

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
CENTRE UNIVERSITAIRE DE BORDJ BOU ARRERIDJ
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la Vie

Filière : Biologie

Option : Analyse et Contrôle de Qualité des Denrées Alimentaires

Thème

Toxicité de l'Aluminium

Cas du matériau en contact des aliments

Présenté par :

Mme. MOHAMADI Fatima Zohra

Encadré par :

M. BENOUDAH Ali

Jury de soutenance :

Président : M. GUISSOUS Mokhtar

Encadreur : M. BENOUDAH Ali

Examinatrice : Mme. BOULKROUNE Hasna

Juin 2012

Dédicace

Je dédie ce travail

À mes parents, qui m'ont encouragé tout au long
de mes études

À mon mari pour son soutien, sa confiance et sa
patience sans limites

À ma fille

À mes frères et sœurs

À ma famille et ma belle-famille

À mes amis

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur **BENOUADAH Ali** pour avoir accepté de diriger ce travail et pour tous ses conseils avisés.

Je tiens également à remercier les membres de jury qui ont accepté d'analyser et de juger ce travail.

J'exprime ma reconnaissance à Monsieur **GUSSOUS Mokhtar** qui a accepté de présider le jury. Je remercie également Madame **BOULKROUNE Hasna** qui me fait l'honneur d'être l'examinatrice de ce mémoire.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux à mes collègues et à mes amis de près ou de loin qui sont restés constants dans leur témoignage d'affection, pour leur soutien et à tous ceux qui m'ont fait bénéficier d'une ambiance très agréable.

Je remercie profondément ma famille, et plus particulièrement mes parents qui ont toujours su respecter mes décisions, qui m'ont constamment encouragée dans les moments difficiles en me faisant apprécier les petits bonheurs: **MERCI! ... MERCI!**

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Introduction :	1
Chapitre 1 : Généralité	
1-Historique :	2
2-Origine :	3
3-propriété physico-chimiques :	4
3-1-Solidité :	4
3-2-Esthétique :	4
3-3-Conductibilité électrique :	4
3-4-Allègement :	4
3-5-Protection :	4
3-6-Conductibilité thermique :	5
3-7-Résistance à la corrosion :	5
4-Utilisation domestique de l'aluminium :	5
4-1-Aluminium et alliages d'aluminium utilisés en agroalimentaires	5
4-1-1-Aluminium ou alliage revêtu d'un revêtement organique -usage unique- :	5
4-1-2-Aluminium ou alliage revêtu d'un revêtement organique -usage répétitif- :	5
4-1-3-Aluminium ou alliage non revêtu -usage unique- :	8
4-1-4-Aluminium ou alliage non revêtu éventuellement anodisé -usage répétitif- :	8
Exemples :	8
1-Casseroles et assimilés :	8
2- Emballages et film aluminium :	8
5-Contamination des aliments par les ustensiles et les emballages :	11
5-1-Contamination par les conditionnements utilisés pour la conservation des aliments :	11
5-2-Contamination lors de la cuisson :	12
Chapitre 2 : Pharmacocinétique et toxicité	
A-Pharmacocinétique	14
1-Absorption de l'aluminium :	14
1-1-Par voie cutanée :	14
1-2-Par voie pulmonaire :	14
1-3-Par voie digestive :	15
2-Transport de l'aluminium :	16
3-Répartition dans l'organisme :	17
4-Elimination de l'aluminium :	18
B- toxicité de l'aluminium :	19
1-Sources d'exposition :	19
2-Physiopathologie de la toxicité de l'aluminium :	19
2.1. Action au niveau du système nerveux :	20

2-2-Action au niveau des catécholamines :	20
2-3-Action au niveau de l'ADN :	21
2-4-Action au niveau des plaques séniles :	22
2-5-Action au niveau de l'os :	22
3-Signes cliniques et facteurs influençants :	22
3-1-Toxicité neurologique :	23
3-1-1-Maladie d'Alzheimer :	23
3-1-2-Maladie de Parkinson et maladie de Guam :	24
3-1-3-Encéphalopathie aluminique de l'hémodialysé :	25
3-1-4-Autres cas d'imprégnation aluminique cérébrale :	25
3-2-Toxicité osseuse :	25
3-2-1-Ostéodystrophie rénale :	26
3-3-Toxicité hématopoïétique (anémie) :	27
3-3-1-Insuffisant rénal :	27
3-3-2-Imprégnation aluminique de l'enfant :	27
3-4-Autres organes cibles :	27
3-4-1-Foie :	27
3-4-2-Rein :	28
3-4-3-Cœur :	28

Chapitre3 : Méthodes de dosage de l'aluminium

1-Problèmes posés :	29
1-1- Aspects pré-analytiques et environnementaux :	29
1-1-1-Prélèvement :	30
1-1-2-Traitement de l'échantillon :	30
1-1-3-Locaux :	31
1-1-4-Personnel :	31
1-2-Aspects analytiques :	31
2-Méthodes de dosage :	32
2-1-Méthodes les plus courantes :	32
2-1-1-La Polarographie Impulsionnelle :	32
2-1-2-L'Activation Neutronique :	32
2-1-3-La Microsonde à Impact Laser (LAMMA) :	32
2-1-4-La Spectrométrie d'Emission Par Plasma à Couplage Inductif.....	32
2-1-5-La Colorimétrie :	33
2-1-6-La Spectrofluorimétrie :	33
2-1-7-La Fluorescence X :	33
2-1-8-La Spectrométrie d'absorption atomique en flamme :	34
2-2- Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique :	34
2-2-1-Principe :	34
2-2-2-Appareillage :	34
3- Discussion :	36
Situation en Algérie et recommandations :	37
Conclusion :	38
Résumé :	39
Références bibliographiques	

LISTE DES ABREVIATIONS

AA :	Absorption Atomique
ADN :	L'acide désoxyribonucléique
ADP :	Adénosine Di-Phosphate
Al :	Aluminium
AMP:	Adenosine Mono-Phosphate
ARN :	Les acides ribonucléiques
ATP :	Adénosine Tri-Phosphate
CNRS :	Centre National de la Recherche Scientifique
CNS :	Système nerveux central
DNF :	Les dégénérescences neurofibrillaires
DOPA :	Dihydroxyphénylalanine
EDTA :	Ethylenediaminetetraacetic
ESEM :	Environmental scanning electron microscope
ET-AAS :	Electrothermal-atomic absorption spectrometry
FAO :	The Food and Agriculture Organization
FDA :	The Food and Drug Administration
ICP-AES :	Inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy
ICP- MS :	Inductively coupled plasma-mass spectrometry
J :	Jour
LAMMA :	Laser Microprobe Mass Analysis
MA :	Maladie d'Alzheimer
MP :	maladie de parkinson
PPM :	partie par million
PS :	Plaques séniles
PTH :	Parathyroid hormone
SAAE :	Spectrométrie d'Absorption Atomique Electrothermique
SEM :	Microscopie Electronique à Balayage
SEPIHF :	La spectroscopie d'émission par plasma à couplage inductif haute fréquence
SLA :	sclérose latérale amyotrophique

Liste des figures

Figure 1 : La consommation mondiale d'aluminium par secteur d'utilisation (% de consommation).....	6
Figure 2 : Les cinq premiers producteurs mondiaux.....	7
Figure 3 : Articles ménagères en aluminium.....	9
Figure 4: Emballages en aluminium utilisés dans l'industrie agro-alimentaire.....	10

Introduction

L'aluminium ! Qui n'a pas entendu parler de ce métal dont l'utilisation depuis la fin du 19ème siècle a envahi tous les secteurs industriels ? Son nom dérive du latin *alumen*, qui signifie amer, en raison du goût amer de l'alun. Si l'emploi de l'aluminium a amené d'indéniables progrès, certains aspects de son utilisation nous laissent aussi un goût amer, mais cette fois au sens figuré, en raison de sa toxicité. Bien que situé dans la classification périodique des éléments chimiques de Mendeleïev entre le magnésium et le silicium tous deux présents chez les êtres vivants qui les utilisent à des fins diverses, l'aluminium n'a, quant à lui, aucune fonction physiologique mais est au contraire un élément toxique pour notre organisme.

Certains patients insuffisants rénaux sous hémodialyse ont pu présenter des troubles neurologiques, identifiés pour la première fois aux U.S.A, il y a près de 20 ans. Chez ces patients aux fonctions métaboliques très altérées, les troubles étaient caractérisés par la présence d'une teneur élevée en aluminium du sang et du cerveau, due à une contamination importante par l'aluminium de l'eau lors de la dialyse. Cette affection est disparue depuis l'introduction de nouvelles techniques de dialyse (exemple : osmose inverse).

Nous absorbons tous de l'aluminium, principalement par voie digestive avec les aliments qui en contiennent de manière naturelle. Nous ingérons aussi de l'aluminium avec les additifs alimentaires qui contiennent ce métal, ainsi qu'avec les boissons et les aliments cuits ou conservés dans des ustensiles en aluminium. Fort heureusement, une partie de cet aluminium ne passera pas la barrière intestinale et sera éliminée avec les excréments, mais qu'est ce qui se passe avec l'autre partie ?

Chapitre 1 : Généralité

1-Historique :

Alun (sulfate d'aluminium de potassium) est dérivé du mot latin *alumen*.

- **1761**: Louis-Bernard Guyton De Morveau (Lanthony, 1960) propose le terme d'alumine pour la matière première alun. De Morveau et Antoine Lavoisier, en 1787, suggèrent que le terme alumine dénomme l'oxyde d'un métal non encore découvert.
- **1807**: Humphrey Davy (Grande-Bretagne) propose le nom alumium pour le métal (Lanthony, 1960). ce nom plutôt difficile à prononcer est bientôt remplacé par aluminum et plus tard le mot aluminium est adopté par l'union internationale des chimistes purs et appliqués afin de se conformer à la fin d'"ium" de la plupart des éléments (IAI, 2000 ; Lanthony, 1960).
- **1821**: P. Berthier (France) découvre une argile dure, rougeâtre, contenant 52% d'oxyde d'aluminium près du village des baux en France méridionale qu'il appelle bauxite. c'est le minerai le plus commun de l'aluminium.
- **1825**: Hans Christian Oersted (Danemark) produit de petites quantités d'aluminium purifié (Edwards *et al.*, 1930).
- **1846**: le chimiste Henry Sainte Claire Deville met au point la première méthode permettant d'isoler l'aluminium métallique en assez grande quantité.
- **1886**: Paul Héroult dépose le brevet intitulé « procédé électrolytique pour la production de l'aluminium ». Le procédé par électrolyse, toujours utilisé, permet alors le développement de l'aluminium comme métal bon marché et léger.

L'aluminium n'est produit industriellement que depuis 150 années mais représente aujourd'hui la 1^{ère} production de métal en tonnage. Ainsi, la production primaire annuelle en 1999 était d'environ 24 millions de tonnes et la production secondaire (recyclage) d'environ 7 millions de tonnes. Par comparaison, 14,1 millions de tonnes de cuivre, 6,0 millions de tonnes de fer et 0,2 millions de tonnes d'étain ont été produites en 1999 (IAI, 2000).

2-Origine :

L'aluminium (du latin *alumen*, qui signifie « léger ») est l'élément métallique le plus abondant et le troisième constituant de l'écorce terrestre (8 % de son poids) après l'oxygène (47 %) et le silicium (28 %), de masse atomique 27, Il n'a aucune fonction physiologique connue. À l'état naturel, l'aluminium n'est jamais retrouvé sous forme de métal : très réactif il est toujours combiné à d'autres éléments. Les composés les plus fréquents sont les oxydes (alumine) et hydroxydes provenant essentiellement de la bauxite, les silicates provenant de l'argile, et des formes hydrosolubles complexées aux sulfates (alun), nitrates, chlorures en présence de matières organiques dissoutes.

Composant fondamental des roches et du sol, l'aluminium est un constituant naturel des eaux souterraines et de surface. Les plus fortes concentrations en aluminium se retrouvent dans les eaux de drainage des régions soumises aux pluies acides, où l'acidité des roches facilite la mobilisation de l'aluminium à partir du sol. L'acidité entraîne une dissolution et un transport des sels d'aluminium en solution, qui sont alors absorbés par les végétaux et les animaux. L'aluminium est également présent sous forme de particules de poussière dans l'air, les silicates d'aluminium contribuant pour une large part aux teneurs de ces poussières provenant du sol. L'homme est ainsi exposé à l'aluminium d'origine naturelle par contact direct avec le sol, l'air, l'ingestion d'aliments provenant de la terre et l'eau de source.

L'aluminium métal est extrait de la bauxite, minerai qui doit son nom à son lieu de découverte par Pierre Berthier en 1821 : la commune des Baux-de-Provence. Ce minerai d'oxyde d'aluminium hydraté contient en majeure partie de l'alumine (Al_2O_3). L'alumine, composée très dur ayant l'aspect d'une fine poudre blanche, est tout d'abord isolé de la bauxite par un processus chimique permettant l'élimination des impuretés (processus Bayer comprenant un traitement de la bauxite en autoclave, suivi de filtration, de précipitation et de calcination). L'aluminium métal est ensuite obtenu par électrolyse de l'alumine mélangé à la cryolite (AlF_3 , $3NaF$). Les entreprises d'électrolyse vendent l'aluminium pur sous la forme de plaques, de blocs d'extrusion et de lingots. Cristallisée, l'alumine constitue également le corindon, pierre très dure, qui, colorée par des oxydes métalliques, est connue sous les noms de rubis, saphir, topaze, etc. (Gourier-Fréry C et al, 2003).

3-Propriétés physicochimiques :

Année après année, en raison de ses propriétés et de ses possibilités d'utilisation variées, l'aluminium se retrouve de plus en plus présent dans notre univers de tous les jours. La découverte d'un procédé de fabrication économique a fait de ce métal, autrefois semi-précieux, un instrument majeur de la conquête industrielle moderne. (Schaller KH et *al*, 1994).

3-1-Solidité : En 2000, une voiture européenne contient en moyenne 100 kg d'aluminium : bloc moteur, carter, radiateur, jantes et, de plus en plus souvent, carrosserie et châssis. L'aluminium, allié à d'autres métaux ou traité à froid, se révèle aussi résistant que l'acier. Il confère aux véhicules une résistance améliorée aux chocs, ainsi qu'une meilleure tenue de route. Autres exemples : trains d'atterrissage, ponts, bouteilles sous pression.

3-2-Esthétique : L'aluminium, par la multiplicité des traitements de surface : lisse, brossé, satiné, brillant, mat permet de créer des objets du quotidien originaux et designs, tels que réfrigérateurs, plaques de cuisson, fours, mais aussi des chaises, tables,... Autres exemples : étuis à lunettes, appareils photo, valises, montres.

3-3-Conductibilité électrique : L'aluminium offre une excellente conductibilité électrique pour un poids inférieur à celui du cuivre. L'utilisation d'aluminium fait réaliser un gain de poids de 50%. C'est pour cela qu'on l'emploie de plus en plus pour les lignes à haute tension. Autres exemples : câbles souterrains, fils de bobinage pour transformateurs.

3-4-Allègement : On utilise plus de 70% d'alliages à base d'aluminium dans la construction d'un avion, ce qui entraîne une division par deux du poids de sa structure. L'aluminium étant trois fois moins lourd que l'acier, cela induit une nette réduction du poids total, d'où une diminution de la consommation et de l'émission de gaz à effet de serre. Autres exemples : transport ferroviaire, bicyclette, camping, bâtons de ski.

3-5-Protection : Contre les ultraviolets et l'humidité. Aux Etats-Unis, 100% des boîtes de boisson, aujourd'hui, sont en aluminium. Tous les emballages en aluminium autorisent un niveau optimal de conservation des liquides et des aliments frais ou appertisés. Ce métal constitue de plus une barrière fiable contre l'oxygène et les micro-organismes. Autres exemples : conditionnement des médicaments, opercules de yaourt, boîtes de conserve.

3-6-Conductibilité thermique : L'aluminium se distingue par une exceptionnelle conductibilité thermique (60% de celle du cuivre). Il véhicule et transmet la chaleur, aussi le retrouve-t-on tout naturellement dans la plupart des capteurs solaires. Autres exemples : casseroles, poêles, autocuiseurs, radiateurs, disques de freins.

3-7-Résistance à la corrosion : L'aluminium est utilisé de façon courante par les architectes, aussi bien dans les édifices publics (Grande Arche de la Défense, Pyramide du Louvre..) que pour les habitations individuelles. Tout en offrant de nombreuses possibilités de formes et de couleurs, les structures de bâtiment en aluminium demandent peu d'entretien et résistent bien dans le temps. Autres exemples : panneaux de signalisation routière, citernes de transport de denrées alimentaires, navires (coques, mâts, superstructures).

4-Utilisation domestique de l'aluminium :

Des composés naturels de l'aluminium ont été employés par de nombreuses civilisations pour différentes raisons. Des argiles se composant de silicates hydratés d'aluminium ont été employés en poterie et du sulfate d'aluminium (alun) était utilisé par les égyptiens, les grecs et les romains pour son usage comme mordant (Grinberg, 2003). Il y a cent cinquante ans, on ne connaissait pas l'aluminium métal. Aujourd'hui, le monde utilise trente millions de tonnes d'aluminium par an, dont l'utilisation est répartie comme indiquée dans les figures 1 et 2 suivante (Grinberg, 2003 ; Intexalu Industries, 1997).

4-1--Aluminium et alliages d'aluminium utilisés en agroalimentaires :

4-1-1-Aluminium ou alliage revêtu d'un revêtement organique – usage unique :

Ce type d'aluminium est employé pour l'utilisation nécessitant un contact de longue durée:

- Boîtes pour conserves appertisées.
- Boîtes pour boisson. • Coupelles
- Boîtiers sous pression. • Opercules produits laitiers vernis.
- Feuille mince pour fromage fondu

4-1-2-Aluminium ou alliage revêtu d'un revêtement organique – usage répétitif :

Ce type d'aluminium est employé pour l'utilisation nécessitant un contact de courte durée et destiné à un usage répétitif. Les principaux exemples sont :

- Les ustensiles ménagers et les appareils électroménagers de cuisson.

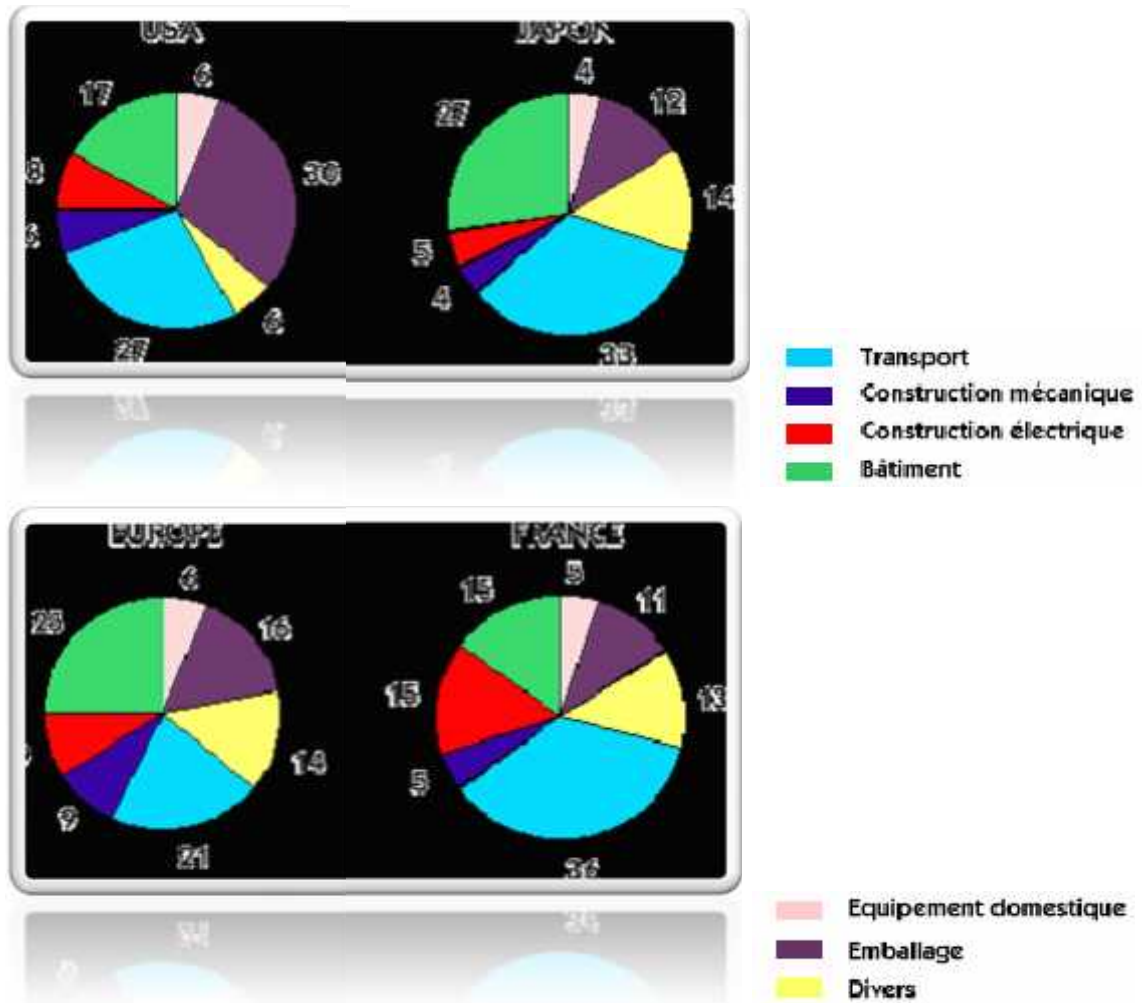


Figure1 : La consommation mondiale d'aluminium par secteur d'utilisation (% de consommation).

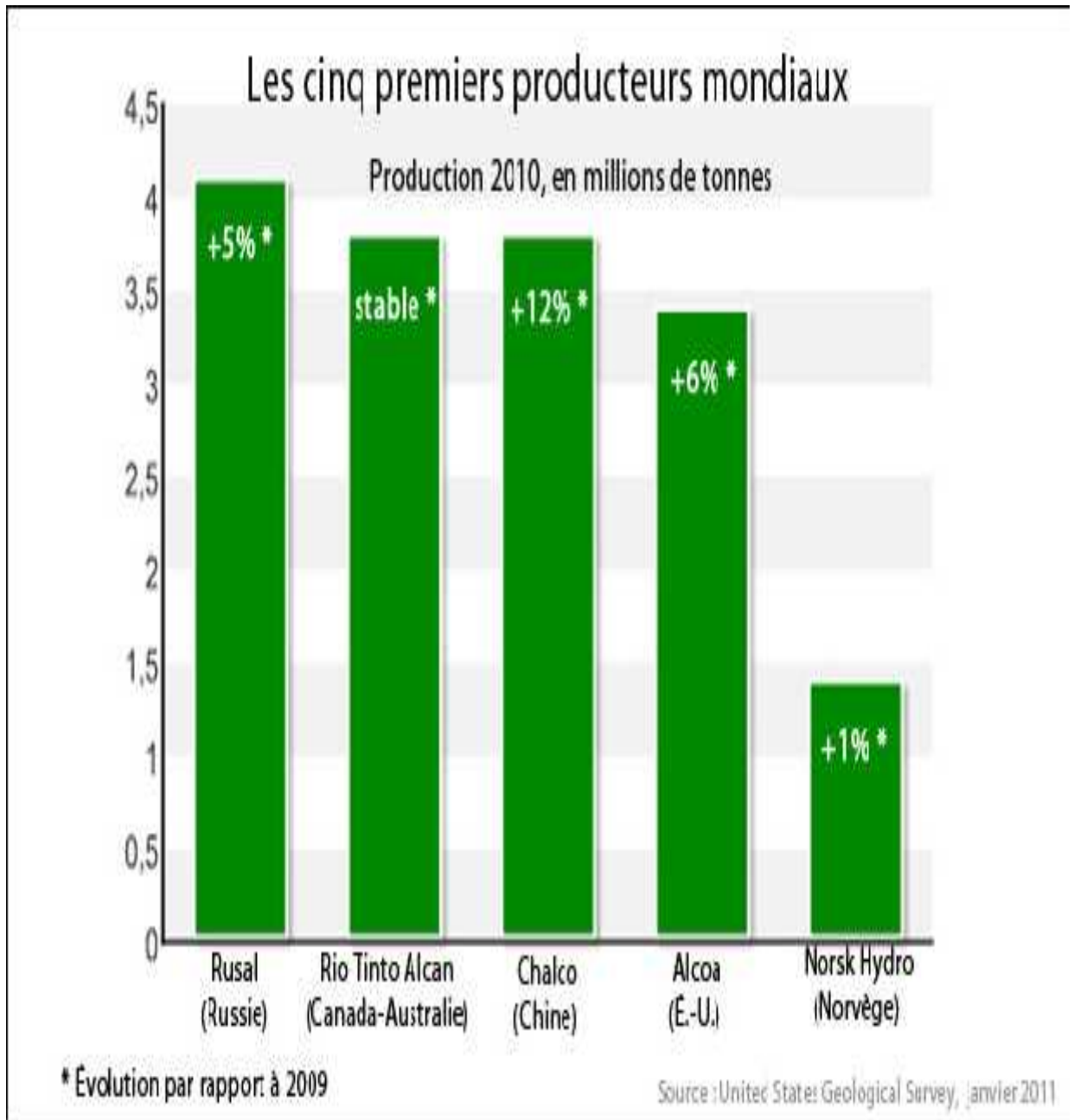


Figure2 : Les cinq premiers producteurs mondiaux.

4-1-3-Aluminium ou alliage non revêtu – usage unique :

Ce type d'aluminium est employé pour une utilisation nécessitant un contact de durée variable et destinée à un usage unique. Il s'agit le plus souvent d'emballages. Les principaux exemples sont :

- Papier chocolat
- Aluminium ménager
- Barquettes
- Agrafes (saucisson)
- Plats
- Bagues (poulets)

4-1-4-Aluminium ou alliage non revêtu éventuellement anodisé – usage répétitif :

Ce type d'aluminium est employé pour une utilisation nécessitant un contact de durée variable destiné à un usage répétitif. Les principaux exemples sont :

- Les ustensiles ménagers : casseroles, plats, ustensiles
- Les équipements de l'industrie agro-alimentaire : fûts, citernes, tuyaux, surfaces de travail, machines.

Exemples :**1-Casseroles et assimilés :**

C'est avec les casseroles, que pénètre dès le début du siècle, l'aluminium dans les foyers.

Aujourd'hui, l'utilisation des casseroles et autres ustensiles ménagers (Tennakone *et al.*, 1987 ; Trapp *et al.*, 1981; Nagy *et al.*, 1994 ; Buclez, 1997) dont quelques exemples sont représentés sur la figure (3) reste très répandu dans le monde, bien que très variable d'un pays à l'autre.

2-Emballages et film aluminium :

Cette utilisation est plus récente que la précédente (EAA, 2001) mais représente un secteur plus important .figure (4)

L'aluminium sous forme de feuille, barquettes alimentaires, boîtes de boisson est largement utilisé pour la protection, le stockage, la conservation et la préparation d'aliments et boissons (Grinberg, 2003).

Le secteur de l'emballage est le premier marché en Amérique du Nord avec 35% de part de marché contre 15% de part de marché en Europe en 2004. On utilise l'aluminium dans l'emballage rigide, boîtes de boisson, boîtes pour appertisation (conserves).

L'emballage souple fait largement appel à l'aluminium, et représente la moitié du tonnage de l'aluminium dans l'emballage en Europe. Il est principalement utilisé pour les opercules de produits frais, le conditionnement des biscuits, chocolat, café.



Figure 3 : Articles ménagères en aluminium



Figure 4: Emballages en aluminium utilisés dans l'industrie agro-alimentaire

5-Contamination des aliments par les ustensiles et les emballages

Il existe une contamination des aliments par contact (Rajwanshi, 1997 ; Semwal *et al.* 2006 ; Karbouj, 2007), c'est à dire que l'aluminium peut également s'introduire dans la nourriture à partir des casseroles, des ustensiles de cuisine et des emballages (rouleaux ménagers de papier d'aluminium pour protéger les aliments mis au réfrigérateur ou des barquettes du même métal pour des plats destinés à être mis au four).

Les apports à partir des aliments cuits dans des casseroles en aluminium, ou à partir des feuilles d'aluminium ou des boîtes boissons, est presque négligeable normalement, de l'ordre de 0,1 mg/jour (EAA, 2001). La seule exception concerne des aliments très acides ou très salés s'ils sont cuisinés pendant de très longues périodes dans des ustensiles en aluminium non revêtus.

5-1-Contamination par les conditionnements utilisés pour la conservation des aliments industriels (canettes, emballages)

En 1994, 177 milliards de boîtes-boissons (canettes) ont été consommées dans le monde. Sur ce total, 155 milliards étaient en aluminium soit 88% (Intexa Ind, 1997). En 2004, 37 milliards en Europe de boîtes-boissons (canettes) ont été consommées dont 24 milliards étaient en aluminium.

Vingt quatre milliards de boîtes-boissons, sont fabriquées chaque année en Europe, elles présentent de sérieux risques de santé publique dans la mesure où l'aluminium qui les compose peut provoquer à la fois des carences en autres minéraux et des intoxications aluminiques. L'aluminium a en effet la capacité d'empêcher à très fortes doses l'assimilation d'éléments essentiels, et ainsi de perturber la bonne utilisation de plusieurs minéraux comme le calcium, le zinc ou le cuivre (Couzy & Mareschi, 1988).

Si les canettes sont sur la sellette, les boîtes de conserves non ou mal vernies présentent les mêmes risques, des piqûres de corrosion peuvent apparaître au bout d'un certain temps et provoquer une migration des ions aluminium, surtout en présence d'un aliment ou d'un liquide acide (Duggan *et al.*, 1992).

La concentration en aluminium de bières emballées dans des boîtes en aluminium et des bouteilles en verre a été mesurée à la fin de la durée de conservation de la bière (12 mois), par spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique à effet Zeeman (ZGFAAS).

Les résultats prouvent que, dans tous les cas, une marque de bière emballée dans un bidon en aluminium a un taux plus élevé d'aluminium que la même marque mise dans une bouteille en verre. Ces résultats indiquent que de l'aluminium migre dans la bière vraisemblablement par une légère et lente dissolution à partir de la paroi du bidon, en raison de quelques défauts dans la couche protectrice de laque. (Seruga *et al.*, 1996 ; Seruga *et al.*, 1997).

Une autre étude réalisée en 1998, a montré que les taux en aluminium mesurés dans certains vins espagnols étaient anormalement élevés et que cette contamination était due aux contenants et à l'emballage de ces vins.

Quand on recouvre tout simplement d'aluminium des salades ou des aliments assaisonnés au vinaigre ou au citron et que celles-ci sont conservées pendant un long moment, en particulier en milieu chaud et humide, les feuilles d'aluminium enveloppant les aliments ont tendance à se dégrader et donc à libérer des oxydes d'alumine (Rao & Rao, 1993 ; Rao & Radhakrishnamurty, 1990 ; Lopez *et al.*, 2002).

5-2-Contamination lors de la cuisson

Dans de nombreuses cuisines notamment industrielles, et collectives, l'aluminium est omniprésent. Les casseroles, les fait-tout, les plaques pour le four utilisées pour la cuisson sont en aluminium. La libération de l'aluminium à partir de ces ustensiles ne constitue pas en général une source d'apport important sauf dans le cas d'aliments acides cuits pendant longtemps. La quantité libérée est fonction de la fréquence d'utilisation de ces ustensiles, du mode de cuisson et surtout de la nature des aliments. Quand on cuisine quotidiennement dans des casseroles en aluminium ou en téflon (le matériel en téflon éraflé peut faire ressortir l'aluminium), de faibles quantités d'aluminium sont relargués dans les aliments. Cependant, ces faibles quantités peuvent avoir à long terme un impact en santé publique. Ainsi, une étude américaine menée sur 416 personnes de plus de 65 ans, a mis en évidence le lien entre cette habitude et une déminéralisation des os (probabilité de fractures de la hanche ou du col du fémur augmentée de 100%) (News Scientits, 1993). Cette migration d'aluminium dans les aliments peut également s'observer

- Quand on utilise l'aluminium pour cuire des aliments à grand feu ou exigeant d'être longuement mitonnés (Duggan *et al.*, 1992 ; Couzy *et al.*, 1988).

- Quand on cuit régulièrement des aliments fortement acides tels que tomates, rhubarbe, choux, citron. Ainsi, après cuisson, 100 g de rhubarbe et d'abricots peuvent en contenir respectivement 4 mg et plus de 7 mg. Après avoir été cuits et conservés pendant toute une nuit dans un récipient en aluminium, 100 g de tomates peuvent renfermer 6,5 mg d'aluminium (Duggan *et al.*, 1992 ; Couzy *et al.*, 1988).
- Quand aux cuissons en papillotes (papier aluminium ménager), l'aliment est environné de particules d'alumine qui vont se mêler à la préparation culinaire.

« La cuisson du poisson en papillote avec adjonction de citron libère, sous l'effet conjugué de la chaleur et de l'acide citrique, une grande quantité de citrate d'aluminium particulièrement soluble dans l'organisme ».

Chapitre 2 : Pharmacocinétique et toxicité

A-Pharmacocinétique:

1-Absorption de l'aluminium :

En fait, ce n'est pas la quantité d'aluminium contenue dans ce que nous consommons qui est importante, mais celle qui est susceptible d'être absorbée par l'organisme (Biego *et al.*, 1998). L'aluminium peut pénétrer dans l'organisme par voie pulmonaire, par voie digestive, ou encore par voie cutanée (L'écuyer, 2002).

1-1-Par voie cutanée :

La peau est un vecteur de pénétration moins important car elle est protégée par une barrière, la couche cornée. Certains toxiques peuvent néanmoins emprunter cette voie, surtout s'ils sont solubles dans les graisses (liposolubles) dont l'épiderme et le derme sont riches. Les acides, les bases augmentent l'absorption dermique en provoquant des lésions de la couche cornée de l'épiderme (Anane *et al.*, 1995). Ainsi, l'application cutanée du chlorure d'aluminium aqueux (0,025 - 0,1 µg/cm²) aux souris suisses rasées a augmenté les concentrations en aluminium de l'urine, du sérum, et du cerveau (Gardner *et al.*, 2000).

cette application du chlorure d'aluminium aux souris suisses enceintes a eu comme conséquence des concentrations élevées en aluminium dans le sérum, les organes fœtaux, et dans le fluide amniotique (Anane *et al.*, 1997; Gardner *et al.*, 2000). Il y a donc eu passage de l'aluminium à travers la barrière placentaire.

1-2-Par voie pulmonaire :

Chez l'adulte, les poumons offrent en moyenne 8000 cm² de surface d'échange entre l'environnement aérien et le corps. Les alvéoles pulmonaires constituent le principal site d'absorption des voies respiratoires, en particulier pour les gaz et les vapeurs de liquides volatils. L'absorption est d'autant plus rapide que le gaz est soluble dans le sang. Les particules atmosphériques sont absorbées en fonction de leur dimension. Les plus grosses sont rapidement éliminées alors que les plus petites sont aspirées et absorbées dans les voies lymphatiques ou le sang. 75 % des particules inhalées sont absorbées, dont 50 % se déposent dans les zones supérieures et 25 % dans les zones profondes des voies respiratoires. Une récente étude a mis en évidence l'augmentation de l'aluminium urinaire chez les utilisateurs

d'héroïne illicite (Exley *et al.*, 2007). Seules les plus fines particules d'aluminosilicates que nous respirons sont inhalées et captées par les macrophages des alvéoles pulmonaires.

La majeure partie de ces particules est piégée dans le tissu pulmonaire, évitant ainsi le transfert systémique de cet élément. Le poumon est un des organes qui a la plus grande capacité à concentrer l'aluminium. Dans les conditions physiologiques normales, les taux d'aluminium pulmonaire sont beaucoup plus élevés que dans les autres tissus et augmentent avec l'âge (Alfrey, 1991). Cependant, lorsque dans l'air inhalé les taux d'aluminium sont extrêmement élevés, une partie de ces particules d'aluminosilicate peut être dissoutes par les lysosomes macrophagiques, libérant ainsi l'aluminium qui diffuse par voie sanguine dans l'organisme.

1-3-Par voie digestive :

L'aluminium pénètre dans le tube digestif isolément (poussière) ou avec l'eau et les aliments. L'absorption de l'aluminium par l'appareil gastro-intestinal constitue l'itinéraire principal de l'entrée pour ce métal dans le corps. L'appareil gastro-intestinal est normalement une barrière relativement imperméable à l'aluminium avec, par conséquent, un taux partiel très bas d'absorption chez les sujets humains normaux qui varie habituellement de 0,01 % à 1 %, et peut augmenter jusqu'à 2% lorsqu'elle est activée par un ph acide.

L'aluminium absorbé par l'appareil gastro-intestinal est rapidement excrétée par le rein dans l'urine (Gräske *et al.*, 2000). L'aluminium est absorbé passivement par l'appareil gastro-intestinal. Si 2 à 3 mg d'aluminium sont ingérés par jour, seulement 5 à 10 µg traversent la barrière digestive par un phénomène d'absorption passive. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer l'absorption digestive et la rétention tissulaire de ce métal. Ce sont le pH (Glynn *et al.*, 1999 ; Glynn *et al.*, 2001), les taux d'aluminium ingérés (Whitehead, 1997), la solubilité de la forme chimique sous laquelle l'aluminium est ingéré (Froment, 1989, Dlugaszek, 2000, Testolin 1996) et l'intégrité de la barrière intestinale et de la fonction rénale (Drueke, 2002 ; Jouhanneau *et al.*, 1997; Kaehny *et al.*, 1977).

Par rapport au fait que plus le ph est acide plus la solubilité de l'aluminium est grande, le lieu d'absorption serait essentiellement situé au niveau de l'estomac et du duodénum proximal. Il a été montré que lorsqu'on ingère des quantités d'aluminium de l'ordre du gramme, l'absorption intestinale est augmentée de 20 à 50 fois par rapport à la normale et le taux d'aluminium qui traverse la barrière intestinale atteint alors 500 µg (Gorsky *et al.*, 1979 ;

Greger, 1983). En fonction de la nature des ligands qui complexent l'aluminium la solubilité gastrique de ce métal sera différente et son absorption plus ou moins importante (Deng *et al.*, 2000).

Certains composants de l'alimentation, comme l'acide lactique, l'acide ascorbique et l'acide citrique augmentent l'absorption intestinale de l'aluminium. Le lactate d'aluminium est beaucoup plus soluble et plus facilement absorbé que l'hydroxyde d'aluminium (Alfrey, 1991). Le complexe qui semble avoir la plus grande influence sur l'absorption intestinale de l'aluminium et l'augmentation de son taux sanguin est le citrate d'aluminium (froment *et al.* 1989a ; froment *et al.* 1989b ; Molitoris *et al.* 1989, Slanina *et al.* 1986). Ce dernier forme des complexes de faible poids moléculaire au niveau luminal qui sont absorbés et facile à transporter (Martin, 1986). Le citrate peut également, lié au calcium en augmentant la perméabilité de la muqueuse, augmenter l'absorption de l'aluminium par la voie paracellulaire (Whitehead, 1997, Nolan *et al.*, 1994).

Les fluorures forment aussi des complexes solubles avec l'aluminium (Martin, 1991 ; Yokel, 1994). D'autres facteurs peuvent également favoriser l'absorption de l'aluminium. Expérimentalement l'administration d'hormone parathyroïde ou de vitamine D à des rats supplémentés en aluminium, stimule l'absorption intestinale de ce métal et entraîne une augmentation de sa concentration dans le sang. Un déficit cellulaire en fer favoriserait aussi l'absorption de l'aluminium.

Différentes études ont en effet mis en évidence que l'absorption de l'aluminium était considérablement augmentée chez des rats déplétés en fer et que la captation de ce métal par des cellules de la muqueuse intestinale en culture était également beaucoup plus importante lorsque ces cellules étaient déficitaires en fer (Cannata *et al.* 1991). Inversement, l'administration concomitante de fer et d'aluminium diminue l'absorption intestinale du fer. De même, l'administration d'aluminium à des rats carencés en calcium aggrave la carence calcique (Boudey *et al.* 1997, Konishi 1996).

2-Transport de l'aluminium :

La concentration physiologique d'aluminium plasmatique est très faible puisqu'elle est, chez les sujets normaux, de l'ordre de 2,4µg.L. Quatre vingt pour cent de l'aluminium est fixé à des molécules de haut poids moléculaire telles que les protéines et notamment, la transferrine qui représente la protéine majeure de transport de l'aluminium. L'albumine

pourrait également être impliquée dans le transport de l'aluminium plasmatique mais d'une façon beaucoup plus secondaire et beaucoup moins spécifique que la transferrine. seulement 20% de l'aluminium sanguin est ultra filtrable (Zatta, *et al.*, 1991 ; Savazzi, 1991 ; Del Olmo, 2003). Selon de nombreuses expérimentations le citrate, dont la concentration plasmatique est à peu près de 0,1 mg. L, serait une des molécules principales de transport de l'aluminium dans l'organisme (Öhman & Martin, 1994).

3-Répartition dans l'organisme :

La quantité d'aluminium contenue dans l'organisme est de l'ordre de 30 à 50 mg (Klein, 1990). Dans les conditions physiologiques normales ce métal est réparti de façon homogène dans les tissus sauf au niveau du poumon où sa concentration est pratiquement dix fois supérieure aux autres tissus. De plus, au niveau du cerveau, les concentrations en aluminium augmentent avec l'âge (Burnet, 1983). expérimentalement, il a été montré que, injecté dans l'organisme animal sous forme soluble, l'aluminium va pouvoir pénétrer dans la plupart des cellules et se concentrer préférentiellement dans certains organes dont le rein, le foie, le cerveau, les glandes parathyroïdes et la moelle osseuse (Boyce *et al.*, 1982 ; Gupta, 2005). A l'intérieur de ces organes, il n'est pas distribué de manière uniforme et se concentre en quelques heures au sein des lysosomes contenus dans le cytoplasme des cellules. Dans ces organites, l'aluminium est insolubilisé sous forme de phosphate d'aluminium. Le fait que l'aluminium se concentre sélectivement dans les lysosomes permet de comprendre pourquoi ce métal s'accumule préférentiellement dans certains organes et dans certaines cellules. Les cellules tubulaires proximales du rein, contenant un très grand nombre de lysosomes à haute activité en phosphatases acides, concentrent très fortement l'aluminium.

Au niveau rénal, ce phénomène est en plus facilité par le fait que ces cellules sont traversées en permanence par un flux important de liquide facilitant ainsi les échanges. Ce processus de concentration de l'aluminium est donc un phénomène d'une grande efficacité puisqu'il permet d'extraire l'aluminium du milieu liquide dans lequel baignent les cellules, et où il se trouve à une faible concentration, pour le concentrer au niveau des lysosomes. Le facteur de concentration est énorme la cellule se comporte, vis à vis de ce métal, comme une véritable usine chimique miniature remarquablement sélective et efficace (Galle, 1986).

De plus, ce phénomène est également très favorable puisqu'il permet une rapide soustraction de l'aluminium à partir des liquides biologiques dans lesquels il est présent sous

forme soluble et donc potentiellement toxique, pour le précipiter localement sous une forme insoluble non toxique. Cependant, ce mécanisme de métabolisation de l'aluminium peut également, dans le cas d'une intoxication lente et prolongée s'avérer défavorable. En effet, lorsqu'il se produit dans des cellules qui, contrairement aux cellules rénales, ont une situation anatomique qui ne leur permet pas l'excrétion de l'aluminium, ce métal peut alors s'accumuler progressivement jusqu'à former de volumineux dépôts incompatibles avec le fonctionnement cellulaire, voire la survie de certaines cellules. Lorsqu'en plus de ne pouvoir excréter, les cellules concernées ne se renouvellent pas ou très peu, ce qui est le cas des cellules cardiaques et cérébrales, il peut s'en suivre des nécroses au niveau de l'organe correspondant (Van De Vyver *et al.*, 1990). On comprend donc que dans le cas d'apport massif d'aluminium, la toxicité de ce métal se manifeste en priorité dans certains organes et en particulier au niveau cérébral.

4-Elimination de l'aluminium :

L'élimination de l'aluminium présent dans l'organisme est essentiellement rénale (Grosso *et al.*, 1998 ; Yokel & Mcnamara, 1989). Cependant, la capacité rénale à excréter ce métal est limitée et, dans le cas où de fortes doses d'aluminium sont administrées par voie parentérale, elle sera dépassée et l'aluminium sera alors retenu dans l'organisme. Des normes de 25 $\mu\text{g.L}$ ont été proposées comme seuil maximal de concentration d'aluminium acceptable dans les solutés injectables par la FDA (Klein *et al.*, 1991). Ces doses ont été affinées pour aboutir à trois niveaux de concentrations proposées en 1995 pour les solutés administrés par voie parentérale. La dose maximale tolérable sans effet sur l'organisme a été définie à 2 $\mu\text{g/kg/j}$; des doses comprises entre 15 et 30 $\mu\text{g/kg/j}$ entraînent une surcharge tissulaire sans signes cliniques et la dose toxique a été définie à 60 $\mu\text{g/kg/j}$ (Klein, 1995). Cependant, l'aluminium sanguin étant principalement lié à la transferrine, qui ne peut être filtrée, la clairance de ce métal est donc basse. Elle est en effet, approximativement de l'ordre de 5 à 10% de la filtration glomérulaire. La quantité de l'aluminium qui est filtré par le glomérule est probablement complexée à du citrate ce qui explique la faible excrétion partielle de cet élément. Puis, il est ensuite réabsorbé avec l'eau et les électrolytes, par les cellules du tube contourné proximal.

Dans ces cellules, qui contiennent un grand nombre de lysosomes à forte activité phosphatasique acide, l'aluminium va être concentré au sein de ces lysosomes où il

s'accumule et précipite sous une forme insoluble de phosphate d'aluminium. lorsque les lysosomes ont insolubilisé cet élément, ils sont ensuite déversés dans la lumière du néphron libérant les précipités d'aluminium qui peuvent alors s'éliminer avec le flux urinaire sous forme de particules submicroscopiques d'environ 5 nanomètres (nm) de diamètre (Galle, 1982). Ce mécanisme de concentration locale intracellulaire et de précipitation, sélective à l'intérieur des lysosomes 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. L'élimination urinaire est de 5 à 20 µg/jour. La bile peut également, dans certaines conditions de surcharge aluminique, participer mais beaucoup plus modestement (moins de 1%) à l'élimination de l'aluminium. Il a en effet été mis en évidence que lors de l'administration orale de gels d'aluminium, la concentration biliaire de cet élément augmentait (Kovalchik *et al.*, 1978).

B- toxicité de l'aluminium :

1-Sources d'exposition :

Puisque l'aluminium est omniprésent dans l'environnement et est utilisé dans divers produits et procédés, il est inévitable que la population y soit exposée quotidiennement. Les médicaments comme par exemple les antiacides, les antisudorifiques, les poudres et pâtes, l'aspirine, les antidiarrhéiques. - Les cosmétiques, notamment le rouge à lèvres. - Les sources liées à l'activité industrielle telles que la fonderie de minerais, l'usinage de matériaux en aluminium (L'Écuyer, 2002).

2-Physiopathologie de la toxicité de l'aluminium

Les rayons du Fe^{3+} et de Al^{3+} étant très proches, l'aluminium est donc capable de se fixer au niveau des mêmes sites que Fe^{3+} . Bien qu'un peu plus large que l'aluminium (Al^{3+}), le magnésium (Mg^{2+}) présente une taille similaire à celle de Al^{3+} , l'aluminium sera donc également, dans les milieux biologiques, en compétition avec les ions Mg^{2+} . Cette compétition se fera principalement au niveau des groupements phosphates avec lesquels le Mg^{2+} est très souvent associé. Par contre, le rayon ionique effectif de Ca^{2+} est beaucoup plus grand que celui de Al^{3+} et c'est pour cette raison que l'aluminium sera plus compétitif avec Mg^{2+} qu'avec Ca^{2+} (Martin, 1991).

L'aluminium inhiberait plusieurs enzymes intervenant dans le cycle de Krebs. Par l'intermédiaire des phosphates, l'aluminium peut se fixer sur de nombreux substrats tels que les nucléosides mono, di ou triphosphates (ATP, ADP, AMP), et ainsi interférer avec de nombreux processus biologiques (Martin, 1986).

2.1. Action au niveau du système nerveux :

Le système nerveux central (CNS) est particulièrement vulnérable aux effets toxiques de l'aluminium. Il a été démontré que le métal est capable de pénétrer la barrière hémato-méningée, probablement en détruisant des phospholipides de la membrane (Krishnan *et al.*, 1988). Quelques études ont également prouvé que l'aluminium était capable de se complexer avec les acides aminés tels que le L-glutamate pour former les complexes d'aluminium-glutamate permettant à l'aluminium de traverser les membranes et de pouvoir pénétrer dans le cerveau, (Deloncle, 1990 ; Aikoh *et al.*, 2005). L'aluminium possède une action délétère sur les astrocytes, cellules nourricières du cerveau. Des études sur cultures de tissu ont montré que la communication intercellulaire entre astrocytes est entravée lorsque ces cellules sont exposées à l'aluminium (Theiss & Meller, 2002) et que les expositions plus de 15-18 jours ont réduit la viabilité des astrocytes de 50 % et que de fortes doses d'aluminium provoquaient la dégénérescence de ces astrocytes et, par conséquence, la mort du tissu nerveux qu'ils nourrissent (Suarez-Fernandez *et al.*, 1999). De faibles doses d'aluminium peuvent aussi provoquer la mort des astrocytes, particulièrement lorsque cet aluminium est solubilisé dans le milieu nutritif avec la glycine.

2-2-Action au niveau des catécholamines

Dans les liquides biologiques où les taux de citrate, de transferrine et de nucléotides sont faibles, les cathécholamines (DOPA, noradrénaline, épinéphrine) peuvent représenter d'importants ligands de l'aluminium. Le complexe norépinéphrine- Al_3^+ empêche, à pH neutre, l'O-méthylation enzymatique mais pas la N-méthylation par le catéchol Omethyltransferase ce qui a pour conséquence de diminuer les concentrations de catécholamines dans le cerveau de rat, et perturbe les processus neurochimiques (Kiss, *et al.* 1989).

2-3-Action au niveau de l'ADN

Différentes études ont montré que l'aluminium se fixait sur l'ADN (Karilik, 1980; Wu *et al.*, 2005). A l'intérieur du noyau, 81 % de l'aluminium serait situé au niveau de hétérochromatine (Crapper *et al.*, 1973). Les conséquences de la pénétration de fortes concentrations d'aluminium dans le noyau cellulaire se traduisent par une diminution de la synthèse d'ADN et une altération du pool d'ARNm, par une inhibition de l'ARN polymérase A et B des neurones et une accumulation d'erreurs lors de la réplication de l'ADN (Kosagi *et al.*, 1993). Or, la constante de stabilité de l'aluminium lié à l'ADN est beaucoup plus faible par rapport aux autres ligands de ce métal, ce qui veut dire que dans les conditions cellulaires, l'ADN ne peut donc pas, vis à vis de ce métal, entrer en compétition avec les autres ligands de l'aluminium.

La fixation de l'aluminium sur la chromatine nucléaire ne serait pas due à la coordination directe de l'aluminium à l'ADN mais à d'autres ligands situés sur l'ADN et contenant des phosphates comme, par exemple, des histones phosphorylés (Lukiw, 1992).

En effet, la très forte affinité de l'aluminium pour les groupements phosphates et la forte densité de ces groupements au niveau des acides nucléiques font que l'information génétique est particulièrement sensible aux effets génotoxiques de l'aluminium (Crapper *et al.*, 1980). L'aluminium augmenterait la fixation des histones linker H₁ et H^o₁ sur l'ADN par la formation de ponts entre les groupements phosphates de l'ADN et les acides aminés chargés électronégativement de ces histones, aboutissant ainsi à une chromatine anormalement condensée. L'inhibition de la dissociation des histones de l'ADN par l'aluminium empêcherait le prélude nécessaire à la transcription des gènes.

D'autres études ont confirmé que l'aluminium pouvait être à l'origine de malformations génétiques en montrant que des concentrations d'aluminium, de l'ordre de 10⁻⁹ Molaire (M), étaient capables de dénouer irréversiblement les portions d'ADN impliquées dans les fonctions génétiques (Wedrychowski *et al.*, 1986).

De plus, la fixation de l'aluminium sur l'ADN modifierait la répartition des charges le long de la double hélice d'ADN. Il serait donc susceptible de diminuer l'affinité de fixation des protéines nucléaires sur leurs sites spécifiques au niveau de l'ADN et perturberait ainsi la transcription de l'ADN.

Cette théorie est d'autant plus plausible qu'il a été démontré *in vitro*, que l'aluminium était effectivement capable de bloquer spécifiquement les sites d'initiation de la transcription

de l'ADN neuronal et qu'il affectait l'expression du gène de l'actine qui est la protéine majeure du cytosquelette cellulaire (Crapper *et al.*, 1988).

Au cours de la maladie d'Alzheimer, des altérations de la transcription de certaines séquences d'ADN ont été mises en évidence. Il a en effet été démontré qu'au cours de cette maladie, l'expression du gène neuronal HNF-LI, codant pour la chaîne légère des neurofilaments humains spécifiques des neurones, était très diminuée avec comme conséquence une très forte diminution de cette chaîne neurofilamenteuse dans le cortex temporal des malades (Clark *et al.*, 1989). Ces différents travaux ont donc mis en évidence qu'en fonction de sa concentration, l'aluminium entraînait des effets différents sur l'ADN mais qu'ils se traduisaient toutes par une altération des fonctions biologiques de l'ADN.

2-4-Action au niveau des plaques séniles :

L'aluminium passerait du citrate (0,1 mmol.L dans le plasma) à la transferrine, à partir de laquelle, à pH neutre il traverserait les membranes. Il se fixerait sur des sites intracellulaires ou formerait avec des groupements phosphates ou avec l'acide silicilique, des dépôts insolubles comme par exemple des dépôts d'aluminosilicates (Birchall, 1991).

2-5-Action au niveau de l'os

Il a été montré que des taux d'aluminium inférieurs à une nanomole déplaçaient le calcium de ses ligands phosphates et pouvait agir notamment au niveau des cristaux d'hydroxyapatites, qui sont les principaux constituants des os et des dents. Ce qui veut dire qu'à très faible concentration l'aluminium peut altérer et diminuer la minéralisation osseuse (Dunstan *et al.*, 1985 ; Savory *et al.*, 1986 ; Mahieu *et al.*, 2004).

3-Signes cliniques et facteurs influençants :

Les risques neurologiques (encéphalopathie, perturbations des fonctions psychomotrices, perturbations psychiques, de la parole et des crises convulsives) et osseux (ostéomalacie, ostéoporose, via ou non une atteinte des glandes parathyroïdes) existent dans les situations permettant une forte accumulation d'aluminium dans l'organisme,

3-1-Toxicité neurologique :

Il est clairement établi, à l'heure actuelle, que l'aluminium est avant tout un métal fortement neurotoxique, capable de s'accumuler dans les cellules cérébrales. L'aluminium pourrait être impliqué dans la physiopathologie de différentes maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de parkinson, la démence et d'autres troubles neurologiques. Il a été montré qu'au cours de ces maladies les concentrations cérébrales d'aluminium étaient anormalement élevées mais pour lesquelles aucune preuve formelle n'a encore été clairement établie (L'écuyer, 2002).

3-1-1-Maladie d'Alzheimer

Cette maladie fut décrite en 1906 par le chercheur allemand aloi Alzheimer (Alzheimer, 1906). La maladie d'Alzheimer, est l'une des plus fréquentes démences dégénératives primaires dans le monde développé et une cause prépondérante de décès. Elle touche aujourd'hui 15 à 25 millions de personnes dans le monde. Elle menace 5 % des plus de 65 ans et 25 % des plus de 80 ans. Les experts estiment à plus de 225000 le nombre de nouveaux cas par an. Mais la maladie d'Alzheimer ne touche pas que les pays riches.

Les premiers signes décelables de la maladie d'Alzheimer sont généralement les troubles de la mémoire, une tendance à la désorientation, la confusion mentale et la dépression. Ces symptômes marquent le début d'une détérioration progressive des facultés intellectuelles. La maladie d'Alzheimer se caractérise par des changements pathologiques dans les tissus cérébraux et, bien souvent, par une accumulation d'aluminium. Il peut y avoir de nombreuses formes de maladie d'Alzheimer. Au moins dix laboratoires de quatre continents ont rapporté les niveaux d'aluminium élevés dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, notamment au niveau de l'hippocampe et du néocortex (Exley, 2005). des investigations plus poussées ont permis de préciser que ce métal s'accumulait plus particulièrement au niveau des neurofibrilles constituant les dégénérescences neurofibrillaires (Perl *et al.*, 1990) et également au sein des plaques séniles (Edwardson *et al.*, 1990). Senitz, (1990) montrait, quant à lui, que non seulement l'aluminium s'accumulait dans les neurones, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires par ailleurs, la présence de l'aluminium dans le cerveau pourrait renforcer des événements oxydants et inflammatoires, menant aux dommages tissulaires (Campbell, 2002).

3-1-2-Maladie de Parkinson et maladie de Guam

Découverte en 1817 par un médecin britannique qui lui donna son nom, la maladie de parkinson est une maladie neuro-dégénérative atteignant généralement l'homme après 50 ans. Comme beaucoup d'autres troubles neurologiques, la maladie de parkinson est chronique, évolutive et pour le moment incurable. elle est d'étiologie inconnue. Classiquement, on décrit trois étapes évolutives de la maladie de parkinson (Faure, 2001 ; Morin, 2003): cliniquement, les symptômes qui apparaissent chez les malades sont des tremblements des membres au repos, une rigidité musculaire, une akinésie ou une bradykinésie. Parfois des atteintes intellectuelles telles que la détérioration de la mémoire, les troubles de l'élocution, de difficulté à adapter son comportement au changement de situation sont retrouvées un stade plus avancé, la maladie peut s'accompagner de confusion mentale ou de démence. Dans 30 % des cas, le malade peut présenter une dépression. D'autres symptômes peuvent s'ajouter : amaigrissement, constipation, hypersalivation, troubles du sommeil, de la parole et de l'écriture. il a été suggéré que l'aluminium est impliqué dans l'étiologie de maladie de parkinson (MP) que l'on observe avec une très grande fréquence chez les populations chamorros de Guam, est caractérisée par la perte de la fonction motoneurone et par la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le cerveau comme dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), également très fréquente dans l'île de Guam (Garruto *et al.*, ;). Le sol et l'eau potable de Guam sont très pauvres en calcium et en magnésium, mais très riches en aluminium, en fer et en silicium. Hors, les carences sévères en calcium et magnésium pourraient faciliter l'absorption de métaux toxiques comme l'aluminium (Konagaya *et al.*, 2003 ; Oyanagi *et al.*, 2006). L'analyse des métaux dans les cerveaux d'indigènes de l'île de Guam atteints et indemnes de neuropathologie a montré que les dépôts de calcium et d'aluminium étaient plus importants chez les patients alors qu'aucune différence significative n'était notée dans la teneur en magnésium, silicium, manganèse et fer. Les dépôts de ces deux éléments se produisent dans les neurones de l'hippocampe où existe l'enchevêtrement de neurofilaments. Ces modifications sont semblables à celles trouvés dans l'encéphalopathie aluminique mais différentes de celles de la maladie d'Alzheimer. Enfin, une baisse spectaculaire de la fréquence de la SLA et de la MP après un changement des habitudes alimentaires et de l'approvisionnement local en eau potable a été observée (Plato *et al.*, 2003).

3-1-3-Encéphalopathie aluminique de l'hémodialysé

Les neurones ne sont pas dans une situation leur permettant d'éliminer les déchets et en plus, ils ne se renouvellent pas, ou très peu, lorsqu'ils sont détruits. L'aluminium peut donc provoquer, en cas d'accumulation, leur destruction progressive et irréversible créant ainsi chez l'homme des encéphalopathies mortelles en un à deux ans. Le rôle de l'aluminium dans cette pathologie a été décrit pour la première fois, en 1976, par Alfrey qu'il a établi le lien entre l'encéphalopathie des dialysés et l'aluminium contenu dans le liquide de dialyse (Alfrey, 1976). L'apparition d'encéphalopathies fulgurantes et fatales chez des insuffisants rénaux chroniques a été également corrélée à la prise simultanée par ces malades d'hydroxyde d'aluminium et d'acide citrique (Martin, 1990). Cette pathologie fut pendant longtemps, la principale cause de décès des insuffisants rénaux chroniques traités dans des centres où le liquide de dialyse contenait des taux élevés d'aluminium. Depuis cette épidémie d'encéphalopathie qui a frappé les insuffisants rénaux dans les années 1970, on sait qu'à fortes doses l'aluminium est neurotoxique pour l'homme.

3-1-4-Autres cas d'imprégnation aluminique cérébrale

En dehors de la démence des dialysés, la responsabilité de l'aluminium a été également impliquée dans la genèse de certaines encéphalopathies apparaissant dans d'autres circonstances. Chez des enfants en bas âge sous nutrition parentérale à long terme, l'immaturation de la barrière hémato-méningée ou sa perméabilité accrue due à la maladie aiguë facilite l'entrée d'aluminium dans le cerveau (Klein, 2003).

3-2-Toxicité osseuse :

L'os est un des accumulateurs principaux de l'aluminium dans le corps et par conséquent plusieurs maladies de l'os peuvent être reliées à des concentrations accrues d'aluminium plasmatiques. Les plus communes sont l'ostéodystrophie rénale, la maladie aplastique de l'os et la maladie osseuse liée à la nutrition parentérale totale (Walker *et al.*, 1982).

3-2-1-Ostéodystrophie rénale :

Le lien entre l'aluminium et les pathologies osseuses a été mis en évidence pour la première fois à partir d'études épidémiologiques européennes réalisées sur des insuffisants rénaux vivant dans des régions où l'eau, utilisé pour la préparation des liquides de dialyses, contenait des taux très élevés en aluminium (parkinson *et al.*, 1979). Un certain nombre d'études épidémiologiques européennes ont montré que dans des secteurs géographiques où des patients présentant la démence du dialysé, l'incidence des ostéomalacies était également plus élevée (boyce *et al.*, 1988). La toxicité de l'aluminium au niveau osseux se traduit par une ostéomalacie d'évolution insidieuse et progressive qui correspond à une déminéralisation squelettique généralisée provoquée par une diminution de la fixation phospho-calcique au niveau de la trame protéique de l'os (nebeker *et al.*, 1984). Des études histomorphométriques, réalisées sur des fragments de biopsies osseuses, ont révélé une réduction de la vitesse de calcification et une augmentation de l'épaisseur des travées ostéoides. L'aluminium agirait par un mécanisme direct en se liant aux groupements phosphates (gupta, 2005).

Des dosages chimiques, réalisés sur des biopsies osseuses de patients atteints de pathologie osseuse, ont montré une nette augmentation de la concentration en aluminium et une forte diminution de la teneur en calcium. Les études microscopiques ont permis de voir que l'aluminium était concentré au niveau des fronts de calcification. au niveau de ces zones de calcification, l'aluminium se dépose sous forme de cristaux submicroscopiques distincts des cristaux osseux normaux et élémentaires d'hydroxyapatite. La présence de phosphatases, au niveau des fronts de calcification, est sans doute responsable, à cet endroit, de la précipitation locale d'aluminium sous forme de phosphates insolubles. L'aluminium est capable, même à très faible concentration, de déplacer le calcium de ses ligands phosphates. Il existe donc une compétition entre la formation des cristaux normaux d'hydroxyapatite et la formation de cristaux de phosphates d'aluminium qui précipitent. La fonction des ostéoblastes est perturbée. les anomalies de structure de la matière osseuse n'apparaissent pas uniquement dans le cas où l'aluminium sanguin est très élevé mais peuvent également survenir lorsque cet élément est présent dans le milieu à l'état de trace (cannata-andia *et al.*,2002).

3-3-Toxicité hématopoïétique (anémie) :

L'intoxication par l'aluminium peut également être responsable de l'atteinte du système hématopoïétique.

3-3-1-Insuffisant rénal

Il a en effet été mis en évidence que, chez l'insuffisant rénal correctement supplémenté en fer et dont les taux de ferritine étaient normaux, l'aluminium provoquait une anémie hypochrome microcytaire (short *et al.*, 1980). Cette anémie, qui se développe sur un mode chronique, est en générale bien supportée mais peut s'aggraver si les apports excessifs d'aluminium persistent. Elle résiste à une supplémentation en fer et à un traitement par l'érythropoïétine et ne peut être corrigée que par la réduction des apports en aluminium ou par la chélation de ce métal par la desferroxamine (casati, 1990). Ce type d'anémie provoquée par l'aluminium a également été démontré chez le rat et chez le lapin (kaiser, 1984).

3-3-2-Imprégnation aluminique de l'enfant :

Plusieurs études contrôlées ont démontré que le remplacement d'ustensiles de cuisine en aluminium par des ustensiles en fer pouvait réduire l'anémie, estimée par des marqueurs biologiques, chez des enfants de pays du tiers monde tels que Brésil et l'Éthiopie. Ces résultats s'expliquent par les apports supplémentaires de fer engendrés par la cuisson des aliments dans ce métal. Même si ces études ne montrent pas que l'aluminium peut induire ou amplifier la carence martiale, elles suggèrent que dans des pays fortement affectés par les carences profondes en minéraux interférents avec l'aluminium, il convient d'être prudent dans l'utilisation domestique de ce dernier.

3-4-Autres organes cibles

3-4-1-Foie :

Les mêmes types de dépôts insolubles constitués d'aluminium et de phosphore ont également été décrits au niveau du foie, qui représente l'un des organes qui concentre le plus fortement l'aluminium lorsque celui-ci pénètre dans l'organisme sous forme soluble. Dans le foie, en cas d'intoxication aluminique, la concentration intralysosomale en aluminium est particulièrement importante et pourtant, paradoxalement, cette accumulation n'affecte que très rarement les fonctions du foie et s'observe, dans la majorité des cas, sans qu'une quelconque

pathologie hépatique associée n'apparaisse (galle *et al.*, 1982). Ceci peut être expliqué par le fait que les cellules hépatiques sont capables d'une part de se diviser et de se régénérer lorsqu'elles sont détruites et, d'autre part, d'éliminer par voie biliaire les éléments qu'elles ont concentrés. Ces cellules sont donc capables de bien tolérer les surcharges en aluminium. Pourtant, dans certains cas, il peut arriver que les dépôts intracellulaires soient tellement importants, que les cellules sont, quand même, complètement détruites (galle *et al.*, 1982).

3-4-2-Rein :

L'aluminium peut également provoquer des troubles rénaux (l'écuyer, 2002 ; zatta, 1991 ; savazzi, 1991). Les cellules rénales, captent l'aluminium, le concentrent et il se forme localement un précipité. En pathologie humaine, des dépôts ont été observés dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique.

3-4-3-Cœur :

Les cellules myocardiques peuvent accumuler l'aluminium au sein de leurs lysosomes, mais elles ne sont pas capables d'éliminer les déchets et cette accumulation progressive peut aboutir à la formation de dépôts volumineux intracytoplasmiques contenant de l'aluminium et du phosphore en forte concentration. En pathologie humaine, de tels dépôts ont été observés dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique et de l'hémodialysé mais également chez un patient décédé d'une cardiomyopathie après quinze ans d'exposition à l'aluminium (sorensen *et al.* 1974). Des expérimentations réalisées sur le muscle atrial de grenouille, ont montré que l'aluminium altérait la force de contraction du cœur et les courants ioniques membranaires, probablement en perturbant le relargage du calcium à partir de ses réserves intracytoplasmique (meiri, 1991). L'injection intraveineuse d'aluminium à des lapins a également permis de montrer que ce métal s'accumulait dans le myocarde de ces animaux et entraînait une profonde cardiomyopathie se traduisant sur le plan clinique par des arythmies et une mort brutale et sur le plan anatomopathologique par de nombreuses plages d'hyperplasies interstitielles, des nécroses des cellules musculaires et des myocardites (Bombi *et al.*, 1990).

Le cœur apparaît donc comme un organe cible pour l'accumulation de l'aluminium qui est capable d'entraîner des perturbations profondes au niveau des propriétés électriques et mécaniques de cet organe.

Chapitre 3 : Méthodes de dosage de l'aluminium

Le dosage de l'aluminium peut être réalisé en plusieurs étapes et par plusieurs méthodes. Il est très important de vérifier les aspects préanalytiques et également les aspects analytiques et de prendre des précautions rigoureuses pendant la détermination de cet élément quelles que soient les techniques utilisées et les matrices étudiées. Son dosage reste notamment délicat en raison de l'ubiquité de cet élément et des risques de contamination qui en résultent.

1- Problèmes posés :

Des erreurs peuvent être dues à des pertes ou des contaminations lors de l'échantillonnage, de la conservation, du prétraitement de l'échantillon et de l'analyse, à des interférences spécifiques ou non, physiques ou chimiques, à des erreurs d'étalonnage.

1-1- Aspects préanalytiques et environnementaux :

Le dosage de l'aluminium est difficile à réaliser d'une part à cause de l'ubiquité de cet élément dans l'environnement (présence dans l'air ambiant), et des risques de contamination qui en résultent et d'autre part parce qu'il est présent dans l'organisme en très faible quantité. Pour ces raisons, la contamination représente un problème sérieux dans la détermination de l'élément (Pinta II, 1980). Deux aspects doivent être considérés (Slavin, 1984) :

1-La contamination de l'échantillon en dehors du laboratoire d'analyse : Habituellement, ce problème est lié au prélèvement, (flacons, cuillère de pesée, tubes et flacons en plastique et en verre, béchers, parafilm, film, sachets de conservation de l'échantillon, barquettes de conservation de l'échantillon, les spatules, bouchons,.....). Il est donc recommandé de vérifier l'absence de contamination du matériel avant utilisation.

2-La contamination de l'échantillon à l'intérieur du laboratoire d'analyse :

Une série de facteurs peut être responsable :

- consommable utilisé lors de la manipulation de l'échantillon
- verrerie ou vaisselle de laboratoire, qui doit être décontaminé à l'aide de solution acide après nettoyage
- eau distillée utilisée pour la dilution des échantillons et la préparation des réactifs
- réactifs chimiques

- propreté du laboratoire : la poussière, la fumée, les filtres. L'empoussièrement doit être limité (filtration de l'air) et vérifié régulièrement.

L'absence d'aluminium de la totalité du consommable, de la vaisselle et des réactifs doit être vérifiée avant utilisation.

1-1-1- Prélèvement :

En ce qui concerne les prélèvements, ils sont réalisés, d'une manière générale, dans du plastique. Il a en effet été mis en évidence que le verre favorisait l'adsorption de l'aluminium. L'utilisation de la verrerie doit donc être réduite au maximum. D'autres facteurs sont responsables de problèmes de reproductibilité, comme la mauvaise qualité de l'échantillonnage (Costantini, 1991).

1-1-2- Traitement de l'échantillon :

Avant l'analyse, plusieurs procédures peuvent être employées pour la préparation de l'échantillon (Costantini, 1991).

1) Dilution directe de l'échantillon avec des diluants agissant en tant que modificateurs de matrice

2) Traitement thermique avec ou sans l'aide d'acides minéraux afin de détruire complètement la matrice organique. La digestion acide est la méthode la plus largement répandue pour la destruction de la matrice organique avant la détermination instrumentale. Cependant, la minéralisation par voie humide utilise de grandes quantités d'acides qui peuvent gêner la détermination de l'aluminium, en particulier si la méthode retenue est la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique.

Un procédé de minéralisation par voie sèche est parfois préférable, sous réserve que les contaminations environnementales soient maîtrisées. En effet, si les acides apportent parfois des contaminations, la minéralisation par voie humide est peu contaminante car s'opérant en enceinte fermée. A l'inverse, la minéralisation par voie sèche se fait classiquement dans des coupelles non fermées et dure plusieurs heures. Une alternative intéressante est la minéralisation par voie sèche en four à oxygène qui allie rapidité et enceinte fermée.

3) Extraction d'aluminium par les solvants organiques après un processus complexant.

La première technique est à privilégier chaque fois que cela est possible. La deuxième et la troisième méthode présentent de nombreux facteurs de contamination difficiles à contrôler.

En outre, le temps de préparation est beaucoup plus long. Cependant, pour les échantillons solides, tels que les aliments, ce type de la préparation, notamment la seconde est nécessaire (Alberti, 2003). La mesure de la concentration en aluminium dans ces matrices complexes, nécessite des traitements d'échantillons compliqués du fait des interférences et de la représentativité de la prise d'essai utilisé pour la mesure.

1.1.3. Locaux :

L'empoussièrement et la température des locaux doivent être régulièrement contrôlés. L'aluminium étant un métal ubiquitaire, il est recommandé de travailler sous une hotte à flux laminaire, voire en salle blanche (Chappuis *et al.*, 1994). Le choix des matériaux et produits utilisés pour les revêtements (sols, murs, plafonds), le mobilier de laboratoire, et le nettoyage des locaux est également très important car les poussières atmosphériques sont riches en molécules comme Ca, Al, Fe, Zn, Mn, Mg, Pb, NH₄⁺ H⁺, SO₄⁺ et autres (Calop, 1975).

1.1.4. Personnel :

Les contaminations peuvent également être générées par le personnel (bijoux, cosmétiques, vêtements). Une attention toute particulière doit être portée dans le choix des gants (Friel *et al.*, 1996) qui sont un risque majeur de contaminations, de même que les blouses de laboratoires (Flesch *et al.*, 2001).

1.2. Aspects analytiques :

L'aluminium est un élément présent à l'état de trace dans un échantillon complexe et l'analyse est réalisée dans un environnement pouvant lui-même être contaminant. L'analyse doit donc être réalisée par des méthodes sensibles et spécifiques et il est nécessaire de prendre des précautions pour éviter le risque de contamination, comme lors de l'étape pré-analytique.

2-Méthodes de dosage :

2-1- Méthodes les plus courantes :

2-1-1-La Polarographie Impulsionnelle :

Cette méthode est basée sur l'électroactivité d'un complexe formé entre l'aluminium et un produit spécifique: le solochrome. La réaction électrochimique entre les deux composés entraîne la formation d'un pic caractéristique identifiable par polarographie. Cette technique présente l'avantage d'utiliser un matériel moins coûteux et moins sophistiqué que l'activation neutronique ou l'absorption atomique mais par contre elle est longue et délicate et le volume de l'échantillon doit être important (Costantini, 1991).

2-1-2-L'Activation Neutronique :

C'est une technique qui permet, après bombardement neutronique de l'échantillon, de quantifier un métal par comptage du radioisotope formé. Cependant cette technique nécessite de nombreuses manipulations pré et post irradiation ainsi qu'un matériel très coûteux et n'est réservée qu'à quelques laboratoires spécialisés agréés pour l'utilisation des radioéléments (Costantini, 1991).

2-1-3-La Microsonde à Impact Laser ou Laser Microprobe Mass Analysis (LAMMA) :

La microsonde à impact laser permet l'analyse semi-quantitative des ions minéraux. Un rayon laser provoque l'ionisation des molécules de l'échantillon étudié et préalablement lyophilisé. Les ions sont ensuite analysés par spectrométrie de masse (Costantini, 1991).

2-1-4-La Spectrométrie d'Emission Par Plasma à Couplage Inductif :

La spectroscopie d'émission par plasma à couplage inductif haute fréquence (SEPIHF) (Costantini, 1991) est une technique rapide, qui présente une excellente linéarité et une bonne reproductibilité mais qui a une sensibilité moins bonne que la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique, en particulier pour les spectromètres un peu anciens. L'échantillon à doser est introduit sous forme d'aérosol dans un flux d'argon porté à très haute température par un générateur haute fréquence. Les interférences spectrales sont pratiquement nulles. Cependant, la large émission intense du calcium produite par le plasma d'argon augmente le bruit de fond au niveau de la raie d'émission de l'aluminium et élève la

limite de détection de cet élément. Ces interférences peuvent être corrigées en utilisant une solution étalon de composition proche de la solution à doser et par l'adjonction à chaque échantillon de césium, qui permet de régulariser les signaux, et de gallium utilisé comme étalon interne (Costantini, 1991).

2-1-5-La Colorimétrie :

Des déterminations spectrophotométriques de l'aluminium sont basées sur la mesure de l'absorption de complexes moléculaires de l'aluminium absorbant dans la région d'UV/visible du spectre. Ces méthodes sont sujettes à de nombreuses d'interférences par d'autres ions et par les matériaux organiques. Cependant ces méthodes sont encore employées pour déterminer des niveaux d'aluminium dans l'eau. La préparation de l'échantillon pour isoler l'aluminium de la matrice de l'échantillon est souvent longue. Le pH a par ailleurs une grande importance dans la formation et l'extraction du complexe (Charlot, 1961).

2-1-6-La Spectrofluorimétrie :

Cette technique utilise les propriétés d'absorption de la lumière par certaines molécules et réémission à une longueur d'onde différente. La molécule est soumise à un apport d'énergie et passe à un niveau d'énergie dit « excité ».

La molécule revient vers un état de vibration inférieur en perdant de l'énergie sous forme de chaleur puis à l'état fondamental en émettant un rayonnement de fluorescence dont l'énergie est mesurée (De Armas, 2002). Un procédé d'injection en flux continu avec détection spectrofluorimétrique a été proposé pour la détermination de l'aluminium dans les eaux potables. La méthodologie d'écoulement est basée sur l'injection simultanée ou séquentielle de l'échantillon et de réactifs. La technique a été appliquée avec succès à la détermination de l'aluminium dans l'eau potable ayant des niveaux bas de minéralisation (De Armas, 2002).

2-1-7-La Fluorescence X :

En fluorescence X, l'échantillon, présent en très faible quantité, est bombardé par un rayonnement X de haute énergie. L'interaction entre le rayonnement X et les atomes de l'échantillon fait passer ceux-ci dans un état excité instable. Le retour à l'état fondamental stable entraîne l'émission d'une fluorescence X caractéristique de l'élément. Ces rayons X sont comptés par un détecteur. Cette méthode très spécifique constitue une analyse qualitative

et quantitative. Elles peuvent localiser très précisément l'emplacement des dépôts d'aluminium dans une cellule ou un tissu. Cependant, elle reste peu utilisée car elle nécessite un équipement lourd.

2-1-8-La Spectrométrie d'absorption atomique en flamme :

La sensibilité (de l'ordre de ppm) de cette technique et la température des flammes sont insuffisantes pour la détermination de l'aluminium (Costantini, 1991).

2-2-Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique :

La première publication traitant du four de graphite a été publiée par L'vov en 1959 (L'vov, 1984 ; Evans, 1997). Depuis, la spectrométrie par absorption atomique en four graphite s'est avérée être une des techniques analytiques les plus sensibles pour la détermination d'un grand nombre d'éléments métalliques. Si l'utilisation de l'outil analytique est relativement aisée, la standardisation des techniques ainsi que leur transférabilité est difficile, et les interférences nombreuses (Slavin, 1984). La sensibilité élevée permet d'utiliser très peu d'échantillons (Costantini, 1991).

2-2-1- Principe :

La spectrométrie d'absorption atomique est une méthode d'analyse quantitative d'éléments (métaux et non-métaux) à l'état de traces ($< \text{ppm}$) basée sur la mesure de l'absorption d'un rayonnement de longueur d'onde déterminée (raie de résonance), par les atomes à l'état fondamental. L'intensité de la lumière initiale est diminuée d'une quantité proportionnelle à la concentration des atomes présents dans l'échantillon (Costantini, 1991).

2-2-2- Appareillage :

Un faible volume d'échantillon est introduit dans un tube graphite chauffé par effet Joule grâce à des électrodes ou contacts. Le four est balayé par un gaz inerte (en général argon) et est monté sur le trajet du faisceau lumineux produit par une source qui est en général une lampe à cathode creuse dont laquelle la cathode est en aluminium (Costantini, 1991). Avec l'appareillage mis au point par l'Vov, l'échantillon, déposé sur une électrode, était préchauffé en utilisant un arc puissant.

Le tube graphite était de 30-50 millimètres de longueur, avec un diamètre interne de 2,5-5,0 millimètres et un diamètre externe de 6,0 millimètres. Les tubes étaient recouverts de tungstène ou de tantale pour retarder la diffusion de vapeur dans les pores du carbone. Le tube ne servait pas directement à l'atomisation mais simplement comme cellule empêchant la perte d'atomes. L'électrode sur laquelle était déposée l'échantillon était responsable de l'atomisation. L'atomiseur de l'Vov permettait l'obtention d'une excellente sensibilité mais était trop encombrant (Evans, 1997). En 1967, Massmann décrit un four graphite sans électrode auxiliaire.

L'échantillon était introduit à la pipette directement dans un cylindre en carbone de 55 millimètres de long, et de diamètre interne de 6,5 millimètres, par l'intermédiaire d'un petit orifice de 2 millimètres de diamètre. La température du four pouvait atteindre 2600 °C en quelques secondes. Les volumes d'échantillon déposés allaient de 5 à 200 µl (Evans, 1997). Les atomiseurs commerciaux actuels sont basés sur une conception plus simple et miniaturisée. Les tubes, de type Massman ont en général 20-30 millimètres de long et 5-10 millimètres de diamètre. Le tube graphite est tenu en place par deux électrodes, axialement en conformité avec la source lumineuse.

Le four est chauffé par une basse tension (habituellement 10 V) et un haut courant (jusqu'à 500 A). Pour une précision optimale la tension doit être très stable. Un temps de montée rapide à haute température est également nécessaire. Actuellement, les températures maximales obtenues vont jusqu'à 3000°C, et une température de 2500°C est atteinte en moins de 1 sec (Evans, 1997). Le balayage gazeux de l'intérieur du four permet d'éliminer les déchets générés lors du programme thermique. Le balayage gazeux de l'extérieur du four protège le carbone de son auto-combustion à haute température en présence d'air (Evans, 1997). L'atomiseur entier est refroidi en général par un circuit d'eau pour améliorer la précision et pour augmenter la vitesse de l'analyse. Les échantillons liquides sont placés dans le four, par l'intermédiaire du trou d'injection au centre, en général à l'aide d'un échantillonneur automatique. Certains fabricants proposent des tubes spéciaux permettant l'introduction d'échantillons pâteux ou solides. L'étape d'introduction de l'échantillon est habituellement la source principale d'imprécision et peut également être une source de contamination (Evans, 1997). Le dépôt incorrect d'échantillon dans le four, et la position incorrecte du bout de l'échantillonneur automatique, sont aussi des facteurs responsables de problèmes pendant la distribution de l'échantillon (Costantini, 1991).

Le système de détection doit permettre la mesure d'un événement passager très rapide. La correction simultanée automatique de fond est essentielle, car les problèmes non spécifiques d'absorption sont importants. Grâce à la coïncidence des maxima des profils d'absorption et des raies d'émission et à leur finesse, nous savons que cette technique d'absorption atomique est très sélective. Elle n'est, en théorie, pas sujette à des interférences spectrales, mais l'intensité d'une raie, même monochromatique, peut être affaiblie par diffusion des particules ou être absorbée par des composés moléculaires présents avec les atomes. Si ce phénomène n'est pas corrigé, on fera une erreur (par excès) sur l'estimation des concentrations des atomes. Ces phénomènes de diffusion et d'absorption de fond sont particulièrement importants dans la technique du four graphite et il est impératif de les corriger sinon les erreurs sur les concentrations seront considérables. Il existe actuellement trois techniques utilisées pour cette correction :

- la correction avec source D2 (lampe au deutérium)
- la correction Smith-Heiftje
- la correction par effet Zeeman

Les deux dernières étant généralement les plus efficaces. Elles sont basées sur le fait que la diffusion ou l'absorption de fond est non "structurée" et à peu près constante dans toute la bande passante du monochromateur, qui est très grande devant le profil d'absorption des atomes. Pour des atomes présents à la concentration, l'absorbance mesurée sera la somme de l'absorbance due aux atomes et de l'absorbance due à la diffusion ou à l'absorption de fond, ce qui provoque une erreur par excès.

3-Discussion:

Compte tenu du manque des moyens nécessaires aux travaux analytiques, (manque des réactifs) notre étude a portée sur les données toxicologiques de l'aluminium et ses utilisations en contact des aliments au niveau international et notamment, la situation en Algérie.

Situation en Algérie et recommandations :

L'Algérie, tablant sur une énergie bon marché, prévoit la production à terme de 2,2 millions de tonnes d'aluminium par an, destinées essentiellement à l'exportation, pour diversifier son économie dépendante des hydrocarbures.

L'Algérie veut ainsi tirer profit de la hausse de la demande mondiale d'aluminium, laquelle augmente chaque année de 4%, soit 1,3 million de tonnes, l'Algérie est bien positionné dans ce domaine, la consommation d'aluminium en Europe est en constante augmentation l'Algérie peut devenir un fournisseur de choix pour le marché européen à travers son développement dans la fabrication de l'aluminium. La transformation d'aluminium est destinée essentiellement à la construction comme les murs rideaux et les fenêtres en aluminium, les ustensiles et les batteries de cuisine et les emballages alimentaires. Des recommandations concernant l'utilisation des ustensiles de cuisine en aluminium ont été identifiées :

- Diminuer l'utilisation du sel de citrate autant que possible ou l'utiliser en petites quantités.
- Ne pas utiliser l'acide oxalique en grandes quantités dans l'industrie agroalimentaire que ce soit pour des produits à consommer à température ambiante ou précuisinés.
- Pour les aliments tels que les épinards, éliminer l'eau résiduelle de cuisson car l'aluminium se trouve en grandes quantités dans cette eau alors qu'il est peu présent dans les feuilles.
- Laisser un film d'aliment sur les parois et sur le fond du contenant car l'aluminium diffus mal dans un aliment solide à partir des parois.
- Diminuer autant que possible l'utilisation de canette en aluminium pour la conservation des boissons acides, et ne pas en consommer en grandes quantités.
- Réduire les temps de cuisson car nous avons vu que la durée entraînait une augmentation importante d'aluminium lors des essais avec du jus de citron.
- Faire bouillir de l'eau pendant une durée d'une heure environ avant la première utilisation d'un récipient en aluminium.

Résumé

L'aluminium est le troisième élément constitutif de l'écorce terrestre et l'élément métallique le plus abondant. Présent dans tous les milieux environnementaux sous forme de sels et d'oxydes, ses propriétés physico-chimiques en font également un métal très utilisé pour des applications diverses : bâtiment, transports, emballage, agroalimentaire, ustensiles de cuisine, pharmacie, chirurgie, cosmétologie, traitement des eaux d'alimentation. Le dosage de l'aluminium est délicat et même si sa toxicité est influencée par la spéciation, seul l'aluminium total est habituellement dosé dans les matrices environnementales et biologiques. Quelle que soit la voie d'exposition, l'absorption de l'aluminium est faible (inférieure à 1 % pour les voies orale et cutanée, jusqu'à 3 % pour la voie respiratoire). L'exposition humaine est essentiellement alimentaire. Les populations les plus exposées restent actuellement les patients dialysés, les consommateurs d'antiacides au long cours, et les professionnels de l'aluminium. Les effets toxiques de l'aluminium, révélés lors de fortes expositions chroniques, sont essentiellement neurologiques (encéphalopathie, perturbations des fonctions psychomotrices), osseux (ostéomalacie) et hématologiques (anémie microcytaire). L'aluminium est responsable également de réactions immunologiques et allergiques. D'autres effets suspectés n'ont pas été confirmés, il s'agit en particulier de la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés aluminium; ustensiles de cuisine, emballage, eau de consommation humaine; dosage, antiacides gastriques; dialyse; encéphalopathie; démence; trouble neurologique; ostéomalacie; anémie microcytaire.

الملخص

الألمنيوم هو العنصر الثالث في القشرة الأرضية والعنصر الاعم الأكثر وفرة. موجود في جميع الأوساط البيئية على شكل أملاح وأكاسيد، خصائصه الفيزيائية والكيميائية جعلته المعدن الذي يستخدم على نطاق واسع لمختلفة التطبيقات بما في ذلك البناء، النقل، التعبئة، التغليف، المواد الغذائية، أدوات المطبخ، الطب، الجراحة، والتجميل، و تنقية المياه. يعتبر تحليل الألمنيوم صعب و حساس خاصة إذا كانت سميته متأثرة بأنواع جديدة، ومادة ما يقاس الألمنيوم في مجموع المصفوفات البيولوجية والبيئية. وأيضا كانت طريقة التعرض، فاستيعاب الألمنيوم يكون منخفضا (أقل من 1% عن طريق الفم و الجلد، و3% عن طريق الجهاز التنفسي). تعرض الإنسان للألمنيوم هو الطعام في المقام الأول. الفئة الأكثر عرضة للخطر في الوقت الراهن مرضى تحسّل الكلى، والمستهلكين من مضادات الحموضة على المدى الطويل، والمهنيين في مجال الألمنيوم. التأثيرات السامة للألمنيوم تظهر خلال التعرض المزمن و الطويل لهذا المعدن، و هي أساسا عصبية بشكل رئيسي (الاعتلال الدماغى، والاضطرابات من الوظائف الحركية) وعظمية (لين العظام) ودموية (فقر الدم الصغير الكريات). كما تعتبرالألومنيوم أيضا مسؤولة عن الحساسية والمناعة. توجد آثار أخرى مشتبه فيها لم يتم تأكيدها بعد مثل مرض الزهايمر.

الكلمات المفتاح- الألمنيوم، التغليف، أدوات المطبخ، تنقية المياه، تحليل، تحسّل الكلى، مضادات الحموضة، عصبية، الاعتلال الدماغى، والاضطرابات من الوظائف الحركية، لين العظام، فقر الدم الصغير الكريات.

Abstract

Aluminum is the most abundant metallic element, and the third constituent of the earth's crust. Aluminium occurs ubiquitously in the environment, in salts and oxides forms. Because of its physical and chemical properties, aluminium metal and compounds have a wide variety of uses: building, transportation, food packaging, beverage cans, cooking utensils, food additives, medicines, surgery materials, cosmetics, water purification.

Aluminium determination remains uneasy, and although toxicity assessment partly depends on speciation, only total aluminum is usually analysed in environmental and biological samples. Whatever the way of exposure, absorption of aluminium is weak (under 1 per cent for gastrointestinal and dermal absorption and up to 3 per cent for inhalation). Human exposure is mainly dietary. Most exposed populations remain patients on dialysis, long-term antacid consumers and workers in the aluminium industry. Toxic effects of aluminium chronic exposure are mainly neurological effects (encephalopathy, cognitive and motor disorders), bone disease (vitamin D resistant osteomalacia), and blood effects (microcytic anemia). Aluminium also causes immune and allergic reactions. Other suspected effects are not confirmed, in particular Alzheimer's disease.

Keywords: aluminium, drinking-water, antacid, dialysis, encephalopathy, dementia, neurologic effect, bone diseases, food packaging, cooking utensils.

Bibliographie:

- 1- **Aikoh H, Nakamura K, Yamato M and Shibahara T.** Studies on the amount of aluminum and calcium in urine following aluminum administration with and without amino acids. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 2005; 37 : 65-70.
- 2- **Alberti G, Biesuz R, Profumo A and Pesavento M.** Determination of the total concentration and speciation of Al(III) in tea infusions. *J Inorg Biochem.* 2003; 97 : 79- 88.
- 3- **Alfrey AC.** Aluminium intoxication recognition and treatment. In : Nicolini M, Zatta PF, Corain B, Eds. *Aluminium in chemistry, Biology, and Medicine.* Cortina international, Verona (Raven Press, New York), 1991: 73-84.
- 4- **Aluminium et alliages (AA),** Fiche Générale Relative à la Réglementation Matériaux au Contact des Denrées Alimentaires, décret n°92-631 du 8/07/1992.
- 5- **Alzheimer A.** Über einen eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Zentralblatt, Leipzig.* 1906; 25: 1134.
- 6- **Anane R, Bonini M, Grafeille JM and Creppy EE.** Bioaccumulation of water soluble 187 aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. *Arch Toxicol.* 1995; 69 : 568-571.
- 7- **Andrey D, Beuggert H, Haldimann M, Imhof D, Khim-Heang S, Matter L, Paul J, Rieder K, Wenk P and Wichser A.** Eléments-traces; Manuel Suisse des denrées alimentaires, (Traduction française en 2002 par l'OFSP) de l'édition 2000 en langue allemande MSDA. 79 pp.
- 8- **Aremu DA and Meshitsuka S.** Accumulation of aluminum by primary cultured astrocytes from aluminum amino acid complex and its apoptotic effect. *Brain Res.* 2005; 1031 : 284-296.
- 9- **Aremu DA and Meshitsuka S.** Some aspects of astroglial functions and aluminum implications for neurodegeneration. *Brain Res Rev.* 2006; 52 : 193-200.
- 10- **Biego GH, Joyeux M, Hartemann P and Debry G.** Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France. *Sci Total Environ.* 1998; 217 : 27-36
- 11- **Bombi GG, Corain-B, Favarato-M, Giordano-R, Nicolini-M, Perazzolo-M, Tapparo A and Zatta P.** Experimental aluminum pathology in rabbits: effects of hydrophilic and lipophilic compounds. *Environmental Health Perspectives.* 1990; 89 : 217-223.
- 12- **Boudey M, Bureau F, Place C, Neuville D, Drosdowsky M, Arhan P and Bougle D.** Effect of small variations of aluminum intake on calcium metabolism in young rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24 : 124-127.
- 13- **Boyce BF, Doherty VR and Mortimer G.** Hyperplastic parathyroiditis-a new autoimmune disease? *J Clin Pathol.* 1982; 35 : 812-814.
- 14- **Boyce BF, Mocan MZ, Byars J and Junor BJR.** Treatment and histological healing of aluminium-related osteomalacia. *Contr Nephrol.* 1988; 64 : 151- 159.
- 15- **Buclez B.** L'aluminium au contact des aliments et la santé. *Ann Fals Exp Chim.* 1997; 90 : 207-216.
- 16- **Burnet FM.** Neurobiology of the trace elements. In *Neurotoxicology and neuropharmacology*, ed. Ivor Dreosti and Smith RM. New Jersey, Humana press Clifton, 1983; 2 : 258-265.
- 17- **Calop J.** Les éléments trace dans les poussières atmosphériques recueillies en milieu urbain. Thèse de pharmacie, Grenoble, 1975.

- 18- **Campbell A.** The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 2 : 17-20.
- 19- **Cannata JB, Fernandez-soto I, Fernandez-Menendez MJ, Fernandez-Martin JL, McGregor SJ, Brock JH and Halls D.** Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminium. *Kidney Int*. 1991; 39 : 799-803.
- 20- **Cannata-Andia JB and Fernandez-Martin JL.** The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 : 9-12.
- 21- **Casati S, Castelnovo C, Campise M and Ponticelli C.** Aluminium interference in the treatment of haemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1990; 5 : 441-443.
- 22- **Chappuis P, Pineau A, Guillard O, Arnaud J and Zawislak R.** Conseils pratiques concernant le recueil des liquides biologiques pour l'analyse des éléments-trace. *Ann Biol Clin*. 1994; 52 : 103-109.
- 23- **Charlot G.** Dosage des principaux éléments : Dosages Colorimétriques des éléments minéraux. Charlot G, ed., 2ème édition, Masson et CIE, Paris, 1961; 139-143.
- 24- **Costantini S and Giordano R.** Aluminium determination in complex matrixes In : Nicolini M, Zatta PF, Corain B, eds. *Aluminium in chemistry, Biology, and Medicine*. Cortina international, Verona (Raven Press, New York), 1991 : 22-29.
- 25- **Couzy F, Mareschi JP.** Implications nutritionnelles des interactions entre les éléments minéraux. *Cahier Nutr. Diet*. 1988 ; XXII (2) : 154-162.
- 26- **Crapper DR, Krishnan SS and Dalton AJ.** Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillar degeneration. *Science*. 1973; 180 : 511-513.
- 27- **Crapper DR, Quittkat S, Krishnan SS, Dalton AJ, De Boni U.** Intranuclear aluminium content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy and experimental aluminium encephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1980; 50 : 19-24.
- 28- **Crapper McLachlan DR, Lukiw WJ, Wong L, Bergeron C and Bech-Hansen NT.** Selective messenger RNA reduction in Alzheimer's disease. *Mol Brain Res*. 1988; 3 : 255-262.
- 29- **De Armas G, Miro M, Cladera A, Estela JM and Cerdà V.** Time-based multisyringe flow injection system for the spectrofluorimetric determination of aluminium. *Analytica Chimica Acta*. 2002; 455 : 149-157.
- 30- **Del Olmo A, Caramelo C and SanJose S.** Fluorescent complex of pyoverdin with aluminium. *J Inorg Biochem*. 2003; 97: 384-387.
- 31- **Deloncle R, Guillard O, Clanet F, Courtois P and Piriou A.** Aluminium transfer as glutamate complex through blood-brain barrier. *Biol Trace Elem Res*. 1990; 25 : 39-45.
- 32- **Deng Z, Coudray C, Gouzoux L, Mazur A, Rayssiguier Y and Pépin D.** Effects of acute and chronic co-ingestion of Al with citrate or polyphenolic acids on tissue, retention and distribution of Aluminium in Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2000; 76 : 245-256.
- 33- **Długaszek M, Fiejka MA, Graczyk A, Aleksandrowicz JC and Slowikowska M.** Effects of Various Aluminium Compounds Given Orally to Mice on Al Tissue Distribution and Tissue Concentrations of Essential Elements. *Pharma Toxicol*. 2000; 86 : 135-139.
- 34- **Drüeke TB.** Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 : 13-16.

- 35- **Duggan JM, Dickeson JE, Tynan PF, Houghton A and Flynn JE.** Aluminium beverage cans as a dietary source of aluminium. *Med J Aust.* 1992; 156 : 604-605.
- 36- **Dunstan CR, Hills E, Norman AW, Bishop JE, Mayer E, Wong SY, Johnson JR, George CR, Collett P and Kalowski S.** The pathogenesis of renal dystrophy : role of vitamin D, aluminium, parathyroid hormone, calcium and phosphorus. *Q J Med.* 1985; 55 : 127-144.
- 37- **EAA (European Aluminium Association).** L'aluminium dans l'alimentation et l'emballage. In : L'aluminium et la santé, Bruxelles, EAA, 2001; Février : 1 PP.
- 38- **Edwards JD.** The story of aluminium. In : Edwards JD, Frary FC and Jeffries Z, eds. *The Aluminium Industry : Aluminium and its production.* New York : McGraw-Hill book company, 1930 : 1-15.
- 39- **Edwardson JA and Candy JM.** Aluminium and the pathogenesis of senile plaques : studies in Alzheimer's disease and chronic renal failure. *J Environ Geochem & Health.* 1990; 12 : 94-96.
- 40- **Evans EH.** Electrothermal atomization. In : Ebdon L, Evans EH, Fisher AS, Hill SJ, eds. *An introduction analytical atomic spectrometry.* Chichester : John Wiley&Sons Ltd, 1997; 51-71.
- 41- **Exley C, Ahmed U, Polwart A and Bloor RN.** Elevated urinary aluminium in current and past users of illicit heroin. *Addict Biol.* 2007a; 12: 197-199.
- 42- **Exley C, Charles LM, Barr L, Martin C, Polwart A and Darbre PD.** Aluminium in human breast tissue. *J Inorg Biochem.* 2007b; 101: 1344-1346.
- 43- **Exley C.** The aluminium-amyloid cascade hypothesis and Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2005; 38 : 225-234
- 44- **Faure Elisabeth.** La maladie de Parkinson. Septembre 2000, Dernière mise à jour : Septembre 2001, [<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/neurologie>]
- 45- **Flesch F, Target A, Kopferschmitt C, Ihadadene N and Latrech B.** Evolution of the monitoring of the air quality and taking into account of the health stakes, *Annales de Toxicologie Analytique.* 2001; vol. XIII : 169-173.
- 46- **Friel JK, Mercer C, Andrews WL, Simmons BR, Jackson SE and Longerich HP.** Laboratory gloves as a source of trace element contamination. *Biol Trace Elem Res.* 1996; 54 : 135-142.
- 47- **Froment DH, Molitoris BA and Buddington B.** Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. *Kidney Int.* 1989a; 36 : 978-984.
- 48- **Froment DH, Buddington B, Miller NL and Alfrey AC.** Effect of solubility on the gastrointestinal absorption of aluminum from various aluminum compounds in the rat. *J Lab Clin Med.* 1989b; 114 : 237.
- 49- **Galle P.** La toxicité de l'aluminium. *La recherche.* 1986; 17 : 766-776.
- 50- **Galle P.** Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. Paris : Flammarion. 1982; 77- 89.
- 51- **Gardner DE and Walker BJR.** Toxicological risks of selected flame-retardant chemicals. Washington, D. C., National academy press, 2000; 99-131.
- 52- **Garruto RM, Yanagihara R and Gajdusek DC.** Models of environmentally induced neurological disease: epidemiology and etiology of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Western Pacific. *Environ Geochem Health.* 1990; 12 : 137-157.
- 53- **Glynn AW, Sparén A, Danielsson LG, Sundström B and Jorhem L.** Concentrationdependent absorption of aluminum in rats exposed to labile aluminum in drinking water. *J Toxicol Environ Health A.* 1999; 56 : 501-512.

- 54- **Glynn AW, Sparén A, Danielsson LG, Sundström B and Jorhem L.** The influence of complexing agents on the solubility and absorption of aluminium in rats exposed to aluminium in water. *Food Addit Contam.* 2001; 18 : 515-523.
- 55- **Gorsky JE, Dietz AA and Spencer H.** Metabolic balance of aluminum studied in six men. *Clin Chem.* 1979; 25 : 1739. 2.
- 56- **Gourier-Fréry C, Fréry N, Berr C, Cordier S, Garnier R, Isnard H, et al.** Aluminium. Quels risques pour la santé? Synthèse des études épidémiologiques. Volet épidémiologique de l'expertise collective INVS-Afssa-Afssaps. Institut de Veille Sanitaire; novembre 2003 270 p
- 57- **Gräske A, Thuvander A, Johannisson A, Gadhasson I, Schütz A, Festin R and Glynn AW.** Influence of aluminium on the immune system – an experimental study on volunteers. *BioMetals.* 2000; 13 : 123-133
- 58- **Greger JL and Baier MJ.** Excretion and retention of low or moderate levels of aluminum by human subjects. *Food Chem Toxicol.* 1983; 21 : 473.
- 59- **Grinberg I.** L'aluminium un si léger métal. Paris, Gallimard, 2003; 128 p.
- 60- **Grosso S, Douthat W, Garay G, Arteaga J, Boccardo G, Martin JLF, Canteros A, Andia JC and Massari P.** Time course and functional correlates of post-transplant aluminium elimination. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 : 98-102.
- 61- **Gupta VB, Anitha S, Hegde ML, Zecca L, Garruto RM, Ravid R, Shankar SK, Stein R, Shanmugavelu P and Rao Jagannatha KS.** Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62 : 143–158.
- 62- **IAI (The International Aluminium Institute).** Aluminium World. History. IAI, London, 2000, 1-4.
- 63- **Intexa. Ind (Intexalu Industries).** La consommation mondiale d'aluminium par secteur d'utilisation. Puget sur argens : Intexa. Ind. 1997.
- 64- **Jouhanneau P, Raisbeck GM, Yiou F, Lacour B, Banide H and Drüeke TB.** Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminium in rats determined by using ²⁶Al. *Clin Chem.* 1997; 43 : 1023-1028.
- 65- **Kaehny WD, Hegg AP and Alfrey AC.** Gastrointestinal absorption of aluminium from aluminium-containing antacids. *N Engl J Med.* 1977; 296 : 1389-1390.
- 66- **Kaiser L, Schwartz KA, Burnatowska-Hledin MA and Mayor GH.** Microcytic anemia secondary to intraperitoneal aluminum in normal and uremic rats. *Kidney Int.* 1984; 26 : 269-274.
- 67- **Karbouj R.** Aluminium leaching using chelating agents as compositions of food. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45 : 1688-1693.
- 68- **Karilik SJ, Eichhorn GL, Lewis PN and Crapper DR.** Interaction of Aluminium Species with Deoxyribonucleic Acid. *Biochemistry.* 1980; 19 : 5991- 5998.
- 69- **Kiss T, Sovago I and Martin RB.** Complexes of 3,4-dihydroxyphenyl derivatives. 9. Al³⁺ binding to catecholamines and tiron. *Am Chem Soc.* 1989; 111 : 3611-3614.
- 70- **Klein GL.** Aluminium Toxicity and its control in patients receiving total parenteral nutrition. *Newslines.* 2003; vol. 8, No. 2, 2p.
- 71- **Klein GL, Alfrey AC, Shike M and Sherrard DJ.** Parenteral drug products containing aluminum as an ingredient or a contaminant: response to FDA notice of intent. ASCN/ASPEN Working Group on Standards for Aluminum Content of Parenteral Nutrition Solutions. *Am J Clin Nutr.* 1991 ; 53 : 399-402.

- 72- **Klein GL**. Aluminum in parenteral solutions revisited--again. *Am J Clin Nutr*. 1995; 6 : 449-456.
- 73- **Klein GL**. Nutritional aspects of aluminium toxicity. *Nutr Res Rev*. 1990; 3 : 117-141.
- 74- **Konagaya M, Kato T, Sakai, Kuru S, Matsuoka Y, Konagaya Y, Hashizume Y and Tabira T**. A clinical and pathological study of a Japanese case of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex with family history. *J Neurol*. 2003; 250: 164-170.
- 75- **Konishi Y, Yagyu K, Kinebuchi H, Saito N, Yamaguchi T and Ohtsuki Y**. Chronic effect of aluminium ingestion on Bone in calcium –deficient Rats. *Pharmacol Toxicol*. 1996; 78 : 429-434.
- 76- **Kosagi S, Jagannatha R, Bachoti Sridhara R, Daesity V and Kanteti VSP**. Alteration of superhelical state of DNA by Aluminium(Al). *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1772 : 17- 20.
- 77- **Kovalchik MT, Kaehny WD and Kegg A**. Aluminum kinetics during hemodialysis. *J Lab and Clin Med*. 1978; 92: 712.
- 78- **Krishnan SS, McLachlan DR, Krishnan B, Fenton SS and Harrison JE**. Aluminum toxicity to the brain. *Sci Total Environ*. 1988; 71: 59-64.
- 79- **Lanthony J**. L'Aluminium et les alliages légers. Paris : Presses Universitaires de France, 1960 ; 113p.
- 80- **L'Écuyer L**. Intoxication. Québec. Institut de vie parfaite. 2002; 6 P.
- 81- **López FF, Cabrera C, Lorenzo ML and López MC**. Aluminium content of drinking waters, fruit juices and soft drinks: contribution to dietary intake. *The Science of the total Environment*. 2002; 292 : 205-213.
- 82- **Lukiw WJ, Krishnan B, Wong L, Kruck TP, Bergeron C and Crapper McLachlan DR**. Nuclear compartmentalization of aluminum in Alzheimer's disease (AD). *Neurobiol. Aging*. 1992; 13 : 115-121.
- 83- **L'vov BV**. *Spectrochim. Acta.*, 39B, 159-166(1984). "Investigation of atomic absorption spectra by complete vaporization of the sample in a graphite cuvette". This is a translation from *Inzh. Fiz. Zh.* No. 2, 44 (1959).
- 84- **Mahieu ST, Navoni J, Millen N, del Carmen Contini M, Gonzalez M and Elías MM**. Effects of aluminum on phosphate metabolism in rats: a possible interaction with vitamin D3 renal production. *Arch Toxicol*. 2004; 78 : 609-616.
- 85- **Martin RB**. The chemistry of Aluminium as Related to Biology and Medicine. *Clin Chem*. 1986; 32 : 1797-1806.
- 86- **Martin RB**. Aluminium in biological systems. In : Nicolini M, Zatta PF, Corain B, eds. *Aluminium in chemistry, Biology, and Medicine*. Cortina international, Verona (Raven Press, New York), 1991: 3-20.
- 87- **Meiri H, Shimoni Y**. Effects of aluminium on electrical and mechanical properties of frog atrial muscle. *Br J Pharmacol*. 1991; 102: 483-491.
- 88- **Molitoris BA, Froment DH and Mackenzie TA**. Citrate: A major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int*. 1989; 36 : 949.
- 89- **Morin G**. Présentation de la maladie de Parkinson, *Les Fermiers Généreux*. 2003 ; novembre : 1-4.
- 90- **Nagy E and Jobst K**. Aluminium Dissolved from kitchen Utensils. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1994 ; 52 : 396-399.
- 91- **Nebeker HG, Milliner DS and Ott SM**. Aluminium-related osteomalacia : clinic response to deferoxamine. *Kidney Int*. 1984 ; 25 : 173.
- 92- **Nolan CR, Degoes JJ and Alfrey AC**. Aluminum and lead absorption from dietary sources in women ingesting calcium citrate. *South Med J*. 1994; 87 : 894.

- 93- **Öhman LO and Martin RB.** Citrate as the main small molecule binding Al³⁺ in Serum. *Clin Chem.* 1994; 40 : 598-601.
- 94- **Oyanagi K, Kawakami E, Kikuchi-Horie K, Ohara K, Ogata K, Takahama S, Wada M, Kihira T and Yasui M.** Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the Parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Neuropathology.* 2006; 26: 115-128.
- 95- **Parkinson IS, Feest TG, Ward MK, Fawcett RWP and Kerr DNS.** Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy-An epidemiological survey. *Lancet.* 1979; 1: 406-409.
- 96- **Perl DP and Good PF.** Microprobe studies of aluminium accumulation in association with human central nervous system disease. *J Environ Geochem Health.* 1990; 12 : 97- 101.
- 97- **Pinta M.** Application à l'analyse chimique In : Spéctrométrie d'absorption atomique. Pinta M, Baudin G, Bourdon R, Burelli F, Condylis A, Ecrement F, Hocquax H, Kovacsik G, Kuhn V, Laport J, Normand J, Riandey C, **Repert ME, Rousselet F, Ryser S, Thuillier F, and Voinovitch I,** eds. 2ème édition, Paris, Masson, 1980; Tome II : 263-583.
- 98- **Plato CC, Garruto RM, Galasko D, Craig UK, Plato M, Gamst A, Torres JM and Wiederholt W.** Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:149-157.
- 99- **Rajwanshi P, Singh V, Gupta MK and Dass S.** Leaching of aluminium from cookwares – a review. *Environ Geochem Health.* 1997; 19: 1-18
- 100- **Rao GV and Rao Jagannatha KS.** Aluminium content in selected foods. *Fresenius Envir Bull.* 1993; 2 : 256-261.
- 101-**Rao Jagannatha KS and Radhakrishnamurty R.** Aluminium leaching from utensils during cooking and storage. *Environment & Ecology.* 1990; 8 : 146-148.
- 102- **Savazzi GM.** Uremia and mechanisms of aluminium neurotoxicity. An overview. *Int J Artif Organs.* 1991; 14: 13.
- 103- **Savory J, Bertholf RL and Wills MR.** Trace metals and degenerative diseases of the skeleton. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1986; 59 Suppl 7: 282-288.
- 104- **Schaller KH, Letzel S, Angerer J.** Aluminium. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel E, editors. *Handbook on metals and clinical and analytical chemistry.* New York: Marcel Dekker; 1994. p. 217–226.
- 105- **Semwal,AD, Padmashree A, Khan MA, Sharma GK and Bawa AS.** Leaching of aluminium from utensils during cooking of food. *J Sci Food Agric.* 2006; 86 : 2425-2430.
- 106- **Senitz D and Bluthner K.** The presence of aluminum in cerebral vessels in Alzheimer's disease. *Zentralbl Allg Pathol.* 1990; 136 : 329-335.
- 107- **Seruga M and Hasenay D.** Corrosion of aluminium in soft drinks. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1996; 202 : 308-312.
- 108- **Seruga M, Grgić J, Grgić Z and Seruga B.** Aluminium content of beers. *Z Lebensm Unters Forsch A.* 1997; 204 : 221-226.
- 109- **Short AIK, Winney RJ and Robson JS.** Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1980; 17 : 226-233.

- 110- **Slanina P, Frech W, Ekström LG, Lööf L, Slorach S and Cedergren A.** Dietary Citric Acid Enhances Absorption of Aluminum in Antacids. *Clin Chem.* 1986; 32 : 539-541.
- 111- **Slavin W. Individual Metals. In : Slavin W,** ed. Graphite furnace AAS a source book. Norwalk, CT, USA, The Perkin-Elmer Corporation. 1984: 69-74.
- 112- **Sorensen JRJ, Cambell IR, Tepper LB and Lingg RD.** Aluminium in the environment and human health. *Env Health Persp.* 1974; 8 : 3-95.
- 113- **Suárez-Fernández MB, Soldado AB, Sanz-Medel A, Vega JA, Novelli A and Fernández-Sánchez MT.** Aluminum-induced degeneration of astrocytes occurs via apoptosis and results in neuronal death. *Brain Res.* 1999; 835 : 125-136.
- 114- **Tennakone K and Wickramanayake S.** Aluminium leaching from cooking utensils. *Nature.* 1987; 325 : 202.
- 115- **Testolin G, Erba D, Ciappellano S and Bermano G.** Influence of organic acids on aluminium absorption and storage in rat tissues. *Food Addit Contam.* 1996; 13 : 21-27.
- 116- **Theiss C and Meller K.** Aluminum impairs gap junctional intercellular communication between astroglial cells in vitro. *Cell Tissue Res.* 2002; 310 : 143-154.
- 117- **Trapp GA and Cannon JB.** Aluminium pots as a source of dietary aluminium. *N Engl J Med.* 1981; 304 : 172-173.
- 118- **Van de Vyver FL, D'Haese PC, and De Broe ME.** The metabolism of aluminium : Aluminium and renal failure. De Broe ME, Coburn JW, eds. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1990; 26 : 27-39.
- 119- **Walker GS, Aaron JE, Peacock M, Robinson PJA and Davison AM.** Dialysate aluminium concentration and renal bone disease. *Kidney Int.* 1982; 21: 411.
- 120- **Wedrychowski A, Schmidt WN and Hanilica LS.** The in Vivo Cross-linking of Proteins and DNA by Heavy Metals. *J Biol Chem.* 1986; 261 : 3370-3376.
- 121- **Whitehead MW, Farrar G, Christie GL, Blair JA, Thompson RP and Powell JJ.** Mechanisms of aluminum absorption in rat. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65 : 1446-1452.
- 122- **Wu J, Du F, Zhang P, Khan IA, Chen J and Liang Y.** Thermodynamics of the interaction of aluminum ions with DNA: implications for the biological function of aluminum. *J Inorg Biochem.* 2005; 99 : 1145-1154.
- 123- **Yokel RA and McNamara PJ.** Elevated aluminium persists in serum and tissues of rabbits after a six-hour infusion. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989; 98 : 133-138.
- 124- **Yokel RA.** Aluminium chelation : chemistry, clinical, and experimental studies and the search for alternatives to deferoxamine. *J Toxicol Environ Health.* 1994; 41 : 131- 174.
- 125- **Zatta PF, Nicolini M, and Corain B.** Aluminium (III) Toxicity and Blood-Brain Barrier Permeability. In : Nicolini M, Zatta PF, Corain B, eds. Aluminium in chemistry, Biology, and Medicine. Cortina international, Verona (Raven Press, New York), 1991: 97-112.