

*Algerian Journal of  
Nutrition and Food Sciences  
(AJNFS)*

ISSN: 2773-4366

Journal homepage: [fac.umc.edu.dz/inataa/revue/](http://fac.umc.edu.dz/inataa/revue/)

## **Impact de l'aluminium sur la santé humaine**

Boudjellal A., El-Hadef El-Okki M., Al Mualad W.N.A., Allam O., Bader R., Bassi N., Benguedouar K., Benhamiche H., Benhamimid H., Boudaoud C., Boussekine R., Bouziane M., Kheroufi A., Ksier D., Makhoulouf F.Z., Mansouri S., Mekaoussi I., Meradji M., Messiouud Y., Moali M., Mouzai A., Sahli K., Sayah T.M., Agli A.

Published online: June 30, 2022.

To cite this article: Boudjellal A., El-Hadef El-Okki M., Al Mualad W.N.A., Allam O., Bader R., Bassi N., Benguedouar K., Benhamiche H., Benhamimid H., Boudaoud C., Boussekine R., Bouziane M., Kheroufi A., Ksier D., Makhoulouf F.Z., Mansouri S., Mekaoussi I., Meradji M., Messiouud Y., Moali M., Mouzai A., Sahli K., Sayah T.M., Agli A. 2022. Impact de l'aluminium sur la santé humaine. *Algerian Journal of Nutrition and Food Sciences*, 2(1), 1–16

To link to this article: <https://fac.umc.edu.dz/inataa/revue/files/ajnfs0201001.pdf>

## Impact de l'aluminium sur la santé humaine

Boudjella A.<sup>1\*</sup>, El Hadeff El Okki M.<sup>2</sup>, Al Mualad W.N.A.<sup>1</sup>, Allam O.<sup>3</sup>, Bader R.<sup>1</sup>, Bassi N.<sup>3</sup>, Benguedouar K.<sup>1</sup>, Benhamiche H.<sup>1</sup>, Benhamimid H.<sup>3</sup>, Boudaoud C.<sup>4</sup>, Boussekine R.<sup>1</sup>, Bouziane M.<sup>5</sup>, Kheroufi A.<sup>5</sup>, Ksier D.<sup>1</sup>, Makhoulouf F.Z.<sup>1</sup>, Mansouri S.<sup>5</sup>, Mekaoussi I.<sup>4</sup>, Meradji M.<sup>1</sup>, Messiou Y.<sup>3</sup>, Moali M.<sup>3</sup>, Mouzai A.<sup>5</sup>, Sahli K.<sup>1</sup>, Sayah T.M.<sup>1</sup>, Agli A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire Biotechnologie et Qualités des Aliments (BIOQUAL), INATAA, UFMCI (Algérie)

<sup>2</sup> Laboratoire Biologie et Environnement (LBE), INATAA, UFMCI (Algérie)

<sup>3</sup> Laboratoire Nutrition et Technologie Alimentaire (LNTA), INATAA, UFMCI (Algérie)

<sup>4</sup> Laboratoire Alimentation, Nutrition et Santé (ALNUTS), INATAA, UFMCI (Algérie)

<sup>5</sup> Laboratoire Génie Agro-Alimentaire (GENIAAL), INATAA, UFMCI (Algérie)

Received January 6, 2022 Accepted May 29, 2022 Available online June 30, 2022

**Abstract** *Omnipresent in our daily lives, aluminum (Al) is one of the most dangerous trace metal elements for human health. We are exposed to it daily, through diet, application of antiperspirants, use of antacids, vaccination, etc. Exposure is therefore unavoidable, and every day moderate levels of this metal enter the body and are capable of accumulating in certain organs. Despite this, the majority of the human population is not at obvious risk of aluminum toxicity, since our body is equipped with several mechanisms that do not allow easy absorption and accumulation, and facilitate its elimination. Therefore, a very small amount of Al will reach the different organs and tissues (lungs, liver, brain, etc.). High exposure to Al leads toxic effects to pulmonary, gastrointestinal, cardiovascular, hematological, musculoskeletal, neurological, hepatopancreatic, etc. The most exposed populations are dialysis patients, long-term antacid users, and Al professionals.*

**Keywords** *Aluminum, Exposure, Toxicity, Toxic effect, Human health*

**Résumé** *Omniprésent dans notre vie quotidienne, l'aluminium (Al) est l'un des éléments traces métalliques les plus dangereux pour la santé humaine. Nous y sommes exposés quotidiennement, par l'alimentation, l'application d'antitranspirants, l'utilisation d'antiacides, la vaccination, etc. L'exposition est donc inévitable, et chaque jour des taux modérés de ce métal pénètrent dans l'organisme et sont capables de s'accumuler dans certains organes. Malgré cela, la majorité de la population humaine n'est pas à risque évident de toxicité aluminique, puisque notre corps est équipé de plusieurs mécanismes qui ne permettent pas une absorption et une accumulation faciles, et facilitent son élimination. Par conséquent, une très faible quantité d'Al atteindra les différents organes et tissus (poumons, foie, cerveau, etc.). Une exposition élevée à l'Al entraîne des effets toxiques pulmonaires, gastro-intestinaux, cardiovasculaires, hématologiques, musculosquelettiques, neurologiques, hépatopancréatiques, etc. Les populations les plus exposées sont les patients dialysés, les consommateurs d'antiacides à long terme, et les professionnels de l'Al.*

**Mots clés** *Aluminium, Exposition, Toxicité, Effet toxique, Santé humaine*

### Introduction

L'aluminium (Al) est l'élément le plus abondant dans la croûte terrestre (Exley et House, 2011) pour lequel on y est exposé de façon continue via l'air, l'eau et le sol. Parmi les nombreux attributs et qualités expliquant sa popularité croissante, on cite sa malléabilité, sa résistance à l'oxydation et sa faible densité (Gourier-Fréry et Fréry, 2004). On le trouve sous forme combinée dans différents minéraux, principalement la bauxite (Gándara, 2013). Il est également utilisé dans l'industrie

et se retrouve de ce fait dans les aliments, les produits cosmétiques, et même les médicaments (Exley et House, 2011). La toxicité de l'Al a été attribuée à son omniprésence dans l'environnement et à la fréquence d'exposition (Mailloux et al., 2011). L'exposition croissante à l'Al est potentiellement dangereuse pour la santé humaine.

L'Al n'a aucun rôle physiologique connu dans les processus métaboliques et n'apporte rien à notre organisme (Exley et House, 2011). Au contraire, certains scientifiques le mettent en cause dans diverses pathologies lorsqu'il y a une charge corporelle élevée de ce métal (Exley, 2013). Il est considéré comme un métal toxique (Gupta, 2005).

\* Corresponding author:

Boudjella A.

Email address: [aboudjellal@yahoo.fr](mailto:aboudjellal@yahoo.fr)

INATAA, UFMCI

7° Km Route de Sétif, RN 5, 25000 Constantine (Algeria)

La principale source d'exposition à l'Al pour la population générale est celle de l'alimentation (aliments crus ou transformés, additifs alimentaires, etc.). Il existe également une contamination des aliments, des denrées alimentaires et des préparations culinaires par contact à partir des ustensiles de cuisine ou des emballages. Le risque de contamination serait encore plus évident en présence d'acides ou de sel qui augmenteraient sa concentration dans l'aliment. Ainsi chaque jour, des taux modérés de ce métal pénètrent dans l'organisme et sont capables de s'accumuler au niveau de certains organes. L'absorption d'Al peut représenter un risque pour la santé de l'organisme humain (Becaria *et al.*, 2002). Parmi les effets toxiques de l'Al, on peut citer les lésions pulmonaires (Taiwo *et al.*, 2014), les anomalies osseuses (Klein, 2019), l'immunotoxicité (Zhu *et al.*, 2014), les troubles neurologiques (Morris *et al.*, 2017), etc. Selon Rondeau *et al.* (2008) et Tomljenovic (2011), il y a eu des suggestions indiquant une relation entre l'Al et la démence d'Alzheimer. Une influence directe de l'augmentation de l'absorption d'Al sur l'apparition d'une maladie n'a cependant été démontrée que pour quelques maladies, dont l'encéphalopathie de dialyse, l'ostéomalacie, l'anémie et l'aluminose (Harrington *et al.*, 1994; Becaria *et al.*, 2002; Chappard *et al.*, 2016). En raison de l'accumulation d'Al dans le corps, une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 1 mg(Al).kg<sup>-1</sup> de poids corporel a été spécifiée. Cette valeur sert actuellement de base à l'évaluation de l'Al dans les denrées alimentaires et les produits alimentaires dans l'Union Européenne (EFSA, 2008). Selon l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments, certains consommateurs peuvent en absorber jusqu'à 2,3 mg(Al).kg<sup>-1</sup> par semaine, soit plus de deux fois la dose tolérable par l'être humain (EFSA, 2008).

Ces problèmes de sécurité alimentaire accroissent et inquiètent les consommateurs vigilants et l'ensemble de la population. À cela s'ajoutent les problèmes de pollution et tout ce qui interfère avec la santé à travers l'exposition à cet élément par l'eau, les produits cosmétiques, etc.

Le présent travail est une vue d'ensemble de l'impact de l'Al provenant des aliments et des matériaux au contact avec le corps humain sur la santé. Les principales sources d'exposition, les aspects métaboliques et les conséquences pathogéniques possibles seront exposés dans le but d'améliorer l'état de nos connaissances sur la relation causale entre l'Al et la santé du consommateur.

## L'aluminium

### Description

L'Al est un métal léger (du latin « *alumen* », qui signifie léger) gris argenté, brillant, qui présente des propriétés physico-chimiques particulièrement intéressantes : basse densité, grande malléabilité, grande ductilité, bonne conductivité, bonne résistance à la corrosion due à la

formation d'une couche protectrice d'alumine en surface (Lanthony, 1960). Il a aussi une bonne résistance à la traction. Il est de plus totalement recyclable. L'Al a été découvert en 1808 mais il fallut attendre jusqu'à 1827 pour l'isoler et mettre en évidence ses propriétés physiques et chimiques (Gourier-Fréry et Fréry, 2004).

### Utilisations

L'Al n'est produit industriellement que depuis environ 150 années mais représente aujourd'hui la 1<sup>e</sup> production de métal en tonnage. Les attributs particuliers de cet élément en font un composant très prisé dans de nombreux secteurs (bâtiment, automobile, aéronautique, ferroviaire, aérospatial, constructions mécaniques et électriques, traitement des eaux d'alimentation, pharmacie, cosmétologie, agroalimentaire, etc.) (Buclez, 1997; Karbouj, 2008).

Dans le secteur de l'agroalimentaire, on le retrouve dans beaucoup d'aliments et dans bien d'autres produits de consommation courante. Il est utilisé dans la fabrication des colorants alimentaires, des additifs alimentaires, des matériaux d'emballage et des ustensiles de cuisines (papier, boîtes, récipients, poêles, casseroles, canettes, capsules, etc.). Pour les autres secteurs, il est utilisé dans les produits pharmaceutiques (comme principe actif en tant qu'antiacide, pansement gastro-intestinal, excipient dans de nombreuses formes galéniques sèches, adjuvant de vaccins, verre pharmaceutique, etc.), produits chirurgicaux (céramiques en chirurgie orthopédique et dentaire, alliages dans les implants orthopédiques, etc.), produits cosmétiques (antiperspirant, colorant capillaire, etc.) et dans le traitement des eaux d'alimentation (comme agent flocculant et clarifiant) (Gourier-Fréry et Fréry, 2004).

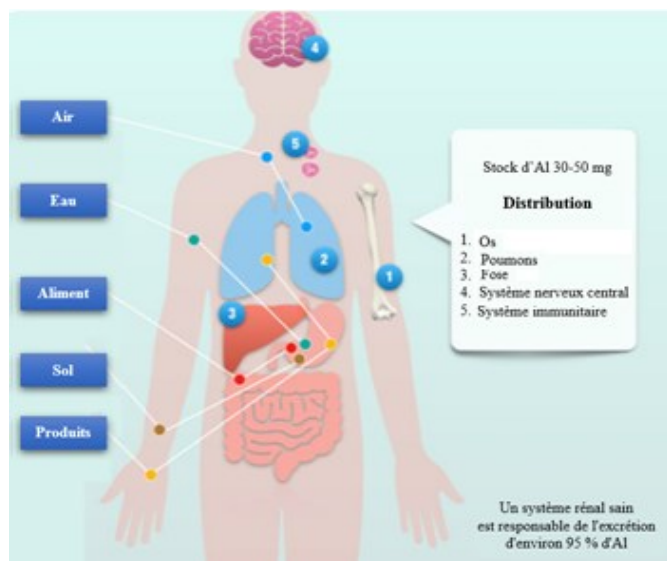
En fonction de leur utilisation, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF, 1996) a classé l'Al et ses alliages en :

- *Al ou alliage revêtu d'un revêtement organique à usage unique*, employé pour l'utilisation nécessitant un contact de longue durée (boîtes pour conserves appertisées, boîtes pour boisson, boîtiers sous pression, opercules produits laitiers vernis, feuille mince pour fromage fondu, coupelles, etc.) ;
- *Al ou alliage revêtu d'un revêtement organique à usage répétitif*, employé pour l'utilisation nécessitant un contact de courte durée et destiné à un usage répétitif (ustensiles ménagers : casseroles, poêles, plats, gourdes, etc. ; appareils électroménagers de cuisson : les autocuiseurs, etc.) ;
- *Al ou alliage non revêtu à usage unique*, employé pour une utilisation nécessitant un contact de durée variable et destinée à un usage unique. Il s'agit le plus souvent d'emballages (papier chocolat, Al ménager, barquettes, agrafes, plats, bagues, etc.) ;
- *Al ou alliage non revêtu éventuellement anodisé à usage répétitif*, employé pour une utilisation nécessitant un contact de durée variable destiné à un

usage répétitif (ustensiles ménagers : casseroles, plats, ustensiles, etc. ; équipements de l'industrie agro-alimentaire : fûts, citernes, tuyaux, surfaces de travail, machines, etc.).

### Sources d'exposition

L'Al provient essentiellement de processus naturels et pour une faible part de sources anthropogènes (Lantzy et Mackenzie, 1979), malgré sa très large utilisation dans l'industrie qui augmente ainsi sa dispersion dans l'environnement. Les principales sources d'exposition de l'être humain sont assurées par l'environnement, les produits alimentaires et les eaux (fig. 1).



**Figure 1.** Exposition, absorption et distribution d'Al dans le corps humain (Fernandez *et al.*, 2021).

### Sources environnementales

Dans le sol, on ne retrouve jamais l'Al sous forme métallique, mais toujours combiné avec d'autres éléments, notamment avec l'oxygène, *i.e.* combiné à différents silicates tels que les feldspaths, les argiles, les porphyres, les granites et les micas, qui entrent dans la composition de tous les sols (Buclez, 1997). Leur composition est fonction du pH, de la composition minéralogique, de la nature et de la quantité des constituants organiques présents. Il est donc difficile de donner des évaluations générales des concentrations présentes dans le sol (Gourier-Fréry *et al.*, 2003; Dass, 2000).

Dans l'air, les microcristaux d'Al peuvent se disperser facilement où ils constituent l'essentiel des poussières atmosphériques que nous respirons (Sandell *et al.*, 1977). Dans les zones urbaines, sa concentration dans l'air peut dépasser  $8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (Stevens *et al.*, 1978). La plus grande source de l'Al est la poussière du sol et des roches (Sorenson *et al.*, 1974). Cependant, l'activité humaine y contribue aussi à travers l'exploitation minière, les activités industrielles et l'agriculture (Filipek *et al.*,

1987). Selon Lantzy et MacKenzie (1979), cette contribution est de l'ordre de 13%.

Dans les eaux douces, l'Al est présent sous différentes formes, en suspension ou dissous. Il est lié avec des ligands organiques et inorganiques ou sous forme d'ion libre. Il a tendance à se polymériser en fonction du temps. La spéciation de cet élément dans ces eaux est déterminée par le pH, les particules en suspension, les concentrations en carbone organique dissous, etc. (Bérubé et Brûlé, 1999; Gauthier *et al.*, 2000). Dans des conditions d'acidité extrême, la concentration d'Al dissous peut atteindre  $90 \text{ mg(Al)}\cdot\text{L}^{-1}$  dans les eaux de drainage de mines (Filipek *et al.*, 1987).

### Sources alimentaires

L'Al est présent naturellement dans les aliments crus ou transformés (Flaten, 2002). En revanche, l'utilisation d'ustensiles de cuisine et d'emballages en Al peut augmenter sa concentration dans les aliments (Pennington et Schoen, 1995). Selon Fimreite *et al.* (1997) différents processus de transformation rendent l'Al omniprésent à des doses anti-physiologiques dans la plupart des aliments industriels et par conséquent la consommation de ces derniers, en grande quantité, pourrait induire une augmentation du taux d'Al dans le corps (Jansson, 2001). Sa concentration varie considérablement selon le produit alimentaire, le type de traitement utilisé et la zone géographique (Sorenson *et al.*, 1974; Pennington et Schoen, 1995).

#### Apports par aliments crus

La plupart des aliments contiennent naturellement moins de  $0,05 \text{ mg(Al)}\cdot\text{kg}^{-1}$  (Rao et Rao Jagannatha, 1993). Les aliments les plus riches en Al sont les coquillages, la levure alimentaire et certains aliments d'origine végétale comme la pomme de terre, le basilic, les épinards, les lentilles et surtout le thé qui accumule ce métal au niveau de ses feuilles (Scott, 2003; Stahl *et al.*, 2011). Certaines épices et fines herbes ont de hautes teneurs en Al (EAA, 2001). Cependant, les viandes n'en contiennent que très peu (Karbouj, 2008).

#### Apports par la cuisson et les ustensiles

L'Al peut contaminer les aliments à partir des différents ustensiles de cuisine lors de la cuisson entraînant une augmentation relativement petite de la teneur en cet élément (Semwal *et al.* 2006; Soni *et al.*, 2001). La migration de cet élément des ustensiles vers les aliments augmente avec la composition et l'acidité de l'aliment, la durée de contact, la température, la durée et le mode de cuisson, la présence d'autres substances comme les acides organiques et les sels, et aussi la fréquence d'utilisation de ces ustensiles (Lin *et al.*, 1997; Ranau *et al.*, 2001).

Les apports à partir des aliments non acides cuits dans des casseroles en Al, ou à partir des feuilles d'Al ou des boîtes de boissons sont presque négligeables, normalement, de l'ordre de 0,1 mg par jour. La seule

exception concerne des aliments très acides ou très salés s'ils sont cuisinés pendant de très longues périodes dans des ustensiles en Al non revêtus (EAA, 2015). Pour cela, la cuisson des denrées alimentaires acides est fortement déconseillée car les particules d'alumine sont libérées directement dans la préparation culinaire (Ščančar *et al.*, 2004). Selon le guide pratique du Conseil Européen sur les métaux et alliages constitutifs des matériaux et objets pour contact alimentaire, la conservation des denrées alimentaires liquides acides, basiques ou salées dans des ustensiles en Al sans revêtement doit être limitée afin de réduire au maximum la libération. Pour remédier à ce problème, les canettes et les boîtes de conserve sont munis d'une couche protectrice interne qui permet d'éviter que les acides et les sels présents dans les boissons et les aliments ne soient en contact direct avec l'élément métallique. Ainsi, cette technique permet de prolonger la durée de conservation des aliments et des préparations (EAA, 2015).

#### *Apports par les additifs alimentaires*

Les denrées alimentaires les plus riches en Al sont celles qui contiennent des additifs d'Al (Yokel, 2012) tels que les colorants, les raffermissants, les levants et autres adjuvants, à base de sel d'Al soluble, que contiennent les fruits confits, les préparations à base de blanc d'œuf, la saumure, le vinaigre, les cornichons ou certains fromages (Arruda, 1994). Ces additifs sont représentés par les sigles suivants :

- *SIN 173 (Al en poudre)* : colorant, utilisé pour la coloration en surface des charcuteries, sucreries, confiseries, décors de pâtisserie et dans les saumures de conservation des bigarreaux destinés à être confits, etc.
- *SIN 520 (sulfate d'Al)*, *SIN 521 (sulfate d'Al sodique)*, *SIN 522 (sulfate d'Al potassique)*, *SIN 523 (sulfate d'Al ammonique)* : régulateurs d'acidité et affermissant de synthèse, utilisés dans les préparations à base de blanc d'œufs, produits glacés, de légumes et de fruits confits, etc.
- *SIN 541 (phosphate d'Al sodique acide)* : levain de synthèse, utilisé dans les produits laitiers (fromages et les pâtes à tartiner industriels), les produits de pâtisserie fine (génoises, etc.), etc.
- *SIN 554 (Silicate alumino-sodique)*, *SIN 555 (silicate alumino-potassique)*, *SIN 556 (silicate d'Al et calcium)* : agent de charge, antiagglomérants, support pour arômes et colorants, utilisés dans les denrées alimentaires en poudre (y compris les sucres) et comprimés, pastilles et dragées, le sel et ses substituts, fromages à pâtes dure et fondus, saucisses et saucissons, bonbons à base de gélifiants, chewing-gums, riz, etc.
- *SIN 559 (Silicate d'Al)* : antiagglomérant d'origine naturelle, utilisé principalement dans les produits cosmétiques et pharmaceutiques (antiacides), mais aussi dans les cidres et autres boissons.

- *SIN 1452 (Octénylsuccinate d'amidon d'Al)* : amidon modifié, agent de texture pour la préparation de vitamines encapsulées dans les compléments alimentaires.

#### *Apports par les emballages et conditionnement*

L'objectif principal du conditionnement des denrées alimentaires est de les préserver, les protéger et éventuellement allonger leurs durées de vie (Arvanitoyannis et Kotsanopoulos, 2014). Un emballage adéquat facilite la distribution et la manipulation des produits alimentaires. Parmi les matériaux utilisés dans le domaine de l'emballage, l'Al occupe une place très importante (INERIS, 2014). La quantité d'Al présente dans les aliments, celle qui provient de la migration dépend du pH de l'aliment, de la température ambiante ou de conservation, du temps de contact, ainsi que de la pureté de l'Al. A pH neutre, l'alumine présente une solubilité limitée (Elinder et Sjögren, 1986). Abercrombie et Fowler (1997) ont montré qu'à un pH compris entre 4 et 8, la migration est négligeable qu'à un pH compris entre 2 et 4. A des pH inférieurs à 2, l'Al est extrait du matériau par les mécanismes de corrosion. Cette migration est d'autant plus importante que le temps de contact est long. A titre d'exemple, la quantité d'Al qui migre de l'emballage vers le thé passe de 0,6 mg.L<sup>-1</sup> à 9,6 mg.L<sup>-1</sup> en sept mois (Verissimo et Gomes, 2008). Les produits alcalins attaquent rapidement l'Al pur et impur et dissolvent le métal (Hughes, 1992). Quant à l'effet de la température sur la dissolution de l'Al, Farhoodi *et al.* (2014) ont enregistré une augmentation de la concentration d'Al d'une boîte de conserve de 0,02 à 0,18 mg.L<sup>-1</sup> au cours du stockage pendant 90 jours à 25 °C, alors qu'à 45 °C, elle passe de 0,02 à 0,34 mg.L<sup>-1</sup>. Il a été observé que les éventuelles déformations subies par l'emballage lors des différentes manipulations aggravent les phénomènes de la migration (Verissimo et Gomes, 2008).

#### *Apports par l'eau potable*

L'Al est principalement d'origine géologique (altération naturelle des roches, ruissellement sur les sols) et peut se rencontrer naturellement dans les eaux de surface et les eaux souterraines, mais aussi d'origine anthropique à travers les rejets industriels, municipaux et les activités minières (Eisenreich, 1980; Filipek *et al.*, 1987). La source d'eau pour la consommation humaine et le processus de purification impliqués peuvent influencer la teneur de l'eau potable en Al. En effet, les coagulants contenant de l'Al (sulfate d'Al, chlorure d'Al et sels d'Al prépolymérisés) sont fréquemment utilisés dans les processus de purification ou de traitement de l'eau pour réduire les microorganismes pathogènes (Eastwood *et al.*, 1990). A la fin de ce processus, la grande majorité des sels d'Al utilisés se retrouvent dans les boues de décantation, mais une mauvaise coagulation peut entraîner des résidus dans l'eau traitée (Pernitsky et Edzwald, 2006). Ainsi, la concentration résiduelle de

L'Al dans l'eau potable est fonction de son niveau dans l'eau brute, du coagulant utilisé et de son dosage, du pH et la température de l'eau. Dans les meilleures conditions, la concentration minimale d'Al dans l'eau traitée est de l'ordre de 0,03 mg.L<sup>-1</sup> (Gourier-Fréry et Fréry, 2004). Pour les eaux minérales embouteillées (naturelles, de sources ou traitées), il n'y a aucun ajout de sels d'Al (Gallotti *et al.*, 2003), mais peuvent en contenir naturellement sous forme de colloïdes insolubles, d'hydroxydes, de silico-aluminates, de composés libres, de complexes minéraux, ou bien organique qui sont alors insolubles (Srinivasan *et al.*, 1999).

### Sources médicamenteuses et cosmétiques

L'Al est présent dans les médicaments oraux, les vaccins et le liquide de dialyse (Batisse, 2014). Il est très utilisé en thérapeutique pour ses nombreuses propriétés intéressantes : comme principe actif, sels d'Al, composés aluminiques, etc. Les sels d'Al sont utilisés, seuls ou en association avec d'autres sels, par voie orale pour exercer une action anti-acide. Son apport quotidien varie de 500 à 5000 mg en fonction de l'antiacide utilisé (Gourier-Fréry et Fréry, 2004; Lione, 1985a). 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 Al rentrent dans leur composition, c'est le cas notamment du kaolin, de l'attapulgite, du silicate de magnésium et d'Al (Lione, 1985b). Par ailleurs, l'Al a été introduit comme adjuvant dans les vaccins en 1926 par Glenny *et al.* (Marrack *et al.*, 2009). L'hydroxyde d'Al, le phosphate d'Al, le sulfate de potassium d'Al (alun) et le silicate d'Al (zéolite) sont utilisés dans la préparation d'un certain nombre de vaccins pour adsorber les composants antigéniques et servir d'adjuvant qui améliore la réponse immunitaire en stimulant la production d'anticorps (Lione, 1985a; Barbaud *et al.*, 1995; Tomljenovic, 2011).

Par ailleurs, l'Al entre dans la composition de nombreux produits cosmétiques, pour diverses fonctions (antitranspirant dans les déodorants, abrasif dans les produits dentaires et les produits pour le visage et le corps, agent de viscosité dans les produits de soins et de maquillage, et absorbant dans les masques pour le visage). Ces composés sont divisés en deux catégories : la catégorie directe (pour les sels et les dérivés solubles) et la catégorie indirecte (pour les dérivés insolubles). La catégorie indirecte correspond à des composés qui peuvent libérer de l'Al par relargage ou par réaction chimique (Gourier-Fréry et Fréry, 2004). Les dérivés utilisés sont principalement le chlorure et l'hydroxybromure d'Al ainsi que l'Al zirconium trichlorohydrate glycine (AFSSPS, 2011). Les déodorants et antisudoraux en spray, en roll-on et en stick contiennent respectivement 5, 15 et 20% de dérivés aluminiques. Ainsi, si l'on se base sur une application de

0,5 g de produit par jour, avec une teneur de 20% en dérivé d'Al, cela correspond à une exposition quotidienne de 100 mg (AFSSPS, 2011).

### Sources agrochimiques

L'exposition peut survenir par inhalation des pulvérisations agrochimiques ou par la contamination des aliments de bétails. Par exemple, l'aliment de bétail pourrait être contaminé par l'Al lorsque le sulfate d'Al, l'alun et la zéolite sont appliqués sur la litière pour réduire la perte de phosphore des terres fertilisées et pour réduire les vapeurs d'ammoniac dans les installations (Moore *et al.*, 2000).

### Apports quotidiens

L'apport journalier d'Al par l'alimentation varie selon les études en relation avec les concentrations présentes dans l'environnement, l'eau de boisson, les aliments et leur préparation, le type d'alimentation et l'âge (Harasick, 1995; Scott, 2003). Les apports quotidiens en Al chez l'homme provenant des aliments varient de 3,4 à 9 mg.j<sup>-1</sup> (Pennington et Schoen, 1995; Biego *et al.*, 1998; Yang *et al.*, 2014). Des apports de 2 à 6 mg.j<sup>-1</sup> sont usuellement observés chez les enfants et atteignent de 6 à 14 mg.j<sup>-1</sup> pour les adolescents et les adultes (IPCS, 1989).

Selon EFSA (2008), la dose tolérable par l'être humain est de l'ordre de 1 mg(Al).kg<sup>-1</sup> de leur poids corporel par semaine. Le comité d'experts de la FAO/WHO sur les Additifs Alimentaires (FAO/WHO, 2011) a établi le taux des apports hebdomadaires acceptables provisoires (Provisional Tolerable Weekly Intake - PTWI) à 2 mg(Al).kg<sup>-1</sup> de la masse corporelle, et concerne tous les composés d'Al dans l'alimentation, y compris les additifs. Ces derniers peuvent être à l'origine de 38% de l'Al ingéré (Arruda, 1994). Cette estimation ne prend pas en compte les comportements à risques, tels que la surconsommation d'aliments enfermés dans des emballages en Al (Karbouj, 2008).

### Métabolisme de l'Al dans l'organisme humain

La chaîne dynamique d'apport, d'absorption et d'élimination d'Al détermine le niveau d'accumulation tissulaire et le développement de la toxicose. Les voies d'exposition à l'Al sont diverses, cependant l'inhalation et l'ingestion représentent les deux principales voies par lesquelles Al pénètre dans l'organisme (Alfrey, 1980; Teraoka, 1981; Jouhannau *et al.*, 1997). Par conséquent, l'Al sera absorbé différemment et donc ne contribuera pas de la même manière à la concentration d'Al que l'on va retrouver dans le sang ou les organes.

### Absorption

L'aluminium peut pénétrer dans l'organisme par voie pulmonaire, digestive, ou encore cutanée.

### *Absorption pulmonaire*

Le poumon est l'un des organes qui possède la plus grande capacité à concentrer l'Al. Il reçoit continuellement de l'Al principalement sous forme de particules de silicates d'Al et d'autres composés peu solubles (Thomson *et al.*, 1986). Ces particules inhalées sont captées par les macrophages des alvéoles pulmonaires. La majeure partie est donc piégée dans le tissu pulmonaire, évitant ainsi le transfert systémique de cet élément. Dans les conditions physiologiques normales, sa concentration est beaucoup plus élevée dans les poumons que dans les autres tissus (Alfrey, 1993). Cependant, lorsque les taux d'Al dans l'air inhalé sont extrêmement élevés, une partie de ces particules peut être dissoutes par les lysosomes macrophagiques, libérant ainsi l'Al qui diffuse par voie sanguine dans l'organisme. La concentration d'Al dans les poumons a tendance à augmenter avec l'âge et peut entraîner des anomalies respiratoires là où il est localisé (Alfrey, 1980; Teraoka, 1981; Taiwo, 2014).

### *Absorption cutanée*

L'Al entre dans la composition d'un grand nombre de produits cosmétiques sous forme de sels et dérivés solubles ou insolubles susceptibles de libérer l'Al par réaction chimique. Les principaux sont les déodorants/antiperspirants, qui peuvent contenir réglementairement 20% de sels solubles d'Al (Gourier-Fréry et Fréry, 2004). Une utilisation journalière de ces produits pouvait correspondre à une application de 100 mg d'Al sur la peau (Gallotti *et al.*, 2003). Des études ont été menées dans le but de savoir si l'Al et ses dérivés présents dans les produits appliqués sur la peau peuvent pénétrer dans l'organisme humain par voie cutanée. Selon Anane *et al.* (1995), le passage transcutané de l'Al est avéré mais il est peu absorbé par la peau. Les quantités absorbées à l'issue des 24h peuvent être considérées comme négligeables (< 0,03 % de la dose appliquée). Les quantités présentes dans les compartiments cutanés correspondant à l'Al absorbable susceptible de se retrouver dans des réservoirs que constitue la peau. Plusieurs études ont constaté aussi que l'absorption cutanée de l'Al varie en fonction du type de peau (Flarend *et al.*, 2001; Gourier-Fréry et Fréry, 2004; Pineau *et al.*, 2012; Michel, 2015). Cependant, ces quantités seront beaucoup plus importantes pour une peau lésée que pour une peau saine. En effet, les acides et les bases augmentent l'absorption dermique en provoquant des lésions de la couche protectrice de l'épiderme (Anane *et al.*, 1995). Ainsi, la biodisponibilité de l'Al sera de 18% pour une peau lésée alors qu'elle n'est que de 0,5% pour une peau saine. Toutefois, afin de limiter le niveau global d'exposition à cette substance, l'Agence Française de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé recommande de restreindre la concentration d'Al dans les produits cosmétiques à 0,6%, et de ne pas utiliser les produits contenant de l'Al juste après le rasage ou sur

peau lésée, compte tenu de la forte absorption rapportée dans ces conditions (Manus, 2017).

### *Absorption intestinale*

L'absorption gastro-intestinale est la principale voie par laquelle l'Al s'accumule de manière systémique chez l'homme (soit 57%), et se produit en grande partie dans le duodénum (Steinhausen *et al.*, 2004). Malgré la perméabilité du tractus digestif (Kaehny *et al.*, 1977), plus de 95% de cet élément ingéré est immédiatement éliminé quelle que soit sa forme et la voie de contact, cependant la quantité absorbée reste toujours très faible (EFSA, 2008; Gourier-Fréry et Fréry, 2004). La biodisponibilité de l'Al ingéré est faible, estimée entre 0,1 et 0,3%, mais elle augmente lorsque l'absorption alimentaire est faible (Greger, 1985). Selon l'Association Européenne de l'Aluminium, moins de 1% de l'Al ingéré était absorbé, et ce serait même de l'ordre de 0,01% en fonction des autres éléments présents au niveau digestif (EAA, 2015). L'absorption d'Al provient de la consommation des aliments est estimée à 0,1%, alors que l'apport par la consommation d'eau est d'environ 0,3% (Martyn *et al.*, 1989; Steinhausen *et al.*, 2004; EFSA, 2008; Zhou *et al.*, 2008). Cette absorption est influencée par divers facteurs, notamment les différences individuelles, l'âge, le pH, le contenu de l'estomac et le type de composé d'Al (Priest *et al.*, 1996). En général, elle varie en fonction de la quantité ingérée (Kawahara *et al.*, 2007). Cette dernière est très variable, entre 10 et 100 mg.j<sup>-1</sup>, dont 16% provenant des aliments, 80% des additifs alimentaires et 4% de la contamination par les ustensiles de cuisine et les emballages. D'après Knoll *et al.* (1984), l'absorption de l'Al dépend de nombreux facteurs, certains la favorisent et d'autres l'inhibent. L'acide citrique favorise l'absorption intestinale de l'Al, en inhibant la précipitation du métal et en augmentant sa solubilité, ce qui facilite le passage par la barrière intestinale (Froment *et al.*, 1989; Taylor *et al.*, 1998). Contrairement au phosphate, fluore et silice qui peuvent se lier à l'Al et forment des complexes insolubles et moins absorbables par la muqueuse intestinale (Spencer *et al.*, 1980; Al Zubaidy *et al.*, 2011). Selon Aguilar *et al.* (2008) et Zhou *et al.* (2008), l'absorption d'Al via le tractus gastro-intestinal peut être améliorée en présence de citrate, de maltol, de lactate et de fluorure proviennent de l'eau ou des aliments, et lors de maladies rénales chroniques, tandis que l'absorption est réduite chez les personnes présentant une surcharge en fer ou en cas d'ingestion de phosphate, silicium, polyphénols et acide sialique. L'Al entre en compétition avec le calcium et le magnésium qui sont prioritairement absorbés au niveau intestinal (Allen, 1987), d'un autre côté, les sécrétions biliaires et pancréatiques neutralisent le chyme alimentaire, ce qui précipite l'Al sous forme de carbonate, d'hydroxyde ou de phosphate d'Al qui sont les formes moins biodisponibles (van der Voet et de Wolff, 1986).

## Distribution

Suite à une exposition alimentaire à l'Al, il est ensuite distribué dans tout le corps humain. Il a été montré que divers tissus l'accumulent mais ses plus hauts niveaux sont trouvés dans l'os, le foie et dans une certaine mesure dans le cerveau (fig. 1). L'Al a également été trouvé dans la peau humaine, le tractus gastro-intestinal inférieur, les ganglions lymphatiques, les glandes surrénales, les glandes parathyroïdes et dans la plupart des organes des tissus mous (EFSA, 2008). Environ la moitié de l'Al corporel total se trouve dans le squelette, et les niveaux dans le tissu osseux humain varient de 5 à 10 mg(Al).kg<sup>-1</sup> de la masse corporelle (Aguilar, 2008). La charge corporelle totale d'Al chez les humains en bonne santé a été rapportée comme étant d'environ 30 à 50 mg(Al).kg<sup>-1</sup> et les niveaux normaux d'Al dans le sérum sont d'environ 1 à 3 µg.L<sup>-1</sup> (Krewski *et al.*, 2007). Le cation Al<sup>3+</sup> libre est la forme prédominante et peut-être la seule biologiquement disponible (Exley, 2012). Toutes les autres formes ou complexes d'Al sont tout simplement des véhicules pour la livraison d'Al<sup>3+</sup> aux sites cibles (Exley, 2016).

L'absorption cellulaire d'Al dans les tissus est relativement lente et est supposée être médiée par l'endocytose et le transfert intracellulaire de l'Al est lié à la transferrine, ce qui fait qu'il ne peut être filtrée (Hemadi *et al.*, 2003). Environ 90% de l'Al circulant dans le sang est lié à cette protéine, tandis que le reste de l'Al est lié à l'albumine et au citrate dans le sang (Day *et al.*, 1991; Harris et Messori, 2002; Hemadi *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2010). Le complexe Al-transferrine peut ne pas se lier au récepteur de la transferrine (Hemadi *et al.*, 2003; Sakajiri *et al.*, 2010), indiquant l'existence d'un mécanisme alternatif d'absorption cellulaire d'Al (DeVoto et Yokel, 1994). L'accumulation tissulaire d'Al est réduite par les citrates et les fluorures par excrétion rénale lorsque la capacité de liaison de la transferrine-Al du sang est dépassée (EFSA, 2008).

## Elimination

La majorité de la population humaine n'est pas à risque évident de toxicité aluminique, puisque notre corps est équipé de plusieurs mécanismes facilitent son élimination. En effet, la majorité de l'Al ingéré (soit plus de 95%) n'est pas absorbé et donc se retrouve dans les fèces, cependant pour l'Al absorbé dans l'organisme, l'élimination est essentiellement rénale (Yokel et McNamara, 1989; Grosso *et al.*, 1998). Il est aussi excrété dans le lait, la bile, les matières fécales, la sueur, les cheveux, les ongles, le sébum et le sperme (Gorsky *et al.*, 1979; Greger et Sutherland, 1997; Exley, 2013). L'excrétion urinaire d'Al est améliorée par des chélateurs chimiques tels que la déféroxamine et les acides malique, malonique, citrique, oxalique et succinique. En revanche, la capacité rénale à excréter ce métal est limitée (Klein *et al.*, 1982; Alfrey, 1993). L'Al sanguin, étant principalement lié à la transferrine, ne peut

être filtrée. La clairance de ce métal est approximativement de l'ordre de 5 à 10% de la filtration glomérulaire. L'Al filtré par le glomérule est probablement complexé à du citrate ce qui explique sa faible excrétion partielle. Par la suite, l'Al est réabsorbé, avec l'eau et les électrolytes, par les cellules du tubule contourné proximal, où il va être concentré au sein des lysosomes. Ainsi, l'Al s'accumule et précipite sous une forme de phosphate d'Al insoluble qui sera éliminé avec le flux urinaire sous forme de particules submicroscopiques d'environ 5 nm de diamètre (Galle, 1982). L'élimination urinaire est de l'ordre de 5 à 20 µg.j<sup>-1</sup>. Ce mécanisme est lié simplement à la présence d'enzymes spécifiques, les phosphatases acides, et se produit sans qu'intervienne un quelconque mécanisme de transfert actif transmembranaire (Karbouj, 2008). Dans le cas où de fortes doses d'Al sont administrées par voie parentérale, elle sera dépassée et l'Al sera alors retenu dans l'organisme (Klein *et al.*, 1982; Alfrey, 1993). Pour cela, des normes ont été proposées pour limiter la concentration d'Al dans les solutés injectables. Ainsi, la dose maximale tolérable sans effet sur l'organisme a été définie à 2 µg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Les doses comprises entre 15 et 30 µg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> entraînent une surcharge tissulaire sans signes cliniques alors que celle de 60 µg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> correspond à la dose toxique (Klein, 2005). Dans certaines conditions de surcharge aluminique, la bile peut également participer, mais faiblement (< 1%), à l'élimination de l'Al (Kovalchik *et al.*, 1978).

## Toxicité

L'Al est un visiteur silencieux, voire potentiellement très perturbateur, des milieux biologiques, ce qui signifie qu'il se greffe sur des biomolécules essentielles détournant à la fois leur forme et leur fonction. Cependant, il n'y a pas de véritable homéostasie en ce qui concerne l'Al car il n'y a pas de réponses biologiques spécifiques à sa présence et à sa disponibilité sous forme d'Al<sup>3+</sup> (Exley, 2009). L'accent est délibérément mis sur le terme chronique, car sa toxicité aiguë chez l'homme est extrêmement rare et, par définition, généralement non spécifique pour provoquer une défaillance globale des cellules, des tissus et des organes, l'encéphalopathie de dialyse étant le meilleur exemple de toxicité aiguë de l'aluminium chez l'homme (Exley, 2016). Ce n'est qu'en 1976 que les premières découvertes ont été faites sur la toxicité de l'aluminium, lorsque des troubles neurologiques ont été diagnostiqués chez des patients dialysés. L'absence de la fonction rénale nécessaire à l'élimination de l'aluminium chez ces patients a entraîné une accumulation de cet élément dans le cerveau, provoquant des troubles du langage, des troubles moteurs et des encéphalopathies. Une accumulation a également été montrée dans les os, conduisant à une ostéomalacie, i.e. une décalcification osseuse (Alfrey *et al.*, 1976). Depuis, en utilisant des solutions de dialyse à

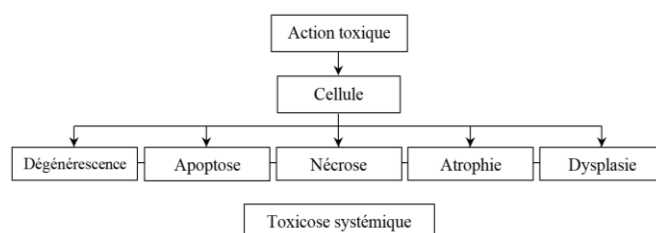


très faibles teneurs en aluminium, ces intoxications ont disparu et les scientifiques se sont intéressés à d'autres voies d'exposition à l'aluminium.

L'Al à l'état libre est extrêmement réactif. Il représente donc un initiateur de stress oxydatif majeur. Il favorise ainsi l'amplification et la pérennisation de l'inflammation dans de nombreuses pathologies comme la sclérose en plaques, la maladie de Crohn, etc. Il s'agit d'un composé hautement toxique pour les cellules, notamment au niveau cérébral. Il peut perturber plus de 200 réactions biologiques, expliquant ainsi son incrimination dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer ou de manière générale dans les neuro-inflammations. L'Al est utilisé comme adjuvants dans les vaccins et les thérapies contre les allergies, ce qui est alors surprenant, c'est l'incertitude concernant leur mécanisme d'action et les preuves croissantes de leur toxicité chez les individus potentiellement sensibles. L'Al est reconnu comme un mutagène, en particulier dans le cadre des cancers du sein, du poumon et de la vessie chez les travailleurs de l'Al. Il est également fortement incriminé pour ses risques tératogènes et ses effets sur le développement du fœtus, fortement exposé pendant la grossesse (Berthou, 2019). Selon l'EFSA (2008), la dose maximale tolérée est de 1 mg.kg<sup>-1</sup> de la masse corporelle par semaine, soit environ 8,5 mg.j<sup>-1</sup> pour un adulte.

L'exposition croissante à l'Al signifie que l'homme est face à une intoxication chronique par cet élément. Chaque cellule ou compartiment du corps sera, à tout moment, exposé à au moins un atome d'Al biologiquement réactif (Exley, 2016). Les effets toxiques sont divers et capables de provoquer une toxicose systémique multiforme. Les cibles moléculaires d'action génèrent des effets dans la cellule et perturbent l'homéostasie cellulaire avec des conséquences qui conduisent à des lésions dans la cellule (fig. 2), qui sont responsables des anomalies structurelles et fonctionnelles des organes (Igbokwe *et al.*, 2019). La toxicité de l'Al découle principalement de son activité pro-oxydante qui entraîne un stress oxydatif, une attaque des radicaux libres et une oxydation des protéines et des lipides cellulaires (Exley, 2013). Les concentrations élevées de fer cellulaire sont liées à la pathogenèse des troubles neurodégénératifs (Jang et Surh, 2002). L'apoptose des érythrocytes, des lymphocytes et des ostéoblastes est également stimulée par les ions Al (Niemoeller *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2019). L'Al inhibe la synthèse de la calbindine, une protéine liant le calcium impliquée dans le transport transcellulaire du calcium dans les entérocytes et inhibe la stimulation de la synthèse de l'ostéocalcine (la protéine de la matrice osseuse) (Fanti *et al.*, 1992; Jeffery *et al.*, 1996). Les effets de l'Al sur la croissance se manifestent par des anomalies du développement des fœtus dues à la tératogenèse chez les femmes enceintes (Yassa *et al.*,

2017). L'Al se lie aux groupes phosphate des nucléotides tels que l'adénosine triphosphate (ATP) et affecte le métabolisme énergétique (Kawahara *et al.*, 2007). L'Al peut en outre entraîner des lésions de l'ADN (Wedrychowski *et al.*, 1986; Kosagi *et al.*, 1993; Wu *et al.*, 2005).



**Figure 2.** Pathologie cellulaire dans la toxicose systémique de l'Al (Igbokwe *et al.*, 2019).

### Effets sanitaires

L'Al présente des effets nocifs sur la santé humaine. En effet, sa toxicité est associée à diverses pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, l'encéphalopathie des dialysés, l'ostéomalacie, l'anémie et l'obésité (Zatta *et al.*, 2002; Jaffe *et al.*, 2005; Mailloux *et al.*, 2011).

### Effets pulmonaires

Les lésions pulmonaires chez l'homme liées à l'exposition à l'Al comprennent la pneumonie granulomateuse, la granulomatosse pulmonaire, l'asthme, la fibrose pulmonaire, la protéinose alvéolaire pulmonaire et la pneumonie interstitielle (Chen *et al.*, 1978; Herbert *et al.*, 1982; Miller *et al.*, 1984; Jederlinic *et al.*, 1990; Burge *et al.*, 2000; Taiwo, 2014; Iijima *et al.*, 2017). Il a été rapporté qu'une exposition orale de durée aiguë au phosphore d'Al provoque un œdème pulmonaire après une ingestion accidentelle ou volontaire (Chopra *et al.*, 1986; Khosla *et al.*, 1988). Cependant, cette toxicité est probablement due à la formation de gaz phosphine hautement toxique plutôt qu'à l'exposition à l'Al (Alter *et al.*, 2001; Kamanyire et Murray, 2003; Moghadamnia, 2012).

### Effets gastro-intestinaux

L'apport oral d'Al peut affecter le microbiote intestinal, la perméabilité et la réponse immunitaire qui influencent les conditions inflammatoires locales (Vignal *et al.*, 2016). Chez les individus génétiquement prédisposés à la maladie de Crohn, l'Al est lié à l'induction et à la persistance de l'inflammation intestinale récurrente chronique (Lerner, 2007). Les inflammations aiguës et chroniques de l'intestin peuvent induire une mauvaise digestion et absorption intestinale.

### Effets cardiovasculaires et hématologiques

Les effets cardiovasculaires liés à l'Al sont les malformations cardiaques congénitales, l'inflammation et le dysfonctionnement du myocarde et la thrombose

cardiovasculaire (Igbokwe *et al.*, 2019). Dans un cas d'intoxication au phosphore d'Al, une myocardite toxique, une hypokinésie myocardique, une thrombose ventriculaire gauche et un dysfonctionnement myocardique ont été rapportés par Hangouche *et al.* (2017). La fonction myocardique peut être altérée chez les personnes diabétiques par l'exposition à l'Al, dans la mesure où la toxicité de l'Al potentialise le déclin de l'absorption de calcium dans le réticulum sarcoplasmique des fibres myocardiques de ces personnes (Levine *et al.*, 1990). De plus, un accident vasculaire cérébral ischémique dû à une thrombose de l'artère cérébrale moyenne droite a été signalé comme la complication retardée d'un empoisonnement au phosphore d'Al (Abedini *et al.*, 2014).

L'anémie peut être causée par l'Al, mais elle n'est pas associée à une activité régénératrice adéquate de la moelle osseuse et à la réticulocytose. Elle se caractérise par des diminutions du volume corpusculaire moyen (microcytose) et de l'hémoglobine corpusculaire moyenne (hypochromie), mais lors d'expositions chroniques, les paramètres érythrocytaires se rétablissent avec la persistance de la microcytose et de l'hypochromie (Mahieu *et al.*, 2000). Des diminutions significatives de l'hémoglobine, de l'hématocrite (hématocrite) et de la fragilité osmotique des érythrocytes ont été signalées après une exposition à l'Al (Vittori *et al.*, 1999). Les causes supplémentaires de l'anémie semblent être multifactorielles et comprennent une production défectueuse d'hémoglobine due à l'inhibition des enzymes de la synthèse de l'hème, une altération de la structure et de la fragilité de la membrane érythrocytaire, un raccourcissement de la durée de vie des globules rouges en raison de lésions érythrocytaires et oncotiques, et utilisation inadéquate du fer (Zatta *et al.*, 1989; Perez *et al.*, 2001; Vittori *et al.*, 2002; Bazzoni *et al.*, 2005; Niemoeller *et al.*, 2006; Hernández *et al.*, 2008; Lukyanenko *et al.*, 2013; Cheng *et al.*, 2018).

### **Effets musculo-squelettiques**

La principale myopathie induite par l'exposition à l'Al est la myofasciite à macrophages associée à une arthromyalgie chronique ou à une myalgie et au syndrome de fatigue chronique (Exley *et al.*, 2009; Gherardi et Authier, 2012; Rigolet *et al.*, 2014; Gherardi *et al.*, 2016; Miller, 2016). Chez les individus où les conditions neurodégénératives affectent l'innervation des muscles, les muscles peuvent subir une atrophie de dénervation et devenir dysfonctionnels comme dans la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrope. L'exposition à long terme à l'Al entraîne une augmentation des niveaux d'Al dans l'os (Ahn *et al.*, 1995) qui est responsable de maladies osseuses telles que l'ostéoporose, l'ostéomalacie, le rachitisme, l'exostose, l'ostéodystrophie et l'ostéite fibreuse (Sherrard *et al.*, 1985; Chappard *et al.*, 2016; Rodríguez et Mandalunis, 2018; Klein, 2019). Il existe un risque accru

d'ostéoporose et de faible densité minérale osseuse pendant l'exposition à l'Al (Sun *et al.*, 2016) en raison de la perturbation de la formation osseuse et de l'inhibition de la prolifération, de la différenciation et de la minéralisation des ostéoblastes (Sun *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2017). Chez les personnes présentant une surcharge en Al, la matrice osseuse non décalcifiée contient de l'Al et des conditions osseuses telles que l'exostose et l'ostéomalacie peuvent survenir dans des circonstances qui augmentent l'absorption et la colocalisation d'Al, comme observé dans la maladie cœliaque, l'hémochromatose et la drépanocytose (Chappard *et al.*, 2016). L'ostéoclastogénèse est favorisée par une exposition à faible dose tandis que l'apoptose des ostéoclastes est causée par une exposition à forte dose (Yang *et al.*, 2018). Il existe des rapports de cas d'ostéomalacie et de rachitisme chez les nourrissons et les adultes utilisant des antiacides contenant de l'aluminium pour le traitement des maladies gastro-intestinales (Chines et Pacifici, 1990; Pivnick *et al.*, 1995; Woodson, 1998). L'Al contenu dans les antiacides se lie au phosphore alimentaire et empêche son absorption, ce qui entraîne une hypophosphatémie et une déplétion en phosphate (Woodson, 1998). Une ostéomalacie, caractérisée par un ramollissement des os, une augmentation des fractures spontanées et des douleurs, a été signalée chez des adultes et des enfants urémiques dialysés exposés à un dialysat contaminé par l'aluminium ou à des agents liant les phosphates contenant de l'aluminium administrés par voie orale (Mayor *et al.*, 1985; Wills et Savory, 1989; Andreoli, 1990). Un faible taux de remodelage osseux et une résistance périphérique à l'hormone parathyroïdienne sont associés à une intoxication à l'Al (Pun *et al.*, 1990). Une diminution de l'excrétion urinaire d'Al causée par une fonction rénale altérée avec, éventuellement, une augmentation de l'absorption gastro-intestinale d'Al entraîne une augmentation de la charge en Al conduisant à une augmentation marquée des taux d'Al osseux et à la présence d'Al entre la jonction des os calcifiés et non calcifiés (Alfrey, 1993). Selon Igbokwe *et al.* (2019), les événements qui se produisent pendant l'exposition à l'Al sont les suivants :

- a. l'interférence avec la disponibilité du calcium pour la formation osseuse au niveau de l'absorption intestinale et du contrôle hormonal par l'hormone parathyroïdienne ;
- b. l'inhibition de la formation et la minéralisation des ostéoïdes par dérégulation des ostéoblastes ;
- c. et, la déstabilisation des fonctions des ostéoclastes avec altération de l'ostéoclastogénèse et de l'apoptose des ostéoclastes.

### **Effets neurologiques**

L'exposition à l'Al favorise le stress oxydatif et le dépôt d'amyloïde dans le tissu nerveux entraînant une neurodégénérescence, une nécrose neuronale et une

dysneurogénèse, qui constituent la base des maladies neurologiques associées à l'intoxication à l'Al. La neurotoxicité aiguë de l'Al survient lorsqu'une grande quantité d'Al (jusqu'à 500 g.L<sup>-1</sup> ou plus) pénètre dans l'organisme. Dans le cas d'inhalation accidentelle du contenu des sprays, l'Al peut accéder directement au cerveau par la voie nasale (IPCS, 1989). L'accumulation d'Al dans le cerveau a été associée à des maladies neurodégénératives telles que l'encéphalopathie associée à la dialyse, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrope, la sclérose en plaques et l'autisme (King *et al.*, 1981; Savory *et al.*, 1996; Kawahara et Kato-Negishi, 2011; Arain *et al.*, 2015; Jones *et al.*, 2017; Mirza *et al.*, 2017; Mold *et al.*, 2018). Dans le cerveau de 5 donneurs sur 12 atteints de la maladie d'Alzheimer, l'Al était supérieur à 10 µg.g<sup>-1</sup> de poids sec (Mirza *et al.*, 2017). Il atteignait jusqu'à 19 µg.g<sup>-1</sup> de poids sec dans certaines parties du cerveau (Mold *et al.*, 2018).

L'Al joue aussi un rôle dans la sclérose en plaques, car les patients excrètent de grandes quantités d'Al dans l'urine, ce qui est facilité par la consommation d'eau minérale riche en silicium (Jones *et al.*, 2017). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une forme de neurotoxicité subaiguë peut se développer à moins que leurs taux sériques d'Al soient correctement surveillés. Cette forme de neurotoxicité subaiguë de l'Al implique un à des niveaux élevés d'Al dans le sang et/ou le liquide céphalo-rachidien pendant une période suffisamment longue (plusieurs mois à plusieurs années). L'apparition de l'encéphalopathie des dialysés est insidieuse, impliquant souvent des problèmes avec la parole. Sept à neuf mois après l'apparition des symptômes, le patient devient totalement muet, incapable d'effectuer des mouvements délibérés et meurt rapidement. Le risque d'encéphalopathie était plus important lorsque l'eau de dilution avait une concentration plus élevée en Al. Alors que la neurotoxicité aiguë de l'aluminium entraînent une encéphalopathie qui implique généralement des crises épileptiques, le coma et la mort en quelques jours ou plusieurs semaines (Roeder *et al.*, 2011; Walton, 2014). L'intoxication aluminique pourrait également jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Gupta, 2005; Jansson, 2001; Edwardson *et al.*, 1991; Martyn *et al.*, 1989; Gruszow, 1997).

Une relation dose-réponse entre la concentration d'Al dans l'eau potable et le risque de développer la maladie d'Alzheimer a été trouvée. Un lien similaire a été signalé entre l'exposition et la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées (Rondeau *et al.*, 2008). L'incidence de cette maladie est accrue dans les régions où les eaux de boisson sont riches en Al (Campbell, 2000; Lynch *et al.*, 2000; Martyn *et al.*, 1989).

### Autres effets

Plusieurs organes du corps humain (reins, foie, pancréas, etc.) sont aussi exposés à l'Al provenant, principalement, de l'alimentation. Il peut provoquer des lésions oxydatives dans les reins et le foie qui entraînent une dégénérescence et une nécrose des tissus, ainsi que des troubles biochimiques sériques associés (Mailloux *et al.*, 2011; Xu *et al.*, 2017). Les lésions hépatiques et pancréatiques provoquent des modifications du métabolisme. L'exposition à l'Al peut affecter les glandes mammaires se traduisant par des cancers et des kystes (Darbre, 2016). En plus de la source alimentaire, l'application cutanée des antitranspirants et autres produits cosmétiques à base d'Al peut représenter une source d'exposition locale à long terme. En effet, Linhart *et al.* (2017) ont montré que l'utilisation de ces produits était significativement associée à l'incidence du cancer du sein. Les niveaux d'Al dans les tissus mammaires étaient significativement plus élevés dans les cas de cancer du sein que dans les témoins (5,8 contre 3,8 nmol.g<sup>-1</sup>). En plus, les patientes atteintes d'un cancer du sein présentaient des taux d'Al plus élevés dans les tissus mammaires que dans le sérum sanguin (Darbre *et al.*, 2013). Bien qu'il existe un lien entre l'utilisation de produits cosmétiques pour aisselles et l'incidence du cancer du sein, il n'est pas toujours facile de mettre un mécanisme à ce lien (Darbre, 2016). Par ailleurs, une accumulation excessive de graisse et une augmentation du tissu adipeux provoquée par la toxicité de l'Al peuvent conduire à l'obésité (Mailloux *et al.*, 2011).

### Conclusion

Cette synthèse montre que l'Al est l'un des éléments traces métalliques les plus dangereux pour la santé humaine. L'apport en cet élément est principalement lié à la consommation d'aliments crus ou transformés et d'eau riches en Al, cependant il n'est pas possible de déterminer l'origine de cet apport. A cela s'ajoute l'utilisation de produits pharmaceutiques, cosmétiques et agrochimiques. Après exposition, l'Al pénètre dans l'organisme soit par voie pulmonaire, intestinale ou cutanée. Cependant, les quantités ingérées sont en majeure partie éliminées du corps. L'Al absorbé sera distribué dans l'organisme pour atteindre les différents organes et tissus. Après son dépôt au niveau tissulaire, la cellule est la cible principale de l'action toxique d'Al, qui se traduit principalement par un stress oxydatif et par conséquent les structures cellulaires seront endommagées. La dégénérescence cellulaire se produit dans les différents tissus cibles (nerveux, hépatiques, rénales, etc.). Les populations les plus exposées sont les patients dialysés, les consommateurs d'antiacides à long terme, et les professionnels de l'Al. Les effets systémiques causés par la toxicose liée à l'Al sont divers et multifformes : pneumonie interstitielle desquamative, protéinose alvéolaire pulmonaire, granulomes,

granulomatose et fibrose, myocardite toxique, thrombose et AVC ischémique, entérite granulomateuse, maladie de Crohn, maladies inflammatoires de l'intestin, anémie, maladie d'Alzheimer, démence, sclérose, autisme, myofasciite à macrophages, ostéomalacie, oligospermie et infertilité, maladies hépato-pancréatiques, maladies rénales, cancer du sein et diabète sucré.

## Références bibliographiques

- Abedini, M., Fatehi, F., Tabrizi, N. 2014. Ischemic stroke as a rare manifestation of aluminium phosphide poisoning: a case report. *Acta Med Iran*, 52(12), 947–949.
- Abercrombie, D.E., Fowler, R.C. 1997. Possible aluminum content of canned drinks. *Toxicol. Ind. Health* 13, 649–654.
- AFSSPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). 2011. Évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques. AFSSAPS, 44 p
- Aguilar, F., Autrup, H., Barlow, S., Castle, L., Crebelli, R., Dekant, W., Engel, K.-H., Gontard, N., Gott, D., Grilli, S., Gürtler, R., Larsen, J.-C., Leclercq, C., Leblanc, J.-C., Malcata, F.-X., Mennes, W., Milana, M.-R., Pratt, I., Rietjens, I., Tobbacq, P., Toldrá, F. 2008. Safety of aluminum from dietary intake. Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials (AFC). *EFSA J*, 754, 1-34.
- Ahn, H.W., Fulton, B., Moxon, D., Jeffery, E.H. 1995. Interactive effects of fluoride and aluminum uptake and accumulation in bones of rabbits administered both agents in their drinking water. *J Toxicol Environ Health*, 44, 337–350.
- Al Zubaidy, E.A.H., Mohammad, FS, Bassioni, G. 2011. Effect of pH, salinity and temperature on aluminum cookware leaching during food preparation. *Int J Electrochem Sci*, 6, 6424–6441
- Alfrey, A.C., LeGendre, GR, Kaehny, WD. 1976. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.*, 294, 184–188.
- Alfrey, A.C. 1980. Aluminum metabolism in uremia. *Neurotoxicology*, 1: 43–53.
- Alfrey, A.C. 1993. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Ther. Drug Monit.*, 15(6), 593–597.
- Allen, V.G. 1987. Influence of aluminum on magnesium metabolism. In Altura B.M., Durlach J., Seelig M.S., Mildred S. (eds.): *Magnesium in Cellular Processes and Medicine*. 4<sup>th</sup> International Symposium on Magnesium, Blacksburg, Va., July 1985. Karger Publishers, pp. 50–66.
- Alter, P., Grimm, W., Maisch, B. 2001. Lethal heart failure caused by aluminum phosphide poisoning. *Intensive Care Med.*, 27, 327–331.
- Anane, R., Bonini, M., Grafeille, J.-M., Creppy, E.E. 1995. Bioaccumulation of water soluble aluminum chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. *Arch. toxicol.* 69, 568–571.
- Andreoli, S.P. 1990. Aluminum levels in children with chronic renal failure who consume low phosphorus infant formula. *J Pediatr.*, 116, 282–285.
- Arain, M.S., Afridi, H.I., Kazi, T.G., Talpur, F.N., Arain, M.B., Kazi, A., Arain, S.A., Ali, J. 2015. Correlation of aluminum and manganese concentrations in scalp hair samples of patients having neurological disorders. *Environ Monit Assess.*, 187(2), 10.
- Arruda, M.A.Z., Quintela, M.J., Gallego, M., Valcarcel, M. 1994. Direct Analysis of Milk for Aluminium Using electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. *Analyst.*, 19, 1695-1699.
- Arvanitoyannis, I.S., Kotsanopoulos, K.V. 2014. Migration phenomenon in food packaging. Food–package interactions, mechanisms, types of migrants, testing and relative legislation - A Review. *Food Bioproc. Tech.* 7, 21–36.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2008. Toxicological profile for aluminum. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 310 p.
- Barbaud, A., Schmutz, J.L., Mougeolle, J.M. 1995. Cutaneous immunoallergic reactions caused by vaccines. *Ann. Dermatol. Venereol.* 122(3), 129–138.
- Batiste, E. 2014. L'aluminium, un produit dangereux pour la santé présent en thérapeutique et en cosmétique : Mythe ou réalité? Thèse de Doctorat, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, France, 104 p.
- Bazzoni, G.B., Bollini, A.N., Hernández, G.N., Contini, M.C., Rasia, M.L. 2005. In vivo effect of aluminium upon the physical properties of the erythrocyte membrane. *J Inorg Biochem.*, 99(3), 822–827.
- Becaria, A., Campbell, A., Bondy, S.C. 2002. Aluminium is a toxicant. *Toxicol Ind Health*, 18, 309–320.
- Berthou, A. 2019. Faut-il craindre la contamination en aluminium de l'alimentation ? *Articles Santé*, 30 Sep, 2019. <https://www.sante-et-nutrition.com>
- Bérubé, D., Brûlé DG. 1999. A field aluminium speciation method to study the aluminium hazard in water. *Fresenius J Anal Chem.*, 363, 566-570.
- Biego, G.H., Joyeux, M., Hartemann, P., Debry, G. 1998. Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France. *Sci Total Environ.*, 217, 27–36.
- Buclez, B. 1997. L'aluminium au contact des aliments et la santé. *Ann Fals Exp Chim.*, 90, 207–216.
- Burge, P.S., Scott, J.A., McCoach, J. 2000. Occupational asthma caused by aluminum. *Allergy*, 55(8), 77–780.
- Campbell, A., Bondy, SC. 2000. Aluminum induced oxidative events and its relation to inflammation: a role for the metal in Alzheimer's disease. *Cell Mol Biol.*, 46(4), 721–730.
- Chappard, D., Bizot, P., Mabilieu, G., Hubert, L. 2016. Aluminium and bone: review of new clinical circumstances associated with Al<sup>3+</sup> deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie*, 100(329), 95–105.
- Chen, B.B., Zeng, Y., Hu, B. 2010. Study on speciation of aluminum in human serum using zwitterionic bile acid derivative dynamically coated C18 column HPLC separation with UV and on-line ICP-MS detection. *Talanta*, 81, 180–186.
- Chen, W.J., Monnat, R.J.Jr, Chen, M., Mottet, NK. 1978. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Hum Pathol.*, 9(6), 705–711.
- Cheng, D., Tang, J., Wang, X., Zhang, X., Wang, S. 2018. Effect of aluminum (Al) speciation on erythrocytic antioxidant defense process: Correlations between lipid membrane peroxidation and morphological characteristics. *Ecotoxicol Environ Saf.*, 157, 201–206.
- Chines, A., Pacifici, R. 1990. Antacid and sucralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: A case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int.*, 47: 291–295.

- Darbre, P.D., Mannello, F., Exley, C. 2013. Aluminium and breast cancer: sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions of breast of breast biology. *J Inorg Biochem.*, 128:257–261.
- Darbre, P.D. 2016. Aluminium and the human breast. *Morphologie*, 100(329), 65–74.
- Day, J.P., Barker, J., Evans, L.J.A., Perks, J., Seabright, P.J., Ackrill, P., Lilley, J.S., Drumm, P.V., Newton, G.W.A. 1991. Aluminum absorption studied by <sup>26</sup>Al tracer. *Lancet*, 337, 1345.
- DeVoto, E., Yokel, R.A. 1994. The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. *Environ Health Perspect.*, 102, 940–951.
- DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). 2016. Fiche n° 2 : Aluminium et alliages. Règles relatives aux métaux et alliages destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires, DM/4B/COM 001. Version 01, France. pp. 9-15.
- EAA (European Aluminium Association). 2015. L'aluminium et la santé, Fiche 6 : l'aluminium dans l'alimentation et l'emballage. Bruxelles. 2 p.
- Eastwood, J.B., Levin, G.E., Pazianas, M., Taylor, A.P., Denton, J., Freemont, A.J., 1990. Aluminium deposition in bone after contamination of drinking water supply. *Lancet* 336, 462–464.
- Edwardson, J.A., Moore, P.B., Ferrier, I.N., Lilley, J.S., Newton, G.W.A., Barker, J., Templar, J., Day, J.P. 1993. Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. *Lancet*, 342, 211–212.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2008. Safety of aluminium from dietary intake - Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials. *EFSA J.*, 6(754), 1–34.
- Eisenreich, S.J., 1980. Atmospheric input of trace metals to Lake Michigan (USA). *Water Air Soil Pollut.*, 13: 287–301.
- Elinder, G.C., Sjögren, B. 1986 Aluminum. In: Friberg L., Nordberg G.F., Vouk V.B. (eds.): Handbook on the Toxicology of Metals. Vol. II. 2<sup>nd</sup> ed., Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp. 1–25.
- Exley, C. 2009. Darwin, natural selection and the biological essentiality of aluminium and silicon. *Trends Biochem Sci.*, 34, 589–593.
- Exley, C. 2012. Elucidating aluminium's exposome. *Curr Inorg Chem.*, 2, 3–7.
- Exley, C. 2013. Human exposure to aluminium. *Environ Sci Process Impacts*, 15(10), 1807–1816.
- Exley, C. 2016. The toxicity of aluminium in humans. *Morphologie*, 100(329), 51–55
- Exley, C., House, E.R. 2011. Aluminium in the human brain. *Monatshfte Für Chem.-Chem. Mon.*, 142, 357–363.
- Exley, C., Swarbrick, L., Gherardi, R.K., Authier, F.J. 2009 A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*, 72(2), 135–139.
- Fanti, P., Kindy, M.S., Mohapatra, S., Klein, J., Columbo, G., Malluche, H.H. 1992. Dose-dependent effects of aluminium on osteocalcin synthesis in osteoblast like ROS 17/2 cells in culture. *Am J Physiol.*, 263, E1113–E1118.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). 2011. Evaluation of certain food additives and contaminants. 74<sup>th</sup> report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO, Geneva, 136 p.
- Farhoodi, M., Mousavi, S.M., Sotudeh-Gharebagh, R., Emam-Djomeh, Z., Oromiehie, A. 2014. Migration of aluminum and silicon from pet/clay nanocomposite bottles into acidic food simulant: Migration of aluminum and silicon. *Packag. Technol. Sci.*, 27, 161–168.
- Fernandes, R.M., Eiró, L.G., Chemelo, V.S., Alvarenga, M.O.P., Lima, R.R. 2021. Chapter 14 - Aluminum toxicity and oxidative stress. In Vinood B. Patel, Victor R. Preedy (eds.): Toxicology, Academic Press, pp 127-135.
- Filipek, L.H., Nordstrom, D.K., Ficklin, W.H. 1987. Interaction of acid mine drainage with waters and sediments of West Squaw Creek in the West Shasta mining district, California. *Environ Sci Technol.*, 21, 388–396.
- Fimreite, N., Hansen, O.Q., Pettersen, H.C. 1997. Aluminium concentrations in selected foods prepared in aluminium cookware, and its Implications for human health. *Bull Environ Contam Toxicol.*, 58, 1–7.
- Flarend, R., Bin, T., Elmore, D., Hem, S.L. 2001. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem. Toxicol.*, 39, 163–168.
- Flaten, T.P. 2001. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull.*, 55(2), 187–196.
- Froment, D.P., Molitoris, B.A., Buddington, B., Miller, N., Alfrey, A.C. 1989. Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. *Kidney Int.*, 36, 978–984.
- Galle, P., Giudicelli, CP. 1982. Electron microprobe ultrastructural localization of aluminium in hepatocytes. *Nouv Presse Med.*, 11, 1123–1125.
- Gallotti, S., Hospitalier, J., Tricard, D., Castot, A., Masset, D., Ratignier, C. 2003. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium : Eaux, aliments, produits de santé. Institut de Veille Sanitaire, 192 p.
- Gándara, M.F. 2013. Aluminium: the metal of choice. *Mater Teh.*, 47, 261–265.
- Ganz, T. 2011. Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*, 117, 4425–4433.
- Gauthier, E., Fortier, I., Courchesne, F., Pepin, P., Mortimer, J., Gauvreau, D. 2000. Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res.*, 84: 234–246.
- Gherardi, R.K., Aouizerate, J., Cadusseau, J., Yara, S., Authier, F.J. 2016. Aluminum adjuvants of vaccines injected in muscle: Normal fate, pathology and associated disease. *Morphologie*, 100(329), 85–94.
- Gherardi, R.K., Authier, F.J. 2012. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus*, 21(2), 184–189.
- Gorsky, J.E., Dietz, A.A., Spencer, H. 1979. Metabolic balance of aluminum in persons receiving aluminum antacids. *Clin Chem.*, 25, 244–248.
- Gourier-Fréry, C., Fréry, N. 2004. Aluminium. *EMC - Toxicol. Pathol.*, 1, 79–95.
- Gourier-Fréry, C., Fréry, N., Berr, C., Cordier, S., Garnier, R., Isnard, H., Ravault, C., Renaudeau, C. 2003. Quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques. Institut de Veille Sanitaire, 270 p.
- Greger, J.L. 1985. Aluminum content of the American diet. *Food Technol.*, 39, 73–78.

- Greger, J.L. 1992. Dietary and other sources of aluminum intake. In: *Aluminum in Biology and Medicine. Ciba Found Symp.*, 169, 26–49.
- Grosso, S., Douthat, W., Garay, G., Arteaga, J., Boccardo, G., Martin, J.L.F., Canteros, A., Andia, J.C., Massari, P. 1998. Time course and functional correlates of post-transplant aluminium elimination. *Nephrol Dial Transplant.*, 13, 98–102.
- Gruszow, S., 1997. L'aluminium et la maladie d'Alzheimer. *La Recherche*, 304, 36–39.
- Gupta, V.B., Anitha, S., Hegde, M.L., Zecca, L., Garruto, R.M., Ravid, R., Shankar, S.K., Stein, R., Shanmugavelu, P., Rao Jagannatha, K.S. 2005. Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cell Mol Life Sci.*, 62, 143–158.
- Hangouche, A.J.E., Fennich, H., Alaika, O., Dakka, T., Raisouni, Z., Oukerraj, L., Doghmi, N., Cherti, M. 2017. Reversible myocardial injury and intraventricular thrombus associated with aluminium phosphide poisoning. *Case Rep Cardiol.*, 2017, 6.
- Harasick, R.F. 1995. Trunk line condition assessment programme, Proceeding of the American Water Works Association, Annual Conference, AWWA, Denver, Colorado, USA.
- Harrington, C.R., Wischik, C.M., McArthur, F.K., Taylor, G.A., Edwardson, J.A., Candy, J.M. 1994. Alzheimer's disease like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients. *Lancet*, 343, 993–997.
- Harris, W.R., Messori, L. 2002. A comparative study of aluminum(III), gallium(III), indium(III), and thallium(III) binding to human serum transferrin. *Coord Chem Rev.*, 228, 237–262.
- Hemadi, M., Miquel, G., Kahn, P.H., Chahine, J.M.E. 2003. Aluminum exchange between citrate and human serum transferrin and interaction with transferrin receptor 1. *Biochemistry*, 42, 3120–3130.
- Herbert, A., Sterling, G., Abraham, J., Corrin, B. 1982. Desquamative interstitial pneumonia in an aluminum welder. *Hum Pathol.*, 13(8), 694–699.
- Hernández, G., Bollini, A., Huarte, M., Bazzoni, G., Piehl, L., Chiarotto, M., Rubin de Celis, E., Rasia, M. 2008. In vitro effect of aluminium upon erythrocyte membrane properties. *Clin Hemorheol Microcirc.*, 40(3), 191–205.
- Huang, W., Wang, P., Shen, T., Hu, C., Han, Y., Song, M., Bian, Y., Li, Y., Zhu, Y. 2017. Aluminum trichloride inhibited osteoblastic proliferation and downregulated the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Biol Trace Elem Res.*, 177(2), 323–330.
- Hughes, J.T. 1992. Aluminium and your health. Rimes House, 72 p.
- Igbokwe, I.O., Igbokwe, E., Igbokwe, N.A. 2019. Toxicose à l'aluminium : un examen des actions et des effets toxiques. *Toxicologie interdisciplinaire*, 12(2), 45–70.
- Iijima, Y., Bando, M., Yamasawa, H., Moriyama, H., Takemura, T., Niki, T., Sugiyama, Y. 2017. A case of mixed dust pneumoconiosis with desquamative interstitial-like reaction in an aluminum welder. *Respir Med Case Rep.*, 20: 150–153.
- INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques). 2014. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Aluminium. DRC-14-136881-07004A, 75 p.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). 1989. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. IPCS-INCHEM, WHO food additives series 24, WHO. Geneva. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je07.htm> (consulté le 2 janvier 2022)
- Jaffe, J.A., Liftman, C., Glickman, J.D. 2005. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 46, 316–319.
- Jang, J.H., Surh, Y.J., 2002.  $\beta$ -Amyloid induces oxidative DNA damage and cell death through activation of c-Jun N terminal kinase. *Ann N Y Acad Sci.*, 973, 228–236.
- Jansson, E.T. 2001. Aluminum exposure and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 3, 541–549.
- Jederlinic, P.J., Abraham, J.L., Churg, A., Himmelstein, J.S., Epler, G.R., Gaensler, E.A. 1990. Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. Investigation of nine workers with pathologic examination and microanalysis in three of them. *Am Rev Respir Dis.*, 142(5), 1179–1184.
- Jeffery, E.H., Abreo, K., Burgess, E., Cannata, J., Greger, J.L. 1996. Systemic aluminum toxicity: effect on bone haematopoietic tissue and kidney. *J Toxicol Environ Health.*, 46(6), 649–665.
- Jones, K., Linhart, C., Haekin, C., Exley, C. 2017. Urinary excretion of aluminium and silicon in secondary progressive multiple sclerosis. *EBioMedicine*, 26, 60–67.
- Jouhannau, P., Raisbeck, G.M., Yiou, F., Lacour, B., Banide, H., Druke, T.B. 1997. Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminum determined by using  $^{26}\text{Al}$ . *Clin Chem.*, 43, 1023–1028.
- Kaehny, W.D., Hegg, A.P., Alfrey, A.C. 1977. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *N. Engl. J. Med.*, 296, 1389–1390.
- Kamanyire, R., Murray, V. 2003. Occupational exposures to fumigants. *J Toxicol Clin Toxicol.*, 41, 489–490.
- Karbouj, R. 2008. Transfert d'aluminium : cas des matériaux pour contact alimentaire. Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble, tel00294273, 291 p.
- Kawahara, M., Kato-Negishi, M. 2011. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: The integration of the aluminum and amyloid cascade hypothesis. *Int J Alzheimer's Dis.*, 2011, 276393.
- Kawahara, M., Konoha, K., Nagata, T., Sadakane, Y. 2007. Aluminum and human health: its intake, bioavailability and neurotoxicity. *Biomed Res Trace Elem.*, 18, 211–220.
- King, S.W., Savory, J., Wills, M.R., Gitelman, H.J. 1981. The clinical biochemistry of aluminum. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 14, 1–20.
- Klein, G.L. 2019. Aluminum toxicity to bone: A multisystem effect. *Osteoporos Sarcopenia*, 5(1), 2–5.
- Klein, G.L. 2005. Aluminum: new recognition of an old problem. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 637–640.
- Klein, G.L. 2019. Aluminum toxicity to bone: A multisystem effect? *Osteoporos. Sarcopenia*, 5, 2–5.
- Knoll, O., Kellinghaus, H., Bertram, H.P., Zumkley, H., Graefe, U. 1984. Gastrointestinal absorption of aluminum in chronic renal insufficiency. *Contrib. Nephrol.*, 38, 24–31.
- Kosagi, S., Jagannatha, R., Bachoti Sridhara, R., Daesety, V., Kanteti, V.S.P. 1993. Alteration of superhelical state of DNA by Aluminium (Al). *Biochim Biophys Acta.*, 1772, 17–20.
- Kovalchik, M.T., Kaehny, W.D., Kegg, A. 1978. Aluminum kinetics during hemodialysis. *J Lab Clin Med.*, 92, 712.

- Krewski, D., Yokel, R.A., Nieboer, E., Borchelt, D., Cohen, J., Harry, J., Kacew, S., Lindsay, J., Mahfouz, A.M., Rondeau, V. 2007. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health*, 10, 251–269.
- Lanthony, J. 1960. L'aluminium et les alliages légers. Presses Universitaires de France, Paris, 113 p.
- Lantzy, R.J., MacKenzie, F.T. 1979. Atmospheric trace metals: global cycles and assessment of man's impact. *Geochim Cosmochim Acta*, 43, 511–525.
- Lerner, A. 2007. Aluminum is a potential environmental factor for Crohn's disease induction: extended hypothesis. *Ann NY Acad Sci.*, 1107, 329–345.
- Levine, S.N., Sonnier, G.B., Abreo, K. 1990. Effects of diabetes mellitus and aluminum toxicity on myocardial calcium transport. *Toxicology*, 65, 137–148.
- Li, Z., Xing, F., Xing, D. 2012. Characterization of target site of aluminum phytotoxicity in photosynthetic electron transport by fluorescence techniques in tobacco leaves. *Plant Cell Physiol.*, 53, 1295–1309.
- Lin, J.L., Yang, Y.J., Yang, S.S., Leu, M.L. 1997. Aluminum utensils contribute to aluminum accumulation in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.*, 30, 653–665.
- Linhart, C., Talasz, H., Morandi, E.M., Exley, C., Lindner, H.H., Taucher, S., Egle, D., Hubalek, M., Concini, N., Ulmer, H. 2017. Use of underarm cosmetic products in relation to risk of breast cancer: a case-control study. *EBioMedicine*, 21, 78–85.
- Lione, A. 1985a. Aluminum intake from non-prescription drugs and sucralfate. *Gen Pharmacol Vasc S.*, 16, 223–228.
- Lione, A. 1985b. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. *Pharmacol Ther.*, 29, 255–285.
- Lukyanenko, L.M., Skarabaha-tava, A.S., Slobozhanina, E.I., Kovaliova, S.A., Falcioni, M.L. 2013. In vitro effect of AlCl<sub>3</sub> on human erythrocytes: changes in membrane morphology and functionality. *J Trace Elem Med Biol.*, 27(2), 160–167.
- Mahieu, S., Contini, M.C., Gonzalez, M., Millen, N., Elias, M.M. 2000. Aluminum toxicity. Hematological effects. *Toxicol Lett.*, 111(3), 235–242.
- Mailloux, R.J., Lemire, J., Appanna, V.D. 2011. Hepatic response to aluminum toxicity: dyslipidemia and liver diseases. *Exp Cell Res.*, 317, 2231–2238.
- Manus, J. 2017. Danger sels d'aluminium: pas seulement dans les vaccins ? *Rev. Francoph. des Lab.*, 491, 76.
- Marrack, P., McKee, A.S., Munks, M.W. 2009. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nature reviews Immunology*, 9(4), 287–293.
- Martyn, C.N., Barker, D.J., Osmond, C., Harris, E.C., Edwardson, J.A., Lacey, R.F. 1989. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet*, 1, 59–62.
- Mayor, G.H., Lohr, T.O., Sanchez, T.V. 1985. Aluminum metabolism and toxicity in renal failure: A review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.*, 6, 43–50.
- Michel, L. 2015. Cosmétologie et aluminium : L'exemple des antitranspirants. *Dermato. Mag.*, 44–45.
- Miller, R.R., Churg, A.M., Hutcheon, M., Lom, S. 1984. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis.*, 130(2), 312–315.
- Miller, Z.N. 2016. Aluminum in childhood vaccines is unsafe. *J Am Phys Surg.*, 21(4), 109–117.
- Mirza, A., King, A., Troakes, C., Exley, C. 2017. Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol.*, 40, 30–36.
- Moghadamnia, A.A. 2012. An update on toxicology of aluminum phosphide. *DARU J Pharm Sci.*, 20, 1–8.
- Mold, M., Umar, D., King, A., Exley, C. 2018. Aluminium in brain tissue in autism. *J Trace Elem Med Biol.*, 46, 76–82.
- Moore, P.A., Daniel, T.C., Edwards, D.R. 2000. Reducing phosphorus runoff and inhibiting ammonia loss from poultry manure with aluminum sulfate. *J Environ Qual.*, 29, 37–49.
- Morris, G., Puri, B.K., Frye, R.E. 2017. The putative role of environmental aluminium in the development of chronic neuropathology in adults and children. How strong is the evidence and what could be the mechanisms involved? *Metab Brain Dis.*, 32, 1335–1355.
- Niemoeller, O.M., Kiedaisch, V., Dreischer, P., Wieder, T., Lang, F. 2006. Stimulation of eryptosis by aluminum ions. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 217(2), 168–175.
- Pennington, J.A. 1988. Aluminum content of foods and diets. *Food Addit Contam.*, 5, 161–232.
- Perez, G., Garbossa, G., Nesse, A. 2001. Disturbance of cellular iron uptake and utilization by aluminum. *J Inorg Biochem.*, 87, 21–27.
- Pernitsky, D.J., Edzwald, J.K. 2006. Selection of alum and polyaluminum coagulants: principles and applications. *J Water Supply: Research and Technology-Aqua*, 55(2), 121–141.
- Pineau, A., Guillard, O., Fauconneau, B., Favreau, F., Marty, M-H., Gaudin, A., Vincent, C.M., Marraud, A., Marty, J-P. 2012. In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz™ diffusion cell. *J. Inorg. Biochem.*, 110, 21–26.
- Pivnick, E.K., Kerr, N.C., Kaufman, R.A., Jones, D.P., Chesney, R.W. 1995. Rickets secondary to phosphate depletion: a sequela of antacid use in infancy. *Clin Pediatr.*, 34, 73–78.
- Priest, N.D., Talbot, R.J., Austin, J.G., Day, J.P., King, S.J., Fifield, K., Cresswell, R.G. 1996. The bioavailability of <sup>26</sup>Al-labelled aluminium citrate and aluminium hydroxide in volunteers. *Biometals*, 9, 221–228.
- Pun, K.K., Ho, P.W.M., Lau, P. 1990. Effect of aluminum on the parathyroid hormone receptors of bone and kidney. *Kidney Int.*, 37(1), 72–78.
- Ranau, R., Oehlenschläger, J., Steinhart, H. 2001. Aluminium levels of fish fillets baked and grilled in aluminium foil. *Food Chem.*, 73, 1–6.
- Rao, G.V., Rao Jagannatha, K.S. 1993. Aluminium content in selected foods. *Fresenius Envir Bull.*, 2, 256–261.
- Rigolet, M., Aouizerate, J., Couette, M., Ragnathan-Thangarajah, N., Aoun-Sebaiti, M., Gherardi, R.K., Cadusseau, C., Authier, F.J. 2014. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol.*, 5, 230.
- Rodríguez, J., Mandlunis, P.M. 2018. A review of metal exposure and its effects on bone health. *J Toxicol.*, 2018, 1–11.
- Roider, G., Drasch, G., Graw, M. 2011. Death following accidental intravenous infusion of an aluminium irrigation solution. *Toxicchem Krimtech*, 78, 344–346.
- Rondeau, V., Jacqmin-Gadda, H., Commenges, D., Helmer, C., Dartigues, J-F. 2008. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID

- cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 169, 489–496.
- Sakajiri, T., Yamamura, T., Kikuchi, T., Ichimura, K., Sawada, T., Yajima, H. 2010. Absence of binding between the human transferrin receptor and the transferrin complex of biological toxic trace element, aluminum, because of an incomplete open/closed form of the complex. *Biol Trace Elem Res.*, 136, 279–286.
- Sandell, E.B., Onishi, H. 1977. Photometric determination of traces of metal. 4<sup>e</sup> ed. Wiley et Sons. New York.
- Savory, J., Exley, C., Forbes, W.F., Huang, Y., Joshi, J.G., Kruck, T., McLachlan, D.R., Wakayama, I. 1996. Can the controversy of the role of aluminum in Alzheimer's be resolved? What are the suggested approaches to this controversy and methodological issues to be considered? *J Toxicol Environ Health*, 48, 615–635.
- Ščančar, J., Stibilj, V., Milačič, R. 2004. Determination of aluminium in Slovenian foodstuffs and its leachability from aluminium-cookware. *Food Chem.*, 85, 151–157.
- Scott, N. 2003. L'aluminium et la santé. ARAP, Agriculture and Agri-Food, Canada, Ottawa, 4 p.
- Semwal, A.D., Padmashree, A., Khan, M.A., Sharma, G.K., Bawa, A.S. 2006. Leaching of aluminum from utensils during cooking of food. *J. Sci. Food. Agric.*, 86, 2425–2430.
- Sherrard, D.J., Ott, S.M., Andress, D.L. 1985. Pseudo-hyperparathyroidism syndrome associated with aluminum intoxication in patients with renal failure. *Am J Med.*, 79(1), 127–130.
- Soni, M.G., White, S.M., Flamm, W.G., Burdock, G.A. 2001. Safety Evaluation of Dietary Aluminum. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 33, 66–79.
- Sorenson, J.R.J., Campbell, I.R., Tepper, L.B., Lingg, R.D. 1974. Aluminum in the environment and human health. *Environ Health Perspect.*, 8, 3–95.
- Spencer, H., Kramer, L., Norris, C., Wiatrowski, E. 1980. Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28, 529–535.
- Srinivasan P.T., Viraraghavan T., Subramanian K.S. 1999. Aluminium in drinking water: An overview. *Water SA.*, 25(1), 47–55.
- Stahl, T., Taschan, H., Brunn, H. 2011. Aluminium content of selected foods and food products. *Environ Sci Eur.*, 23(37), 1–11.
- Steinhausen, C., Kislinger, G., Winklhofer, C. 2004. Investigation of the aluminum biokinetics in humans: a <sup>26</sup>Al tracer study. *Food Chem Toxicol.*, 42, 363–371.
- Stevens, R.K., Dzubay, T.G., Russwurm, G., Rickel, D. 1978. Sampling and Analysis of Atmospheric Sulfates and Related Species. *Atmos Environ.*, 12, 55–58.
- Sun, X., Liu, J., Zhuang, C., Yang, X., Han, Y., Shao, B., Song, M., Li, Y., Zhu, Y. 2016. Aluminum trichloride induces bone impairment through TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway. *Toxicology*, 371, 49–57.
- Taiwo, O., Galusha, D., Tessier-Sherman, B., Kirsche, S., Cantley, L., Slade, M.D., Cullen, M.R., Donoghue, A.M. 2014. Acoustic neuroma: potential risk factors and audiometric surveillance in the aluminium industry. *Occup. Environ. Med.*, 71, 624–628.
- Taylor, G.A., Moore, P.B., Ferrier, I.N., Tyrer, S.P., Edwardson, J.A. 1998. Gastrointestinal absorption of aluminum and citrate in man. *J. Inorg. Biochem.*, 69, 165–169.
- Teraoka, H. 1981. Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan. *Arch Environ Health*, 36, 155–164.
- Thomson, S.M., Burnet, D.C., Bergmann, J.D., Hixson, C.J. 1986. Comparative inhalation hazards of aluminum and brass powders using bronchopulmonary lavage as an indicator of lung damage. *J Appl Toxicol.*, 6, 197–209.
- Tomljenovic, L. 2011. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis.*, 23, 567–598.
- van der Voet, G.B., de Wolff, F.A. 1986. Intestinal absorption of aluminum in rats: effect of intraluminal pH and aluminum concentration. *J. Appl. Toxicol.*, 6, 37–41.
- Verissimo, M.I.S., Gomes, M.T.S.R. 2008. Aluminium migration into beverages: Are dented cans safe? *Sci. Total Environ.*, 405, 385–388.
- Vignal, C., Desreumaux, P., Body-Malapel, M. 2016. Gut: An underestimated target organ for aluminium. *Morphologie*, 100(329), 75–84.
- Vittori, D., Garbossa, G., Lafourcade, C., Pérez, G., Nesse, A. 2002. Human erythroid cells are affected by aluminium. Alteration of membrane band 3 protein. *Biochim Biophys Acta Biomembr.*, 1558(2), 142–150.
- Vittori, D., Nesse, A., Pérez, G., Garbossa, G. 1999. Morphologic and functional alterations of erythroid cells induced by long-term ingestion of aluminum. *J Inorg Biochem.*, 76, 113–120.
- Walton, J.R. 2014. Chronic aluminum intake causes Alzheimer's disease: applying Sir Austin Bradford Hill's causality criteria. *J. Alzheimers Dis.*, 40, 765–838.
- Wedrychowski, A., Schmidt, W.N., Hanilica, L.S. 1986. The in vivo cross-linking of proteins and DNA by heavy metals. *J Biol Chem.*, 261, 3370–3376.
- Wills, M.R., Savory, J. 1989. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 27, 59–107.
- Woodson, G.C. 1998. An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminum in a patient with normal renal function. *Bone*, 22, 695–698.
- Wu, J., Du, F., Zhang, P., Khan, I.A., Chen, J., Liang, Y. 2005. Thermodynamics of the interaction of aluminum ions with DNA: implications for the biological function of aluminum. *J Inorg Biochem.*, 99, 1145–1154.
- Xu, F., Ren, L., Song, M., Shao, B., Han, Y., Cao, Z., Li, Y. 2018. Fas- and mitochondria-mediated signaling pathway involved in osteoblast apoptosis induced by AlCl<sub>3</sub>. *Biol Trace Elem Res.*, 184(1), 173–185.
- Yang, X., Huo, H., Xiu, C., Song, M., Han, Y., Li, Y., Zhu, Y. 2016. Inhibition of osteoblast differentiation by aluminum trichloride exposure is associated with inhibition of BMP-2/Smad pathway component expression. *Food Chem Toxicol.*, 97, 120–126.
- Yang, X., Yu, K., Wang, H., Zhang, H., Bai, C., Song, M., Han, Y., Shao, B., Li, Y., Li, X. 2018. Bone impairment caused AlCl<sub>3</sub> is associated with activation of JNK apoptotic pathway mediated by oxidative stress. *Food Chem Toxicol.*, 116(Part B), 307–314.
- Yassa, H.A., George, S.M., Mohamed, H.K. 2017. Folic acid improves developmental toxicity induced by aluminum sulphates. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 50, 32–36.
- Yokel, R.A., McNamara, P.J. 2001. Aluminum toxicokinetics: an updated mini-review. *Pharmacol Toxicol.*, 88, 159–167.
- Yokel, R.A. 2012. Aluminum in food - The nature and contributions of food additives. In: El-Samragy Y. (ed.):



- Food Additive. IntechOpen, London, pp. 203-228.
- Yu, H., Zhang, J., Ji, Q., Wang, P., Song, M., Cao, Z., Zhang, X., Li, Y. 2019. Melatonin alleviates aluminium chloride-induced immunotoxicity by inhibiting oxidative stress and apoptosis associated with the activation of Nrf2 signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf.*, 173, 131–141.
- Zatta, P., Perazzolo, M., Corain, B. 1989. Tris acetylacetonate aluminium (III) induces osmotic fragility and acanthocyte formation in suspended erythrocytes. *Toxicol Lett.*, 45(1), 15–21.
- Zatta, P., Kiss, T., Suwalsky, M., Berthon, G. 2002. Aluminium (III) as a promoter of cellular oxidation. *Coord Chem Rev.*, 228, 271–284.
- Zhou, Y., Yokel, R.A. 2005. The chemical species of aluminum influence its paracellular flux across and uptake into Caco-2 cells, a model of gastrointestinal absorption. *Toxicol Sci.*, 87, 15–26.
- Zhu, Y., Li, Y., Miao, L., Wang, Y., Liu, Y., Yan, X., Cui, X., Li, H. 2014. Immunotoxicity of aluminum. *Chemosphere*, 104, 1–6.