Henri Pezerat
Toxicologue
Directeur de recherche honoraire au CNRS

février 2004

Aluminium dans l'eau et maladie d'Alzheimer

Résumé : Plusieurs études épidémiologiques, dans six pays différents, ont conclu à une augmentation notable de l'incidence de la maladie d'Alzheimer en relation avec une concentration trop importante de l'aluminium dans l'eau de boisson. Consultés, l'Institut de veille sanitaire et deux agences de sécurité sanitaire, ont publié rapports et conclusions niant, en dépit des faits, le caractère plausible d'une telle relation et refusant par là même toute mesure de prévention lors du traitement des eaux. A la carence des experts répond la carence de la santé publique.

Il y a en France un peu moins de 400.000 cas de démence, la maladie touchant environ 30% de la population âgée de plus de 90 ans. Dans cet ensemble la maladie d'Alzheimer représente près de 300.000 cas, le nombre de personnes à prendre en compte étant nettement plus élevé si l'on y inclue les cas de démence intermittente (probablement plus de 700.000 personnes au total). Cette maladie transforme les fins de vie en calvaire, aussi bien pour les personnes touchées que pour leur entourage.

Chacun s'accorde à dire que cette maladie est pluri-factorielle et que les processus biologiques responsables du vieillissement y jouent un rôle important. Pour leur part les facteurs génétiques n'interviennent que dans moins de 10% des cas. A âge égal, la répartition géographique des cas de maladie d'Alzheimer n'est pas uniforme : la maladie est avant tout propre aux sociétés industrielles développées, d'où le rôle probable de facteurs liés à l'insertion de l'individu dans la société, facteurs qui relèvent de l'activité cérébrale elle même, très sollicitée et stimulée, ou mise en sommeil, non soumise à l'effort chez des personnes isolées et marginalisées.

Mais il existe également des facteurs liés à l'environnement physico-chimique, dans la mesure où les processus biologiques du vieillissement sont aujourd'hui largement reconnus comme liés aux phénomènes dits de stress oxydatif, c'est à dire d'agression oxydante sur l'ensemble des organes. Il est donc certain que des facteurs environnementaux -liés en particulier à des polluants présents dans l'alimentation- interfèrent avec les processus d'agression oxydante, soit pour les freiner, soit pour les accélérer.

Parmi ces derniers facteurs, depuis une quinzaine d'années, une dizaine d'études épidémiologiques dans divers pays ont mis l'accent sur un rôle probable de l'aluminium dans l'eau de boisson, sa présence et son taux étant principalement dus aux traitements industriels que subissent les eaux superficielles avant d'être distribuées comme eau potable. En effet

l'ajout de sels d'aluminium dans ces opérations permet de faire sédimenter nombre de microparticules en suspension.

Des enquêtes ont eu lieu en Norvège, en Ontario, au Québec, en Grande-Bretagne, en Suisse et dans le Sud-Ouest de la France, et certaines sont encore en cours.

Sur la base de telles études, des auteurs canadiens ont avancé une diminution possible de l'ordre de 23% de l'incidence de la maladie d'Alzheimer en Ontario si un abaissement notable de l'aluminium dans l'eau était mis en œuvre.

Par ailleurs, plusieurs de ces études mettent en évidence un gradient de risque en fonction de la concentration d'aluminium dans l'eau, et une augmentation du risque d'autant plus forte que la population prise en compte était plus âgée. Selon les lieux, d'autres facteurs se sont révélés jouer un rôle, par exemple l'augmentation de la concentration en silicates et en fluorure semble inhiber le rôle toxique de l'aluminium. Quelques autres études, en général très discutables au plan méthodologique, n'ont pas trouvé de relation entre la concentration d'aluminium dans l'eau et l'incidence de la maladie d'Alzheimer.

On pouvait semble-t-il s'attendre à ce que prévention et précaution l'emportent et que suite à l'ensemble des études soit abandonné le traitement de l'eau par des sels d'aluminium, d'autant que des solutions alternatives existent et sont déjà fréquemment utilisées, que l'aluminium est un élément non essentiel à la vie, et que sa toxicité pour le système nerveux ne fait de doute pour personne. Rappelons en effet que cette neurotoxicité a été mise en évidence lors des diverses observations en milieux professionnels -la première en 1921- et chez les personnes dialysées pour insuffisance rénale dans les années 1970 avec à la clef plusieurs cas d'encéphalopathies mortelles. Dans ce dernier cas l'aluminium de l'eau se retrouve directement dans la circulation sanguine, sans avoir à passer la barrière intestinale qui protège l'organisme contre ce toxique.

Suite à la dernière publication par une équipe française, en juillet 2000, dans une revue scientifique américaine, d'une étude qui persistait dans la mise en évidence d'un excès de risque de maladie d'Alzheimer lié à l'aluminium hydrique la Direction générale de la santé a demandé une expertise à l'Institut de veille sanitaire et aux Agences de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé.

Cinq groupes de travail ont étudié les données existantes et ont remis leur rapport final en novembre 2003 ainsi qu'un rapport propre à l'IVS spécifiquement centré sur les études épidémiologiques. Dans ce dernier rapport on peut lire : *« Si toutes les études présentées soulèvent des problèmes méthodologiques importants, les études dont la méthodologie est la moins critiquable sont en faveur d'une augmentation du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer,. risque estimé entre 1,5 .et 2,5 pour une concentration hydrique d'aluminium supérieure à 100 ou 110 µg/litre ».*

Or, en conclusion aucune mesure n'est envisagée, et lors de la parution du rapport IVS-Agences, en novembre 2003, le communiqué adressé à la presse déclare :

« A partir de l'ensemble des données disponibles, rien ne permet à ce jour d'affirmer que l'exposition à l'aluminium par l'eau, les aliments ou les produits de santé aux doses habituellement consommées par la population française soit associée à aune augmentation de risque. »

...

« Si certains effets liés à une exposition chronique à l'aluminium peuvent être actuellement considérés comme avérés (encéphalopathie, troubles psychomoteurs, atteinte du tissu osseux sous forme d'ostéomalacie et atteinte du système hématopoïétique sous la forme d'une anémie hypochrome), il apparaît que pour d'autres effets initialement suspectés (c'est le cas de la maladie d'Alzheimer), en l'état actuel des connaissances, une relation causale ne peut être raisonnablement envisagée. »

L'argumentation développée sur près des 200 pages du rapport final est que la relation entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer n'est pas « **plausible** » donc ne peut être retenue, argumentation qui ne résiste pas à une approche plus approfondie des problèmes que pose la toxicité de l'aluminium.

Un rôle spécifique de l'aluminium hydrique est plausible dans la toxicité chronique propre à la maladie d'Alzheimer.

L'argument essentiel -quasiment le seul- opposé à la thèse d'une relation causale entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer, est qu'il n'est pas compréhensible pour les auteurs qu'un tel rôle puisse exister alors que l'aluminium dans l'eau ne représente qu'une faible fraction de l'apport quotidien en cet élément dans la nourriture.

Une telle position des auteurs témoigne de leur part d'une incompréhension ou d'un refus à priori de prendre en compte deux données majeures du problème :

- **La toxicité de l'aluminium** ne peut être fonction de la quantité totale de l'aluminium ingéré. Ce point relève de ce que les chimistes appellent la spéciation, c'est-à-dire la différenciation des espèces chimiques en jeu, pour un élément donné, en fonction de son degré d'oxydation et des groupes qui lui sont liés. Dans le cas de l'aluminium, il est présent dans l'eau et la nourriture sous forme d'un cation où l'élément a perdu trois électrons (symbole Al^{3+}) qui sera toujours accompagné d'autres espèces chimiques car ayant un faible rayon et étant fortement chargé il développe un puissant pouvoir d'attraction pour d'autres entités chimiques. Donc il se lie et s'entoure de ligands, c'est à dire de groupes chimiques chargés négativement ou de molécules très diverses, pour former des **complexes qui représenteront le mode d'existence de l'aluminium dans tel ou tel milieu.** Et il existe des centaines de complexes possibles, chargés positivement ou négativement ou neutres. Et chaque complexe a sa réactivité propre donc sa toxicité propre. Les complexes stables durablement, ou pendant une durée longue mais limitée, présents en solution dans l'eau sont donc obligatoirement différents des complexes de l'aluminium avec les molécules présentes dans la nourriture. Il n'est donc pas possible à priori de récuser une activité spécifique d'au moins une partie de l' aluminium hydrique par rapport à l'aluminium des aliments **puisqu'il ne s'agit pas des mêmes entités chimiques**. Pour ne donner que deux exemples, le cation Al^{3+} se lie aux anions citrates pour former plusieurs complexes différents, solubles et particulièrement aptes à passer la barrière intestinale et atteindre la circulation sanguine. A l'inverse les complexes aluminium-allantoïne ingérés en grande quantité comme pansement gastrique ne traversent pas la barrière intestinale et sont rejetés dans les selles.

- **Second point :** tout élément et de nombreuses molécules classées comme toxiques, subissent après pénétration dans l'organisme une suite de transformations, si bien que le toxique ultime qui va interagir avec telle ou telle cible dans un compartiment

biologique, sera différent du toxique de départ. C'est toute la question de la métabolisation (de la transformation) des toxiques, fonction du chemin suivi dans l'organisme, donc des rencontres effectuées ; mais aussi fonction du temps de séjour dans les divers compartiments biologiques, car -en particulier pour les complexes- les facteurs cinétiques peuvent être aussi importants que les facteurs thermodynamiques.
Or, lors de l'ingestion, l'estomac sépare les phases liquides et solides et évacue beaucoup plus rapidement les premières que les secondes. Le temps de demie-vidange d'un verre d'eau de l'estomac vers l'intestin sera de l'ordre de cinq minutes, contre 120 minutes pour un beefsteak, avec des sécrétions stomacales différentes vis à vis de l'eau ou de la viande. Autant dire que le devenir des complexes alumineux présents dans chacune des phases va en être affecté de façon très différente, et ceci pour ne parler que du passage en milieu stomacal.

Tout ceci n'est pas une preuve d'un danger spécifique propre à l'aluminium hydrique, mais ce sont les données de base qui permettent de comprendre qu'on ne parle pas des mêmes entités chimiques originelles et très probablement ultimes quand on parle de l'aluminium alimentaire et de l'aluminium dans l'eau. Il n'est donc pas recevable d'écrire-comme le fait le rapport IVS-Agences- que les résultats épidémiologiques sur la relation entre aluminium hydrique et maladie d'Alzheimer ne sont pas plausibles parce qu'il y a moins d'aluminium dans l'eau que dans la nourriture.

Les éléments de preuve en faveur d'un rôle de cofacteur de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est au moins quatre éléments de preuve permettant de mettre en cause la toxicité de l'aluminium comme co-facteur aggravant les processus conduisant à la maladie d'Alzheimer.

Premier élément : Tout le monde est d'accord pour reconnaître que l'aluminium est un neurotoxique, non nécessaire dans un quelconque processus biologique du vivant. Il est donc possible sinon probable que sa toxicité puisse apparaître pour de faibles doses administrées sur de longues périodes. La maladie d'Alzheimer étant par excellence une maladie du système nerveux caractérisée par des lésions qui s'accumulent lentement pendant des dizaines d'années, il est donc à priori probable que l'aluminium, lorsqu'il est absorbé régulièrement, même à faible dose, puisse y jouer un rôle. Il n'est par ailleurs pas du tout anormal que l'accumulation de microlésions dues au vieillissement pendant des dizaines d'années, donne un tableau pathologique différent de celui observé lors d'encéphalopathies provoquées par des expositions importantes pendant des temps beaucoup plus courts.

De ce point de vue il semble difficile de partager le point de vue des auteurs du communiqué IVS-Agences, qui considèrent que *« la quasi-totalité des effets observés chez l'homme relèvent du domaine de la toxicité chronique. Les premiers signes de toxicité liés à une exposition chronique à l'aluminium ont été révélés en milieu professionnel et chez les patients hémodialysés. »*

Ce qui apparaît contradictoire avec le constat, deux lignes plus loin, précisant que *« les effets cliniques avérés de l'aluminium sur la santé humaine ont toujours été observés dans les situations engendrant une forte accumulation d'aluminium dans l'organisme. Dans ce cas les effets décrits sont essentiellement neurologiques et osseux. »*

En fait, en expérimentation animale comme chez l'homme, les fortes expositions sont obtenues en court-circuitant la barrière intestinale, et les effets peuvent être alors considérés comme résultant d'une toxicité aiguë et non chronique. Par exemple des encéphalopathies ont été observées en un temps aussi court que trois mois après la première utilisation d'une eau chargée en aluminium chez un hémodialysé.

A l'inverse on peut parler de toxicité chronique pour des expositions faibles et longues entraînant des effets à bas bruit. Les lésions produites s'accumulent alors sans effet clinique notable et sans qu'il y ait -pour l'essentiel- régénération des tissus atteints. Ceci jusqu'au moment où la « plasticité » cérébrale ne peut plus mettre en jeu de voies parallèles et où la personne sombre dans la démence.

Second élément : La maladie d'Alzheimer, pour l'essentiel maladie de la vieillesse est une maladie liée au déséquilibre progressif au niveau du cerveau entre entités oxydantes et antioxydantes, donc avec apparition progressive de microlésions dues à des agressions oxydantes. Ces lésions au niveau du cerveau ne sont pas spécifiques à la maladie d'Alzheimer. Elles existent chez tout homme âgé sain d'esprit, et leur nombre et leur gravité augmentent avec l'âge puisque plus de 80% des sujets non atteints de maladie d'Alzheimer de plus de 75 ans sont porteurs de ces lésions.

Par ailleurs il est aujourd'hui prouvé que l'aluminium en milieu biologique favorise et amplifie les processus d'agression oxydante. En conséquence sachant que pour cet élément les organes cibles relèveront du système nerveux, puisque sa neurotoxicité ne fait pas de doute, il est logique et cohérent d'imaginer une relation entre la quantité et probablement la qualité (c'est à dire la nature des complexes) de l'aluminium ingéré apte à atteindre le cerveau, et l'incidence de la maladie d'Alzheimer.

Troisième élément : C'est en principe la barrière intestinale qui protège l'homme contre la toxicité de l'aluminium, sauf qu'elle peut être franchie par divers complexes de l'aluminium avec des ligands organiques de bas poids moléculaire comme le citrate... En moyenne il est admis qu'entre 0,1% et 0,5% de l'aluminium alimentaire et hydrique passe cette barrière pour se retrouver dans la circulation sanguine où une forte proportion sera prise en charge par la protéine spécialisée dans le transport du fer (la transferrine). Au niveau des reins 90% de cet aluminium circulant sera éliminé vers les urines. La fraction restante sera retenue -pendant des temps variables- dans les os, le cerveau, les reins, les glandes parathyroïdes, le foie et les muscles. Les phénomènes d'épuration des organes de rétention sont encore mal connus. Par ailleurs le passage de la barrière intestinale varie avec la dose. Plus la dose est forte, moins la proportion transférée est importante. Il varie également avec l'âge et apparaît plus important chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. Au final il reste beaucoup d'inconnues, par exemple pour expliquer pourquoi -à partir d'un isotope relativement stable, l'aluminium 26- il existe des différences considérables entre animaux recevant à jeun une même quantité d'aluminium dans l'eau. Les quantités retenues dans le cerveau varient d'un facteur 1 à un facteur 10 et même à un facteur 100.

Ceci étant, il est acquis qu'il y a contamination par l'aluminium au niveau du cerveau. Bien que de nombreux travaux aient révélé la présence d'aluminium au niveau de certaines des lésions (dégénérescence neurofibrillaire) rencontrées lors d'une maladie d'Alzheilmer, il y a encore quelques contestations sur ce point.

Par contre, il n'y a plus de doute sur la présence d'aluminium au cœur des plaques séniles présentes en grand nombre dans le cerveau des malades, et qui joueraient -d'après le rapport IVS-Agences- le rôle le plus important dans la maladie d'Alzheimer. La position de l'aluminium lié à des silicates, au centre de ces plaques séniles est fortement évocatrice selon plusieurs auteurs, d'un rôle précoce ou initiateur de l'aluminium dans la formation de ces plaques.

Le quatrième et dernier élément de preuve a déjà été abordé ci-dessus. C'est celui qui relie dans diverses populations, la concentration d'aluminium dans l'eau de boisson à l'incidence des cas de démence ou de maladie d'Alzheimer. Nous avons déjà expliqué qu'une relation de causalité entre tout ou plus probablement partie de cet aluminium hydrique et la maladie d'Alzheimer était plausible et qu'on ne pouvait lui opposer un taux plus important d'aluminium alimentaire, puisqu'en réalité on ne parlait plus alors des mêmes entités chimiques, donc de la même réactivité, donc de la même toxicité. Par exemple une étude récente met plus particulièrement en cause un complexe organique particulier de l'aluminium présent dans l'eau de la région considérée.

Diverses hypothèses ont été avancées -y compris par une équipe française- quant à la nature exacte des complexes susceptibles de jouer le principal rôle dans le franchissement de la barrière cérébrale et dans la toxicité au niveau du cerveau. Il est trop tôt pour conclure sur ce point.

La conclusion logique de ce bref tour d'horizon du problème est qu'il s'avère indispensable d'imposer une valeur limite à l'aluminium dans l'eau ne serait-ce qu'à 50µg/litre, ce qui était d'ailleurs la valeur guide de l'Union européenne dans la directive de 1980. Mais -probablement sous l'influence des lobbies internationaux, celui de l'aluminium et celui des producteurs d'eau de boisson- la valeur guide ci-dessus a été remplacée en 1998- lors d'une nouvelle directive européenne- par une « valeur paramétrique » (ce qui ne veut rien dire) de 200µg/litre. Et les dépassements de cette valeur sont notables dans certaines régions. Le passage à une valeur limite à 50µg/litre obligerait à abaisser la teneur en aluminium dans plus de 50% de la production d'eau potable à partir d'eaux superficielles.

Il est hautement regrettable que le rapport des institutions, ayant mobilisé cinq groupes d'experts pendant trois ans, n'ait abouti qu'à des conclusions totalement en désaccord avec le principe de précaution. Ce n'est sans doute pas un hasard si les experts, lors de leurs travaux n'ont entendu ni les toxicologues spécialisés sur le sujet, ni les chimistes ayant publié des études sur la spéciation des complexes alumineux.

Leur méthode est telle qu'appliquée par exemple à la relation entre tabagisme et cancer, ils devraient déduire des enquêtes que les éléments de preuve sont insuffisants pour conclure, les mécanismes de la toxicité en cause étant loin d'être entièrement connus. Mais ils ne feront pas pareille erreur car le conditionnement social est très différent. Dans les deux cas les experts se contentent de suivre la ligne de pensée dominante, et dans le cas de l'aluminium ils se sont alignés sur la position prise, sous l'égide de l'OMS en 1997, par le « Programme international sur la sécurité chimique », organisme fortement influencé par les experts au service de l'industrie. C'est, hélas, une fâcheuse pratique française en matière de santé publique.