

Aluminium

Introduction :

du latin alumen, qui signifie « léger » est:

- l'élément métallique le plus abondant : 1,5% de la masse totale de la Terre
- le troisième constituant de l'écorce terrestre (8 % de son poids)

À l'état naturel, jamais retrouvé sous forme de métal : **très réactif** il est toujours combiné à d'autres éléments.

I-Propriétés physico-chimiques

- métal blanc brillant, léger, très ductile et malléable.
- après l'oxygène, et le silicium, le troisième élément le plus important dans la lithosphère
- Bon conducteur de la chaleur et de l'électricité inoxydable
- 22 isotopes, de nombre de masse variant entre 21 et 42

Seul ^{27}Al est stable, la plupart des autres isotopes \rightarrow une demi vie < 1 s.

Masse atomique	26.98 g/mol
Densité	2.70 g/ml
Nombre atomique	13
Valence	deux états d'oxydation : Al (0) et Al(+3).
P. de fusion / P. d'ébullition	660°C / 2467°C
Etat à 20° C	solide
Réaction	amphotère formant des sels stables à pH < 3, et des aluminates en milieu fortement alcalin à pH > 11
Solubilité	Eau à 25°C : insoluble, rapidement oxydé par l'eau à 180°C. Solvants organiques : solubles dans les alkalis et les acides

II-Sources d'exposition

a) Professionnelles:

- L'industrie minière, l'agriculture, la combustion du charbon et les fonderies
- Production d'aluminium.
- Domaine électrique.
- Fabrication d'alliages.
- Fabrication d'ustensiles ménagers.
- Dans les industries céramiques.
- Tannage des peaux.
- Construction publiques.
- Epuration des eaux.
- Fumigant (phosphore)

b) Non Professionnelles:

1. Origine Naturelle

- Activité volcanique
- Emission par les sols ou les roches de particules renfermant de l'Al

Aluminium

2. Exposition par l'eau :

- Présence naturelle dans les eaux de ressources : les eaux souterraines / les eaux de surface, naturellement les plus chargées en aluminium
- Traitement des eaux :
 - l'eau du robinet est due à l'utilisation des sels d'aluminium comme des agent de floculation visant à transformer l'eau "brute" en "potable »
 - Traitement de l'eau de certains réseaux d'immeubles lutte anticorrosion avec un effet secondaire antitartre.
 - production d'eau chaude sanitaire en milieu hospitalier.

3. Exposition par l'air :

- Gaz d'échappement
- fumée de cigarette,

4. Exposition alimentaire : Dans la population générale, l'exposition à l'Al est essentiellement alimentaire (95% des apports quotidiens d'Al) Plusieurs origines :

-Aliments pouvant contenir de l'aluminium : feuilles de thé noir +++, fruits, légumes, herbes (laitue), viandes, épices, poissons frais, Les noix, graines, produits laitiers surtout les fromages fondus +++

-Laits infantiles

-Additifs alimentaires : à base d'aluminium sont utilisés comme : colorants (E 173), antiagglomérants (E 554, E 555, E 556, E 559), agents affermissant et épaississants (E 520, E 521, E 522), correcteur de pH (E 523) stabilisant (E 541).

-Matériaux au contact des denrées alimentaires : emballages, conditionnement, ustensiles de cuisine

5. Exposition par les produits cosmétiques :

L'aluminium entre dans la composition de nombreux produits cosmétiques. Il est utilisé pour diverses fonctions : Antitranspirant dans les déodorants, Abrasif dans les produits dentaires et les produits pour le visage et le corps, Agent de viscosité dans les produits de soins et de maquillage, Absorbant dans les masques pour le visage.

6. Exposition par les produits de santé :

a- Médicaments antiacides et pansements gastro- intestinaux : L'aluminium (sel de phosphate ou d'hydroxyde)

- Principe actif : médicaments antiacides /les pansements gastro- intestinaux. Le pouvoir tampon /sa capacité à neutraliser l'acide chlorhydrique.
- Excipients, sous forme d'argile et de kaolin. Concentrations très faibles.

b- Nutrition parentérale : La nutrition parentérale prolongée a été également mise en cause dans des cas d'intoxication à l'Al (les prématurés et les IR)

c- dialyse a constitué une des premières situations d'exposition à l'aluminium documentée dans la littérature.

d-Implants à base d'aluminium: L'utilisation des céramiques à base de Al_2O_3 pour des implants en dentisterie, chirurgie maxillo-faciale et orthopédique

e-vaccins : L'aluminium est utilisé dans les vaccins comme adsorbant et comme adjuvant pour stimuler l'immunité. Seul les vaccins inactivés contiennent des adjuvants.

Aluminium

III-Toxicocinétique :

1. Absorption :

a) Voie pulmonaire : professionnelle

Absorption faible s/f de particules de silicates et Composés peu solubles

Quantité inhalée ≠ quantité présente dans les poumons à cause de :

- ❑ Repoussée/action mucociliaire
- ❑ Mélangées à la salive, dégluties → le tractus digestif
- ❑ Une partie de l'Al inhalé absorbé à travers le système olfactif → atteindre le cerveau.

Transport axonal

- 35% de la quantité totale inhalée serait retenue dans les poumons
- Environ 4,5% du dépôt dans le poumon, serait dissoute et pénétrerait le flux sanguin → Eliminer
- Seulement 0,2% d'Al qui s'est déposé dans les poumons resterait dans le corps.

Quantité d'Al dans les poumons dépend :

- Durée et niveau d'exposition
- Volume d'air inhalé
- Taille et solubilité des particules

b) Voie orale : Non professionnelle :

La proportion d'aluminium absorbé *per os* est faible en raison de l'efficacité des barrières naturelles (0,01 à 1 %).

Quantité d'Al digestive dépend :

L'absorption de l'aluminium par voie orale est influencée par plusieurs facteurs

1-le pH

plus le composé est en **solution acide**, plus l'aluminium va se dissocier.

pH<6, la dissolution est active /maximale pour un pH<4.

- L'absorption **uniquement dans l'intestin** (mécanisme mal connu).

2-la dose administrée

- **plus** la dose d'aluminium administrée est **importante, moins** l'aluminium est absorbé.
10 à 100 fois plus absorbé en cas d'une administration **faible (5 mg/jour)** que lors d'une administration **élevée (1 à 3 g/jour)** : traitement par des antiacides.

3- la spéciation le type de sel formé.

↑ **A : Citrate**, le lactate, le gluconate, l'ascorbate, le succinate, l'oxalate et le malate.

↓ **A : Phosphate** et le silicate.

4- la physiopathologie du sujet

↑ **A** d'insuffisance rénale, d'urémie ,d'entéropathie ,l'age.

c) Voie cutanée : voie secondaire

voie cutanée représente une part importante de l'apport quotidien en aluminium.L'absorption cutanée de l'aluminium va varier en fonction du type de peau.

- beaucoup plus importante pour une peau lésée (biodisponibilité 18%) que pour une peau saine (biodisponibilité 0,5%)
- une exposition systémique quotidienne comprise entre 2,1 et 75 µg/kg de poids corporel

d) Voie parentérale:

Par l'intermédiaire de la vaccination, est également une voie d'exposition à l'aluminium. L'absorption systémique des adjuvants par voie IM a été peu étudiée chez l'homme pour le moment.

Aluminium

2. Distribution :

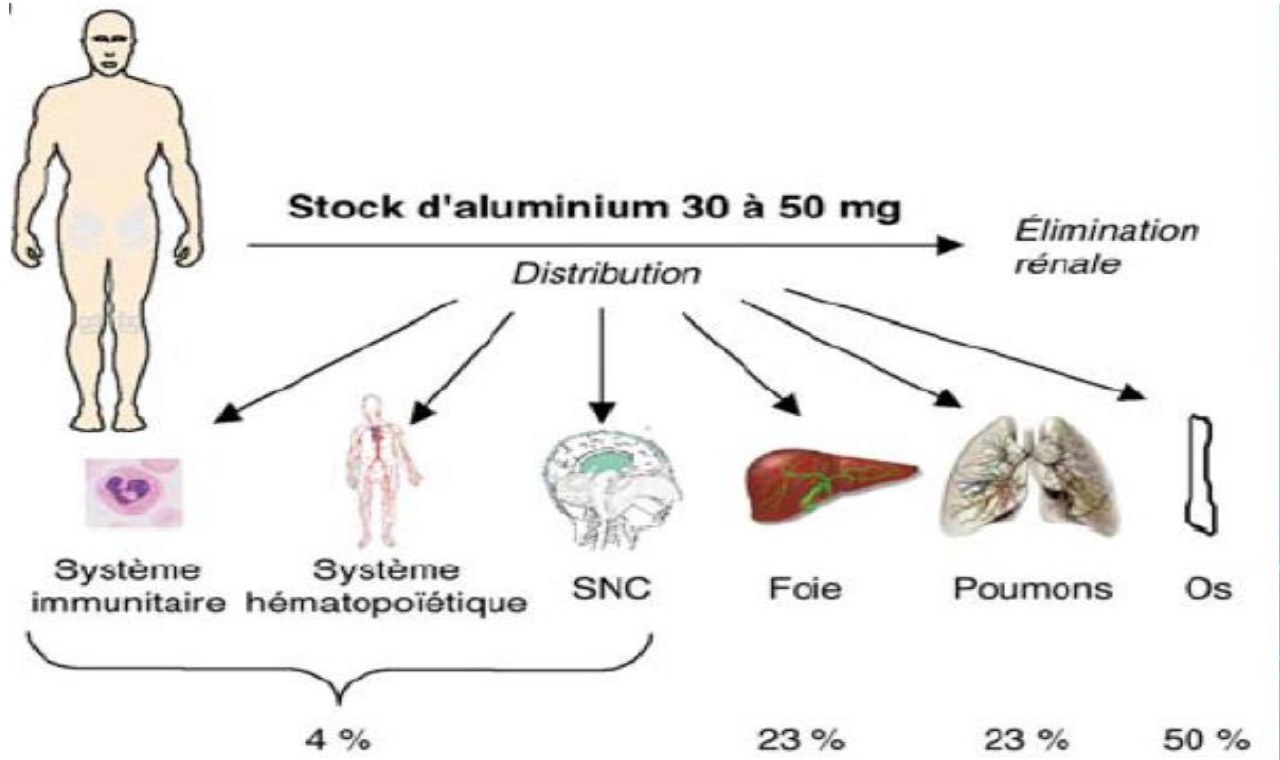
Chez l'Homme, 99% de l'aluminium sanguin va se retrouver dans le plasma en moins de 24 h

a) Transport :

80% /Protéines plasmatiques : Transferrine 60%-70% /Albumine 10%-20%

4% Forme libre=Filtration glomérulaire

b) Stockage : Os+, Foie+++ ,Rein ,Cerveau++, muscle ,MO



NB :

- Chez les sujets en dialyse chronique, l'Al s'accumule aussi dans les cellules parathyroïdiennes.
- IR augmente le dépôt osseux.
- Traverse la BHE

3. Métabolisme : n'est pas métabolisé.

4. Élimination :

a) **Fécale** : majorité de l'Al ingéré (95%) NON absorbé + CEH.

b) **Urinaire** : Principale voie d'élimination l'Al absorbé dans le sang (jusqu'à 83%)

TCD /Processus actif. **A l'arrêt de l'exposition, la cinétique de l'élimination urinaire se décompose en trois phases successives:**

1ère phase: T1/2 : 8 h -compartiment sanguin.

2ème phase: T1/2 qls semaines- compartiment tissulaire.

3ème phase : T1/2 >1 an – 29 ans-compartiment osseux.

c) **Autres: Sueur /Lait**

Aluminium

IV-Mode d'action toxique :

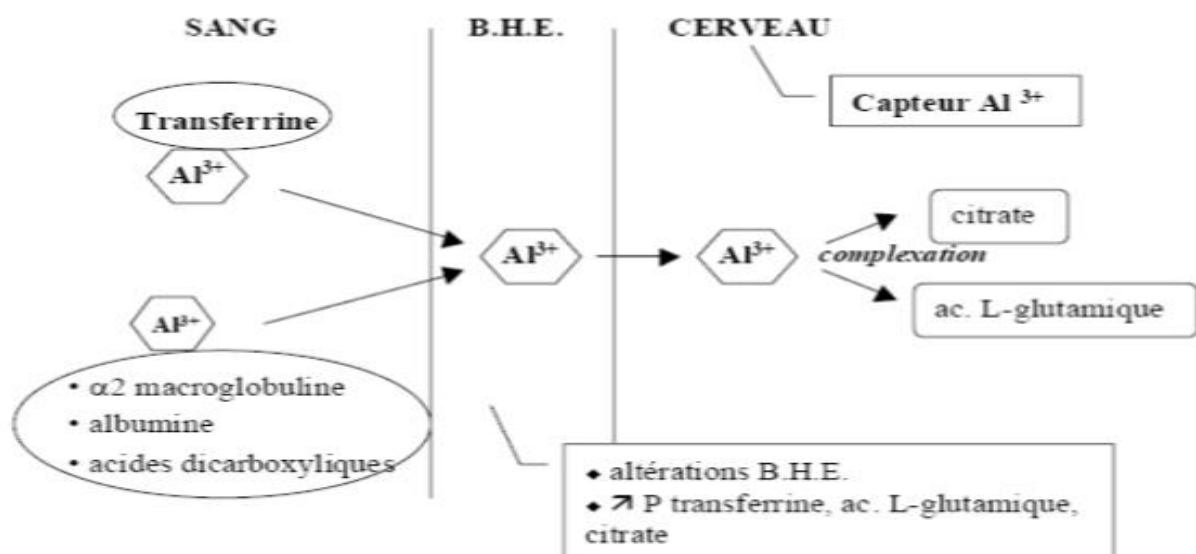
L'aluminium n'est pas un élément essentiel pour les mammifères. Il n'a aucune fonction physiologique connue. Ne se trouve qu'à l'état de traces dans notre organisme. Exerce sa toxicité principalement sur ses sites de stockage.

a) Action sur SNC :

1. Action sur la Perméabilité de la BHE :

Al pénètre la BHE → détruit les phospholipides membranaires → ↑ la perméabilité membranaire de la transferrine, ac L-glutamique et des citrates.

Al-transferrine traverse la BHE → complexe Al-citrate ou Al-ac L-glu → **altération de la BHE+membrane érythrocytaire**



2. Altération du Cytosquelette des neurones :

perturbation de synthèse, du transport, et de la protéolyse des phosphorylations des protéines par Al avec formation, accumulation et agrégation d'amas insoluble de la protéine bêta-amyloïde, de la protéine tau hyperphosphorylée (qui intervient dans la polymérisation de la tubuline et la stabilisation des microtubules) et d'autres protéines neurofibrillaires → Altération des neurones.

3. Effets sur la neurotransmission cholinergique :

Al diminue les activités de la choline-acétylase et de l'acétylcholinestérase (inhibition non compétitive par changement conformationnel), et perturbe par conséquent, l'absorption de la choline par les neurones.

4. Effets sur la biosynthèse des catécholamines :

Dans les liquides biologiques où les taux de citrate, de transferrine et de nucléotides sont faibles, les catécholamines (DOPA, noradrénaline, épinéphrine) peuvent représenter d'importants ligands de l'aluminium.

5. Interférences avec Na^+/K^+ ATPase, Ca^{2+}/Mg^{2+} ATPase : Lésions neuronales irréversibles

Aluminium

6. Modulation de l'expression des ARNm au niveau cérébral :

Codant pour certaines cytokines pro inflammatoires impliquées dans les mécanismes neurotoxiques.

7. **Perturbation de l'homéostasie calcique intracellulaire :** Al interfère au niveau de la captation du Ca^{2+} par les canaux V-dép et au niveau de la Ca^{++} -ATPase → des lésions neuronales irréversibles.

8. Induction d'un stress oxydatif :

➤ Perturbation de la synthèse d'ATP dans les mitochondries :

-Augmentation de la peroxydation lipidiques et dommages protéiques

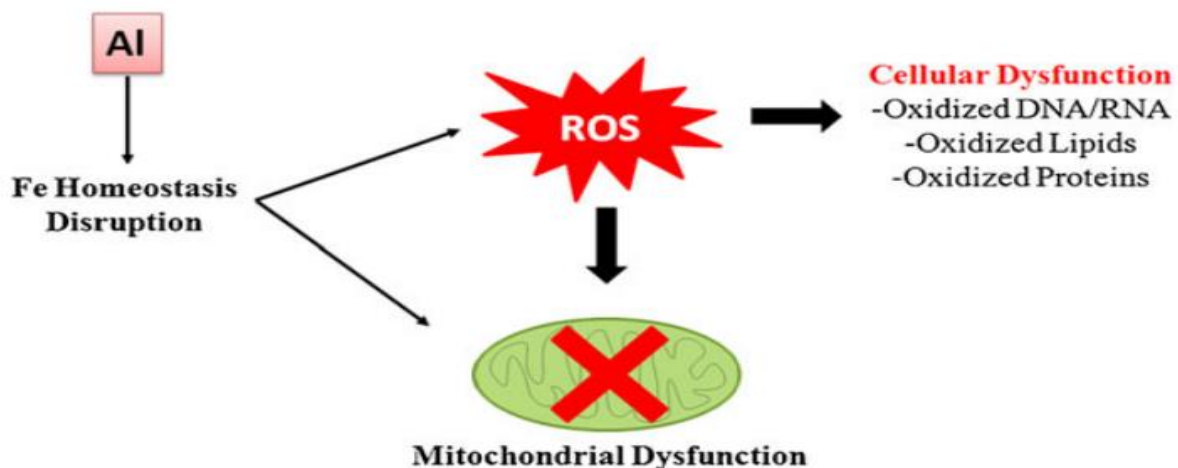
-baisse de la teneur circulante en antioxydants endogènes (SOD et catalase des hémisphères cérébraux)

-Epuisement de la forme réduite du glutathion (GSH) dans les cellules gliales (gonflement mitochondriale, vieillissement cérébral)

➤ Perturbation de l'homéostasie du fer :

-Ne disposent pas de propriétés pro-oxydantes directes

- Mais potentialisent la capacité des sels de fer d'induire la formation des ROS



b) Tissu osseux :

➤ Mécanismes directs :

-**Défaut de minéralisation osseuse :** en formant des cristaux aux endroits où habituellement le calcium se dépose. Complexes de citrate d'Al :

- Inhibiteur direct sur la croissance des cristaux de phosphate de calcium
- inhibiteur potentiel de la recapture du calcium par la matrice

-Augmentation de la masse ostéoïde :

- Effet biphasique de l'Al sur les cellules osseuses :

→ stimulation des ostéoblastes + ostéoclastes à faibles doses,

→ suppression à plus fortes doses.

- **Transferrine** → action anti-proliférative vis-à-vis des ostéoblastes en diminuant la synthèse de l'ADN.

Aluminium

➤ Mécanismes indirects= Action sur la PTH :

L'incorporation d'Al dans l'os peut interférer avec le dépôt de calcium; l'augmentation subséquente de Ca dans le sang peut inhiber libération d'hormones parathyroïdes par la glande parathyroïde. Cette hormone joue un rôle important dans la formation et le renouvellement osseux. car le calcium a un pouvoir de rétrocontrôle sur la parathyroïde

- c) **système respiratoire** :Épaississement de la paroi alvéolaire et ↑ poids du poumon.
- d) **Système immunitaire** :Al utilisés comme adjuvant →renforce la réponse immunitaire.
Al= modulateur
- e) **Système digestif** :Al inhibe l'absorption de la vit D- dépendante du Ca^{++} , Interfère avec l'absorption intestinale du phosphate (favorise l'élimination fécale et diminution de l'absorption intestinale)
- f) **Système hématopoïétique** :altération de l'érythropoïèse, par action directe sur les GR circulants ou bien par interférence avec le métabolisme cellulaire ferrique dans les progéniteurs. Anémie hypochrome ferriprive et microcytaire
- g) **Effets sur la reproduction** :
 - Chez l'animal, l'Al traverse le placenta et s'accumule dans les tissus fœtaux.
 - A dose↑,il est tératogène et fœtotoxique.
- h) **Mutagène** : l'Al possède des effets génotoxique et épigénétique
 - Altération de l'ADN et des modifications dans l'expression des gènes.

V-Symptomatologie :

a) Intoxication aigue :

Très rares, par conséquent peu de données sur cette toxicité.

chez l'homme : PAS de décès attribués à de fortes quantités d'aluminium ingérées.Aucune information n'est disponible concernant la toxicité aigüe de l'aluminium et de ses dérivés suite à une exposition orale ou respiratoire

- **Par Inhalation** : La poudre d'Aluminium cause une inflammation ou une corrosion de la peau et des muqueuses responsable de dyspnée, toux, pneumothorax, et des sécrétions bronchiques
- **Contact cutané** : les personnes particulièrement sensibles à certains antitranspirants contenant de l'Al développent des éruptions cutanées. réactions immuno-allergiques cutanées dues aux vaccins , l'hydroxyde d'Al (type de granulome persistant au point d'injection).
- **Ingestion (rare)** : généralement accidentelles ou volontaires de phosphore d'Aluminium (pesticides) ou l'eau contaminée. L'Al et ses composés entraînent des œdèmes pulmonaires, tachycardie, hypotension, dysfonction hépatique, protéinurie et anurie.De fortes doses entraînent une irritation du tractus gastro-intestinal.

-En raison de leur meilleure biodisponibilité, les formes solubles de l'al ($AlCl_3$, AlF_3 , sulfate d'aluminium $Al_2(SO_4)_3$ et citrate d'aluminium $C_6H_5AlO_7$) présentent un potentiel toxique + importante quantité des formes insolubles, telles que l'hydroxyde d'Al.

Aluminium

b) Intoxication chronique :

ont été rapportés principalement

- En milieu professionnel dans des secteurs de production ou du travail des métaux
- chez des patients dialysés au long cours.

inscrit au tableau N°1 des maladies professionnelles

se caractérise par une \nearrow progressive de la Plombémie et de la fixation osseuse . Les signes cliniques sont francs. Il se traduit par :

- **Effets osseux :** Le dépôt excessif d'Al au sein du squelette ,syndrome, communément appelé « Aluminium Inducted Bone Disease » ou AIBD, qui présente chez l'homme deux types d'expression histologiques :

-Ostéomalacie (OM) :

- Caractérisée par un défaut primaire de minéralisation.
- Evolution insidieuse et progressive.
- Clinique (douleurs osseuses et musculaires, fractures) .

-Adynamic bone disease ou ABD : Caractérisée par un défaut primaire de formation osseuse, accompagnée secondairement par une réduction de la minéralisation.

➤ **Effets neurologiques :**

- **Encéphalopathie « professionnelle » : exposition prolongée aux fumées et vapeurs** syndrome psychorganique avec altération des fonctions cognitives (atteinte du raisonnement abstrait, perte de la mémoire), asthénie et troubles dépressifs, incoordination motrice lors des mouvements fins, voire léger tremblement intentionnel ou troubles de l'équilibre. Ces anomalies ont été constatées après des expositions de plus de 10 ans en fonderie, avec une nette relation dose/effet chez les soudeurs.
- Encéphalopathie des dialysés = « démence des dialysés » chez les insuffisants rénaux dialysés. Le tableau clinique de l'intoxication associe diversement : troubles de la parole (dysarthrie, mutisme), d'équilibre et de la coordination, anomalies neuropsychiatriques, myoclonie multifocale et des convulsions
- **Maladies neurodégénératives :** Sclérose latérale amyotrophique ,Parkinson Alzheimer

➤ **Effet au niveau respiratoire :**

- **Asthme : forme particulière de l'asthme est observée dans les atelier d'extraction électrolytique d'aluminium :** potroom asthma. Elle se manifeste par : toux spasmodique et de crises de dyspnée bruyante (nocturne)
- **Autres pathologies respiratoires : aluminose :** exposition massive à des poussière et /ou fumées d'Al. pathologie rare dont l'expression clinique est pauvre (toux sèche, dyspnée à l'effort)
- **alvéolite giganto-folliculaire** se traduit par une réaction immunoallergique du poumon
- **Protéïnose alvéolaire :** accumulation de particules minérales dans l'espace Alvéolaire.

Aluminium

- **Au niveau de la peau :**dermite d'irritation, télangiectasies au niveau de la face du cou et du tronc ,eczéma (allergies)
 - Dermite d'irritation:** par contact répétée avec les sels d'Al.
 - Des télangiectasies:** au niveau de la face du cou et du tronc chez des travailleurs
 - Eczéma:** après applications cutanées répétées de cosmétiques ou de médicaments ou après des injections ID ou SC de préparations pharmaceutiques contenant de l'Al.
- **Cancérogène/reproduction :**cancers broncho-pulmonaires et vésicaux
 - Al traverse le placenta et s'accumule dans les tissus foetaux ; à fortes doses,toxiques pour la mère, il est tératogène (anomalies squelettiques) et foetotoxique (retard du développement moteur).

Les effets cancérogènes de l'aluminium ont principalement été rapportés chez les **professionnels.**

- ❖ chez l'homme: suspicion ↑ l'incidence des cancers du poumon et de la vessie,
- ❖ CIRC aluminium est classée dans le Groupe 1.
- ❖ Le rôle de l'aluminium dans le cancer du sein est très largement suspecté.

VI-Traitement :

1. Intoxication aigue :

Projections cutanées ou oculaires :non spécifique avec lavage abondant à l'eau, aussi précoce que possible.

2. Intoxication chronique :

- a) **TRT symptomatique :**benzodiazépines réduisent de façon transitoire la dysarthrie et les myoclonies.
- b) **TRT spécifique «chélateurs» :**Chez les insuffisants rénaux le traitement consiste en une hémodialyse couplée a l'administration de désférrioxamine

Déféroxamine =dérivé du férrioxamine B

- Sideramine isolée en 1960 du *streptomyces pilosus*
- Disponible sous forme de dérivé soluble méthane sulfoné.
- Forme des complexes avec les ions trivalents, en particulier, Fe(+3) et Al (+3)
- Élimination rapide dans les urines.
- Administration par voie parentérale

Dose=**2-6 g**

c) TRT chirurgical :

- transplantation rénale ;
- parathyroïdectomie.

Aluminium

VII-Toxicologie analytique :

- ❖ **Prélèvements atmosphériques** : Air: particules retenues par filtre en cellulose et désorption dans HNO₃, Eau, Sol
- ❖ **Prélèvements biologiques** : sang, urines 24H, cheveux, Tissus : os, les poumons, le foie, le cerveau (substance grise) et les parathyroïdes. Les échantillons biologiques sont minéralisés
- ❖ **Méthodes de dosage** :
 - Activation neutronique
 - Polarographie impulsionnelle avec redissolution anodique
 - Microsonde à impact laser (LAMMA)
 - Fluorimétrie
 - Spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS)
 - Spectrométrie d'émission atomique par plasma à couplage inductif (ICP-AES)
 - Spectrométrie d'absorption atomique avec flamme (F-AAS)
 - Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET).

VIII-Biomarqueurs :

1. Diagnostic clinique :

- Asthme : explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec test à la méthacholine.
- Aluminose repose sur : radiographie pulmonaire, EFR
- Syndrome psycho organique : tests psychométriques.

2. Dosages dans les milieux biologiques :

- ❑ **Aluminium urinaire** : sensible pour le suivi biologique des travailleurs charge corporelle, exposition récente : Exposition atmosphérique de 5 mg/m³ → 150 µg/l urine.
- ❑ **Aluminium plasmatique** : IR charge corporelle.
- ❑ **Test à la déféroxamine** : Il est positif quand la perfusion de 5 mg/kg du chélateur dans 100 ml de soluté glucosé à 5 % pendant la dernière heure d'une séance de dialyse, entraîne une augmentation de plus de 150 µg/l de l'aluminium, 24 à 48 heures plus tard.

	Population générale	Dialysés	Professionnels
Aluminium urinaire	≤ 30 µg/l	X	50 - 100 µg/l (soudeurs) 12 - 135 µg/l (production)
Aluminium sérique	≤ 10 µg/l	> 50 µg/l (avant 1992*) < 50 µg/l (après 1992*)	≤ 60 µg/l
Aluminium osseux	1 - 3 µg/g	30 - 100 µg/g	?
Aluminium intracérébral	1 - 3 µg/g	20 - 25 µg/g (avec encéphalopathie) 5 - 7 µg/g (sans encéphalopathie)	?