATISSE

RESUME :

L'aluminium est un métal très abondant dans la nature. Pourtant, il n'est pas présent chez l'Homme de manière naturelle et ne participe à aucune fonction essentielle connue à ce jour. Il entre dans la composition de divers produits vendus en officine, tels que les vaccins, certains médicaments oraux (anti-acides principalement), les anti-transpirants et d'autres cosmétiques.
Depuis plusieurs années, ses effets sur la santé sont au centre des préoccupations de la population, des professionnels de santé, et des scientifiques. De nombreuses études ont été réalisées à ce sujet.

Les études indiquent que l'aluminium peut entraîner des effets indésirables neurologiques (autisme, encéphalopathie, maladie d'Alzheimer), hématologiques (anémie) et au niveau osseux (ostéodystrophie, ostéomalacie) suite à un passage dans le sang quelle que soit sa voie d'administration. Par ailleurs, il semble être responsable d'effets locaux, tels que des nodules cutanés et la myofasciite à macrophages suite à la vaccination. D'autres effets indésirables, tels que des irritations, de l'eczéma, et des réactions allergiques sont observés lorsqu'il est présent dans les cosmétiques.

Il a été supprimé de la composition du liquide de dialyse. Cependant, il reste présent dans les autres produits étudiés malgré les efforts pour le retirer, car il y joue un rôle important pour leur efficacité.
L'utilisation des médicaments contenant de l'aluminium peut toutefois être évitée en les remplaçant par des médicaments qui en sont dépourvus. Quant à l'usage d'anti-transpirant ou de cosmétique, il n'est pas une nécessité et peut sans problème être évité. La notion de rapport bénéfices-risques est tout de même à garder en mémoire, notamment pour les vaccins, qui restent nécessaires pour éviter certaines maladies, malgré le risque faible d'entraîner une myofasciite à macrophages.

MOTS CLES :
Aluminium, vaccin, dialyse, médicament, anti-acide, anti-transpirant, cosmétique, myofasciite à macrophages, encéphalopathie, ostéodystrophie, anémie, maladie d'Alzheimer, cancer du sein

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Olivier JOUBERT	Laboratoire EA 3452	Expérimentale □ Bibliographique x Thème 5

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle