Conseil
Supérieur de la Santé

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8866

Analyse de la toxicité globale de l'aluminium et calcul de l'exposition avec une attention particulière pour les composés d'aluminium dans les produits cosmétiques

In this Scientific Policy Advisory Report, the Superior Health Council of Belgium provides a risk assessment of the global toxicity of aluminium and specific recommendations to the use of aluminium and aluminium compounds in cosmetics, in particular in deodorants and antiperspirants.

1 avril 2015

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Le Cabinet de Madame la Ministre Onkelinx sollicite le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) afin d'obtenir un avis sur les conditions d'utilisation sûres des composés d'aluminium dans les produits cosmétiques et en particulier les déodorants et les antiperspirants.

L'avis est également sollicité afin que les concentrations limites et autres restrictions éventuelles permettant de garantir la sécurité d'utilisation de ces produits soient déterminées, compte tenu des autres sources d'exposition de la population à l'aluminium.

2. CONCLUSION / RECOMMANDATIONS

2.1 Conclusions

Chez l'homme, l'aluminium présente une faible toxicité aiguë. Il n'y a pas eu chez l'homme de décès attribués à de fortes quantités d'aluminium ingéré. On ne retrouve pas de description d'effets nocifs chez l'homme imputables à l'ingestion de fortes quantités d'aluminium, hormis le signalement de cas d'ulcération des lèvres et de la bouche chez deux individus sains ayant bu accidentellement de l'eau contaminée par du sulfate d'aluminium {concentrations variant de 30 à 620 mg/l, Clayton (1989)}. L'aluminium est largement utilisé comme antiacide à des doses allant jusqu'à 1200 mg/j (sous forme de glycinate d'aluminium et/ou d'hydroxide d'aluminium) (WHO, 1997).

De même, aucune observation ne rapporte de décès ou d'effets nocifs consécutifs à une exposition aiguë ou de courte durée d'aluminium par voie respiratoire.

Après administration orale à des animaux de laboratoire, les effets toxiques principaux de l'aluminium observés sont une neurotoxicité et une néphrotoxicité. Des effets neurotoxiques (diminution des capacités cognitives) ont également été décrits chez des patients dialysés avec une eau contenant des concentrations élevées en aluminium ou des travailleurs exposés par voie respiratoire à des poussières ou fumées d'aluminium. Le CSS s'accorde avec l'European Food Safety Authority (EFSA), le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), le

BfR (*Bundesinstitut für Risikobewertung*) et le Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) sur le fait que des preuves circonstancielles ont suggéré un lien entre l'aluminium et l'apparition de désordres neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson mais qu'aucun lien causal n'a été prouvé. Les dernières avancées scientifiques concernant la physiopathologie de ces maladies et les différences histologiques des lésions observables plaident d'ailleurs de plus en plus en défaveur d'un rôle de l'aluminium dans ce contexte.

Le CSS s'accorde également avec les conclusions de l'EFSA et considère que les effets clastogènes et aneugènes observés sont probablement le résultat de mécanismes indirects et que ces effets ne sont observés qu'à des niveaux d'exposition élevés.

Des études sur des souris ou lapins mâles ont montré que l'aluminium pouvait provoquer une toxicité au niveau des testicules, une diminution de la qualité du sperme et une réduction de la fertilité. Chez le chien, une toxicité testiculaire a également été observée après administration d'aluminium dans la nourriture pendant 26 semaines. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au niveau des études de reproduction sur plusieurs générations chez le rat. De fortes doses d'aluminium par gavage chez des rats et souris ont induits des effets embryotoxiques et fetotoxiques. Les études en laboratoire sur animaux (rats et souris) montrent également que l'aluminium est néfaste pour le développement du système nerveux. Quelques études ont examiné les effets potentiels d'une exposition professionnelle par inhalation à l'aluminium sur la reproduction. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve suggérant un lien entre des facteurs présents sur le lieu de travail et l'excès d'anomalies congénitales rapporté.

<u>En ce qui concerne les applications cosmétiques :</u>

De nombreux composés d'aluminium peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques. Le chlorohydrate d'aluminium est l'un des plus utilisés, en particulier dans les déodorants et antitranspirants. Il faut distinguer les antitranspirants des déodorants. Les déodorants sont des produits cosmétiques qui préviennent les odeurs corporelles provoquées par la décomposition de la sueur par des bactéries au niveau des dessous de bras, pieds et autres zones du corps. Les déodorants sont typiquement composés de parfums, substances antibactériennes et substances qui neutralisent les odeurs déplaisantes ou une combinaison de ces ingrédients. Les antitranspirants sont des produits cosmétiques qui diminuent ou réduisent fortement la quantité de sueur en formant des bouchons d'un gel polymère d'hydroxyde d'aluminium insoluble au niveau des canaux sudoripares qui empêchent temporairement la sueur d'atteindre la surface de la peau.
Des composés à base d'aluminium sont largement utilisés dans les antitranspirants sans qu'aucun effet néfaste n'ait été rapporté au niveau de la peau. Toutefois, certaines personnes sont inhabituellement sensibles à une application topique de composés d'aluminium et des cas d'irritation ont été rapportés lors de l'utilisation des sels d'aluminium à forte concentration.

L'aluminium n'est pas sensibilisant.

L'analyse critique des données épidémiologiques et des études chez l'animal n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre cancer et exposition à l'aluminium par voie orale. De plus, aucun élément pertinent ne permet non plus de considérer l'exposition par voie percutanée à l'aluminium comme présentant un risque cancérogène. En particulier les données sont insuffisantes pour établir une relation claire entre l'utilisation d'antitranspirants, à base d'aluminium, au niveau des aisselles et le cancer du sein.
Au vu de ces données scientifiques, le CSS considère, comme d'autres institutions, que le développement du système nerveux est la finalité toxicologique critique et que le no-observed-adverse-effect level (NOAEL) de 30 mg/kg pc/j est le plus approprié comme point de départ de son évaluation du risque. Cette valeur correspond à un NOAEL systémique de 30 µg/kg pc/j. Il y a lieu de rappeler que pour fixer une valeur toxicologique de référence relative à des effets sur la

santé humaine, on applique généralement un facteur d'incertitude de 100 (10 variabilité interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique) sur la NOAEL retenue. La **valeur toxicologique systémique de référence pour les effets sur la santé** serait donc de **0,3 µg Al/kg pc/j.**

Le CSS considère également que les études **d'absorption percutanée** disponibles sont de mauvaise qualité et n'ont pas été menées selon les exigences actuelles. En **l'absence de données valables**, en particulier, concernant les antitranspirants, le CSS ne peut, à l'heure actuelle, estimer valablement l'exposition interne à l'aluminium résultant de l'usage de ces produits.

2.2 Recommandations

Compte tenu du fait que les cosmétiques doivent répondre au Règlement n°1223/2009 (EC, 2009) notamment son article 3, il y a lieu de démontrer que ces antitranspirants mis à disposition sur le marché sont « sûrs pour la santé humaine » même lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles. En l'occurrence, le CSS ne peut se prononcer sur le caractère « sûr pour la santé humaine » de ces produits. Sur base des informations disponibles, le CSS recommande donc :

- de ne pas utiliser les déodorants et antitranspirants sur une peau lésée ou immédiatement après épilation ;
- aux femmes enceintes de ne pas utiliser ou limiter l'utilisation de produits antitranspirants ;
- de limiter l'usage d'antitranspirants à forte teneur en sels d'aluminium. Ils ne devraient pas être vendus en grande surface mais en pharmacie (usage thérapeutique : traitement de l'hyperhydrose) ;
- qu'il soit précisé que certains produits dits naturels, comme la pierre d'alun, contiennent également beaucoup d'aluminium ;
- d'avoir un étiquetage clair des produits reprenant la concentration en sel d'aluminium ;
- que des études d'absorption percutanées de l'aluminium soient réalisées chez l'homme dans des conditions réelles d'exposition aux antitranspirants afin de pouvoir estimer l'exposition interne et donc d'établir si l'aluminium, dans les anti-transpirants, présente ou non le caractère d'innocuité requis par la législation relative aux cosmétiques.

Keywords et MeSH descriptors terms[1]

Keywords	**Mesh terms***	**Sleutelwoorden**	**Mots clés**	**Stichworte**
Aluminium	Aluminium	Aluminium	Aluminium	Aluminium
Aluminium oxide	Aluminium oxide	Aluminiumoxide	Oxide d'aluminium	Tonerde
Aluminium hydroxide	Aluminium hydroxide	Aluminiumhydroxide	Hydroxide d'aluminium	Aluminiumhydroxid
Aluminium compounds	Aluminium compounds	Aluminiumverbindingen	Composés d'aluminium	Aluminiumverbindungen
Aluminium silicates	Aluminium silicates	Aluminiulmsilicaten	Silicates d'aluminium	Aluminiumsilicate

** MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.*

[1] Le Conseil tient à préciser que les termes Mesh et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition rapide du scope de l'avis. Pour de plus amples informations sur la méthodologie, consultez le chapitre "Méthodologie".

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET QUESTION 1
2. CONCLUSION / RECOMMANDATIONS 1
2.1 Conclusions 1
2.2 Recommandations 3
3. ELABORATION ET ARGUMENTATION 6
3.1 Méthodologie 7
3.2 Elaboration 8
3.2.1 Généralités 8
3.2.2 Principales sources d'exposition 9
3.2.2.1 Source alimentaire 9
3.2.2.2 Source : matériaux métalliques en contact avec les aliments 10
3.2.2.3 Sources sol et poussières 12
3.2.2.3.1 Sol et poussières ingérées : quantités et proportions relatives 12
3.2.2.3.2 Paramètres retenus et estimation de la quantité d'éléments absorbée à partir de sols et poussières et transposition de l'enfant à l'adulte 13
3.2.2.4 Inhalation 14
3.2.2.4.1 Présence de contaminants métalliques dans l'air 14
3.2.2.4.2 Volume d'air inhalé par jour 14
3.2.2.5 Exposition via l'eau 15
3.2.2.6 Sources additionnelles occasionnelles : médicaments et vaccins 15
3.2.2.7 Synthèse des sources hors problématique 16
3.2.2.7.1 Synthèse de la littérature 16
3.2.2.7.2 Synthèse du CSS concernant les sources hors problématique 17
3.2.3 Sources additionnelles fréquentes : dentifrices et rouges ou brillant à lèvres 19
3.2.3.1 Rouges à lèvres / brillant à lèvres 19
3.2.3.2 Dentifrices 19
3.2.3.3 Doses utilisées retenues 19
3.2.3.4 Exposition 20
3.2.4 Sources additionnelles fréquentes : Antitranspirants 21
3.2.5 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion 24
3.2.5.1 Absorption par voie orale 24
3.2.5.2 Absorption par voie percutanée 25
3.2.5.3 Distribution 28
3.2.5.4 Excrétion 29
3.2.6 Identification des dangers pour la santé 30
3.2.6.1 Toxicité aiguë 30
3.2.6.2 Irritation de la peau et sensibilisation de la peau 31
3.2.6.3 Toxicité répétée 32

3.2.6.4 Génotoxicité 35
3.2.6.5 Cancérogénicité 36
3.2.6.6 Toxicité pour la reproduction 38
3.2.6.6.1 Effets sur la fertilité (résumé) 38
3.2.6.6.2 Toxicité pour le développement (résumé) 39
3.2.6.6.3 Effets sur la fertilité (évaluation complète) 40
3.2.6.6.4 Toxicité sur le développement (évaluation complète) 44
3.2.6.7 Neurotoxicité 47
3.2.6.8 Effets sur le tissu osseux 54
3.2.6.8.1 Ostéomalacie (OM) 54
3.2.6.8.2 ABD (Adynamic bone disease) 54
3.2.6.8.3 Formation osseuse de novo 55
3.2.6.8.4 Dose-réponse 55
3.2.7 Caractérisation des dangers 57
3.2.7.1 Résumé des effets de l'aluminium sur la santé 57
3.2.7.2 Etablissement des doses de référence 58
3.2.7.3 Estimations de l'exposition à l'aluminium lors de l'utilisation d'antitranspirants 59
4. REFERENCES 61
5. ANNEXE(S) 70
6. RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE 70
7. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL 71

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

ABD :	*Adynamic bone disease*
AFC:	*Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food*
AFSSA :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).
Al :	Aluminium
AIBD:	*aluminum-induced bone disease*
APS :	*Potassium aluminium sulfate*
BfR:	*Bundesinstitut für Risikobewertung*
BPL :	Bonnes pratiques de laboratoire
CAS *:*	*Chemical Abstracts Service*-registry number
CSS:	Conseil Supérieur de la Santé
CSSC :	Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs
CTE :	*Central Tendency Exposure* - Exposition en Tendance centrale
DTH :	Dose tolérable hebdomadaire
DHTP:	Dose hebdomadaire tolérable provisoire
DJT:	Dose journalière toxique
DNF :	Dégénérescence neurofibrillaire
ECA :	Enquête Nationale de la Consommation Alimentaire
EDTA :	Acide éthylène diamine tétraacétique
EFSA:	*European Food Safety Authority*
FCM :	*Food Contact materials*
GMP:	*Guanosine monophosphate*
IARC:	*International Agency for Research on Cancer*
IC:	intervalle de confiance
ICP-AES:	*Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry*
IUBK:	*Integrated Uptake Biokinetic*
Ip :	Intrapéritonéale
IPCS:	*International Programme on Chemical Safety*
ISSeP :	Institut scientifique de service public
JEFCA:	*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*
LOAEL:	*Lowest-observed-adverse-effect level*
NOAEL:	*No-observed-adverse-effect level*
NFSA :	*Norwegian Food Safety Authority* - l'autorité norvégienne de sécurité des aliments
OCDE :	Organisation de coopération et de développement économiques
OM :	Ostéomalacie
OMS :	Organisation Mondiale pour la Santé
Pc :	Poids corporel
PE :	Plans d'expérience
PM :	*Particulate Matter*
PTWI:	*Provisional tolerable weekly intake*
PN :	Peau normale
PND :	*Postnatal day*
PS :	Peau strippée
QM :	Quantité Maximale
ROS :	*Reactive oxygen species* (espèces réactives à l'oxygène)
RME :	Exposition maximum raisonnable
SCCS:	*Scientific Committee on Consumer Safety*
Si :	Silicium
SWDE:	Société Wallonne de Distribution d'Eau

TSP : *Total Suspended Particles*
US.EPA : *US.Environmental Protection Agency*
VKM: *Norwegian Scientific Committee for Food Safety*
VTR : Valeur toxique de référence
ZR : Zirconium

3.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Afin de répondre à la question, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué au sein duquel des expertises en allergologie, toxicologie, oncologie, neurologie et dermatologie étaient représentées. L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique pertinente publiée dans des journaux scientifiques *peer-reviewed* et par des institutions internationales compétentes en la matière, ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le groupe permanent « cosmétologie et appareils cosmétiques y compris la chirurgie esthétique », le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3.2 Elaboration

3.2.1 Généralités

L'aluminium (Al) est le troisième élément le plus abondant dans la croûte terrestre et est largement répandu dans les minéraux. Il ne se trouve pas dans la nature à l'état d'élément libre en raison de sa réactivité (Beliles, 1994).
Beaucoup de ses composés d'origine naturelle sont insolubles à pH neutre et donc les concentrations de cet élément dans l'eau douce et eau de mer sont relativement faibles, moins de 0,1 mg/l. Dans les conditions normales, les composés inorganiques de l'aluminium sont composés principalement d'Al (III). L'aluminium pur a de bonnes propriétés de travail, de mise en forme et de ductilité, sa résistance mécanique est quant à elle assez faible. Par conséquent, l'aluminium est souvent utilisé dans des alliages (Beliles, 1994 ; CoE, 2002).
Bien que certains sels d'Al aient déjà été utilisés dans l'antiquité par les grecs et les romains pour les teintures et comme astringent, l'Al n'a été isolé qu'au milieu du XIXe siècle. En ce sens, c'est un métal jeune et pourtant aujourd'hui il est le métal le plus utilisé après le fer et il représente un important secteur industriel avec plus de 30 millions de tonnes annuelles.
Aujourd'hui, l'Al et ses alliages sont omniprésents dans notre vie. Ils sont utilisés dans le transport, dans le bâtiment et la construction, dans le conditionnement et dans les matériels électriques. Les poudres d'Al sont utilisées, entre autres, dans les pigments et les peintures, comme additifs de carburant, explosifs et propulseurs. Les oxydes d'Al sont employés comme additifs alimentaires, mais aussi utilisés pour la fabrication des abrasifs, des céramiques, des catalyseurs, du papier, des bougies d'allumage, des ampoules, du verre, des fibres résistantes à la chaleur, des alliages, etc.
L'utilisation de l'Al dans la nourriture est variée. Il est employé comme, par exemple, agent de conservation et de coloration, émulsifiant, poudre à lever et agent de floculation. Des minerais naturels, tels que la zéolite et la bentonite, sont utilisés pour la purification de l'eau, le raffinage du sucre, le brassage mais aussi dans l'industrie du papier (Krewski et al., 2007).
Le large éventail d'utilisation de l'Al et de ses alliages est possible grâce à ses qualités chimiques et mécaniques mais aussi grâce à son abondance. Il est le troisième élémentle plus abondant dans la lithosphère après l'O_2 et le silicium (Si). Dans la lithosphère, il se présente dans une large variété d'oxydes minéraux. Avec le Si, il forme les hydroxyalumino-silicates (Exley et al., 2002). En dépôt, ces hydroxyalumino-silicates permettent la pousse des racines, retiennent les éléments de trace, maintiennent l'équilibre de pH, et leurs cavités permettent de rendre l'eau disponible. Il n'existe pratiquement pas de vie végétale qui ne dépende de ces hydroxyalumino-silicates (Hapke, 1993).
Malgré cela, bien que l'Al se trouve en petite quantité dans chaque organisme, il ne remplit, à notre connaissance, aucune fonction biologique dans aucun des organismes vivants connus (Williams, 1996).

3.2.2 Principales sources d'exposition

3.2.2.1 Source alimentaire

La principale source d'aluminium trouverait son origine dans les denrées alimentaires. Les niveaux mesurés d'aluminium dans les denrées alimentaires non transformées vont de moins de 0,1 mg / kg dans les œufs, les pommes, le chou cru, le maïs, les concombres et jusqu'à 4,5 mg / kg dans le thé (Pennington et Jones, 1989 ; Pennington et Schoen, 1995 ; MAFF, 1993).
Les céréales et produits céréaliers, les légumes et boissons semblent être les principaux contributeurs (> 10 %) à l'ingestion d'aluminium alimentaire dans la population générale (EFSA, 2008).
D'importantes sources d'exposition non-alimentaires à l'aluminium sont les médicaments (par exemple les antiacides ou aspirine tamponnée) (Krewski, 2007) et les cosmétiques par voie cutanée (par exemple, les antisudorifiques) (Afssaps, 2011).
On trouve des valeurs beaucoup plus élevées dans certains aliments transformés industriellement, où des sels d'aluminium ont été ajoutés en tant qu'additifs alimentaires. Toutefois, dans l'UE l'utilisation de sels d'aluminium comme additif alimentaire est limitée à certains produits. L'aluminium en tant que tel est autorisé pour la décoration en confiserie (directive 95/2/CE).
L'exposition alimentaire moyenne des adultes via l'eau et la nourriture (en situation non-professionnelle) est sujette à une grande variation selon les différents pays et, au sein d'un pays, selon les différentes enquêtes. Elle varie de 1,6 à 13 mg d'aluminium par jour correspondant à 0,2 à 1,5 mg / kg de poids corporel par semaine pour un adulte de 60 kg. Chez les enfants l'ingestion alimentaire est généralement plus élevée que chez l'adulte parce que exprimée en fonction du poids corporel. Ce groupe présente donc une exposition potentielle plus grande. Chez les enfants, l'exposition potentielle estimée au percentile 97,5 varie de 0,7 mg / kg pc par semaine pour les enfants âgés de 3-15 ans à 2,3 mg / kg pc par semaine pour les tout-petits (1,5-4,5 ans) en France et 1,7 mg / kg pc par semaine pour les 4-18 ans au Royaume-Uni (EFSA, 2008).

L'exposition moyenne de la population française à l'aluminium est estimée à 40,3 µg/kg pc par jour chez les adultes (37,8-45,9) et 62,2 µg /kg pc par jour chez les enfants (59,2-66,3). Au 95e percentile, l'exposition est estimée à 69,7 µg / kg pc par jour chez les adultes (57,4-102,4) et 118,8 µg / kg pc par jour chez les enfants (96,5-129,6) (ANSES, 2011).

Tableau 1 : Comparaison de l'exposition alimentaire moyenne hebdomadaire à l'Al.

Country	Average weekly dietary exposure (mg/ person /week)
France[a,b]	11[a], 17[b]
Netherlands[c]	21.7
Japan[c]	31.5
UK[d]	37.8
US[e]	56 - 63 (male), about 49 (female)
Sweden[c]	91 (female)
Australia[c]	16.8 (male), 13.3 (female)
Switzerland[c]	30.8
Hong Kong[f]	36
Finland[c]	46.9
Germany[c]	77 (males), 56 (female)
Mainland China[g]	238

[a] Étude de l'alimentation totale française (EAT) - http://www.anses.fr/Documents/RapportEAT1.pdf.
b Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - http://www.anses.fr/Documents/PASER2006sa0361Ra1.pdf
c IPCS. Al. Environmental Health Criteria 194. Geneva: WHO; 1997.
[d] (Ysart et al. 2000)
[e] (Pennington and Schoen 1995)
[f] (Centre for Food Safety Hong Kong 2009)
[g] (Zhang and Gao 2003)

Cas de la Belgique : Etude d'exposition alimentaire (Alufood)

Une liste représentative des produits alimentaires consommés en Belgique a été établie en se basant sur l'Enquête Nationale de la Consommation Alimentaire de 2004 (ECA). 552 échantillons composés ont été inclus dans cette liste. La teneur en Al des échantillons composés tels qu'achetés a été déterminée par *Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry* (ICP-AES). La majorité des aliments ont une teneur en Al plus faible que 5 mg/kg. En utilisant la méthode Nusser avec le logiciel C-side, la distribution des apports habituels a été estimée. En moyenne, la population belge consomme 0,03 mg/kg (pc)/j d'Al via les produits alimentaires correspondant à 21 % de la valeur de la dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP). Le P95, P97,5 et le P99 consomment 55 %, 69 % et 90 % de la DHTP. La contribution la plus importante à l'ingestion d'Al dans l'ordre décroissant vient des : boissons chaudes (thé, café) > soupes et bouillons > céréales > fruits > produits laitiers (sauf lait, yaourt et fromage) > sucreries (chocolat, bonbons, etc.) > cake, gâteaux > boissons alcoolisées > boissons non-alcoolisées (sauf boissons chaudes) > viandes et charcuteries > sauces et condiments > poissons (y compris les crustacées, mollusques et produits dérivés) > pommes de terre et produits apparentés > graisses > lait, yaourt et fromage > divers (quorn burger, croquettes de crevettes) > légumes et légumes secs > œufs.

Dans certains aliments, l'origine de la présence d'Al est due à l'utilisation des additifs spécifiques contenant de l'Al. Les produits alimentaires dont l'étiquette en mentionnait l'utilisation ont été analysés individuellement. L'ingestion d'Al à partir de ces aliments s'élève à 0,100 µg/kg (pc)/jour, soit 0,33 % de la DHTP. Il est cependant difficile de tirer une conclusion concernant l'utilisation de ces additifs alimentaires puisque l'étiquetage ne mentionne pas obligatoirement tout additif utilisé. Par exemple, aucun additif alimentaire, autre que les colorants, n'a été retrouvé sur les étiquettes des aliments échantillonnés.

3.2.2.2 Source : matériaux métalliques en contact avec les aliments

Ce matériau présente la particularité d'être un élément et un matériau à part entière. Il se retrouve dans les matériaux en contact sous une forme relativement pure telle que les feuilles et barquettes jetables. On va également le retrouver (avec un revêtement) dans le cas de cannettes de boissons. Enfin, on le retrouve sous forme d'alliage dans des ustensiles de cuisine (avec ou sans revêtement).

Il présente de nombreux avantages : façonnable, léger, résistant, etc. Par ailleurs, sa grande aptitude au recyclage en fait un matériau intéressant en regard des préoccupations environnementales.

De par la diversité des usages qui peut en être fait (conservation, préparation, manipulation, etc.), on pourra rencontrer une encore plus grande diversité de scénarios de contact avec les aliments. On remarquera que si son usage est devenu un fait de société, il ne fait pas moins l'objet d'une préoccupation croissante du monde scientifique. On remarquera également qu'il est le seul matériau qui, jusqu'à présent, fasse l'objet d'une restriction d'usage par étiquetage pour des raisons de santé. En effet, l'étiquetage des emballages de feuilles aluminium avertit le consommateur de ne pas en faire usage avec des denrées acides et/ou salées. Cet étiquetage est d'ailleurs déjà recommandé dans les lignes directrices actuelles du Conseil de l'Europe (CoE, 2002).
Des réglementations existent dans les législations françaises et italiennes. Toutefois, elles sont davantage liées à des aspects composition (QM : Quantité Maximale) du matériau que strictement « migration/libération ». Il est actuellement acquis dans le comité d'experts au Conseil de l'Europe que les démarches futures de réglementation devraient se faire en termes de libération et non de QM.

L'aluminium est largement utilisé dans les matériaux en contact avec des aliments tels que les casseroles, ustensiles de cuisine, cafetières, et dans les produits d'emballage tels que des plateaux de nourriture, et des couvercles (Elinder et Sjögren, 1986). Les matériaux en aluminium au contact des aliments sont souvent recouverts d'une résine époxy. Les alliages d'aluminium pour les matériaux au contact des aliments peuvent contenir des éléments d'alliage tels le magnésium, le silicium, le fer, le manganèse, le cuivre et le zinc (norme européenne EN 601 et la norme européenne EN 602). D'autres matériaux de contact, comme les céramiques, contiennent des composés d'aluminium utilisés dans leurs pigments (Elinder et Sjögren, 1986).

Connaissances sur le contact alimentaire

L'aluminium et ses différents alliages sont résistants à la corrosion (Beliles, 1994). Lorsqu'il est exposé à l'air, le métal développe presque immédiatement un film mince d'Al_2O_3. La réaction ralentit ensuite parce que ce film l'isole de l'oxygène, empêchant l'oxydation de se poursuivre. Le film est incolore, résistant et non-écaillable.
L'aluminium réagit avec les acides. L'aluminium pur est attaqué par la plupart des acides minéraux dilués. A pH neutre, l'hydroxyde d'aluminium a une solubilité limitée. Cependant, la solubilité augmente nettement à pH inférieur à 4,5 et supérieur à 8,5 (Elinder et Sjögren, 1986). Les solutions alcalines attaquent rapidement à la fois d'aluminium pur et impur et peuvent dissoudre le métal (Hughes, 1992). Par conséquent, l'aluminium peut être libéré de surfaces non revêtues en contact avec les denrées alimentaires. En outre, l'aluminium peut être libéré de matériaux revêtus en contact avec les aliments si le revêtement n'est pas efficace en tant que barrière fonctionnelle. La libération de l'aluminium à partir de matériaux en contact avec des denrées alimentaires dépend dans une large mesure du pH des denrées alimentaires. Les concentrations en sel (plus de 3,5 % de NaCl) peuvent également augmenter la libération d'ions. L'utilisation de casseroles en aluminium, ustensiles de cuisine en aluminium peut augmenter la teneur en aluminium dans certains types de denrées alimentaires, en particulier lors de stockage à long terme de denrées fortement acides, alcalines ou salées. En général, la cuisson dans des récipients en aluminium augmente la teneur dans les denrées alimentaires de moins de 1 mg / kg pour environ la moitié des denrées alimentaires, et moins de 10 mg / kg pour 85 % des denrées alimentaires examinées par Pennington et Jones (1989). L'eau du robinet portée à ébullition dans une casserole en aluminium durant 10 à 15 minutes peut entraîner des libérations d'aluminium d'un maximum de 1,5 mg/l, en fonction de l'acidité de l'eau et de la composition chimique des ustensiles en aluminium (Gramiccioni et al, 1996 ; Müller et al, 1993 ; Mei et al, 1993 ; Nagy et al, 1994) mais des valeurs jusqu'à 5 mg/l ont été rapportées dans une étude (Liukkonen-Lilja et Piepponen, 1992). Les aliments acides comme les tomates, le chou, la rhubarbe et de nombreux fruits rouges sont ceux qui le plus souvent conduisent à la libération la plus importante d'aluminium à partir de contenants (Hughes, 1992). Alors que les acides donnent les valeurs les plus élevés, les denrées alimentaires alcalines (moins fréquentes) et des denrées alimentaires avec beaucoup de sel ajouté, peuvent également augmenter la libération d'aluminium (Hughes, 1992 ; Gramiccioni et al, 1996).

La température et le temps de stockage sont connus pour influer sur la libération de l'aluminium dans les denrées alimentaires. Dans une étude utilisant 3 % d'acide acétique, la libération était d'environ 10 fois supérieure à 40 °C par rapport à 5 °C après 24 heures (Gramiccioni et al., 1989). Les valeurs typiques pour la libération de l'aluminium à partir de feuilles étaient < 0,05 mg / dm^2 à 5 °C et 6 mg / dm^2 à 40 °C. Cependant, après 10 jours, la libération était nettement plus élevée : 0,5 mg / dm^2 à 5 °C par rapport à 96 mg / dm^2 à 40 °C (Gramiccioni et al., 1989). La cuisson de différents types de viandes enveloppées dans une feuille d'aluminium a montré une libération accrue d'aluminium par rapport à la viande crue, jusqu'à 5 fois en fonction de la température (jusqu'à 17,2 mg Al/kg de poids frais) (Turhan, 2006).

Les effets combinés des températures élevées pendant la cuisson ou la grillade et le sel / pH faible (ajout de vinaigre) sur les rejets d'aluminium ont été démontrées lors de la cuisson de poissons dans du papier d'aluminium. Cuire le poisson sans aucun ajout de sel et de vinaigre a

conduit à une augmentation de la teneur en aluminium jusqu'à 4 fois (jusqu'à 0,4 mg Al / kg de poids humide) par rapport à du poisson cru. Quand le sel et le vinaigre ont été ajoutés, la teneur en aluminium a été augmentée jusqu'à 68 fois (jusqu'à 5 mg Al / kg de poids humide) (Ranau *et* al., 2001).

Etude belge sur la libération d'Al

Des modèles de prédiction ont été établis et validés pour 5 matériaux en contact avec les denrées alimentaires (*Food Contact Material* - FCM) à l'aide des plans d'expérience (PE). En outre, une enquête d'utilisation d'ustensiles de cuisine a été menée par l'ISP. En combinant les modèles de prédiction avec le résultat de l'enquête, on a estimé qu'en moyenne, la population belge ingère 0,003 mg/kg pc/j d'Al correspondant à 2,2 % de la valeur de DHTP. Le P95, P97,5 et le P99 consomment 6 %, 15 % et 20 % de la DHTP.

3.2.2.3 Sources sol et poussières

3.2.2.3.1 Sol et poussières ingérées : quantités et proportions relatives

Le fait de porter à la bouche les doigts mouillés est plus fréquent chez les plus jeunes enfants. Le comportement "oral"' est susceptible d'accroître considérablement l'absorption de contaminants des sols et des poussières extérieures ou intérieures. Cependant l'absorption de sol et poussières n'est pas absente chez les enfants plus âgés ou chez l'adulte et les quantités de milieux ingérées dépendent des activités et des contaminations.

Les quantités d'éléments chimiques ingérées par les enfants via ingestion de sol et de poussières ont fait l'objet d'études dans les années 80 et 90. Ces études ont depuis fait l'objet d'évaluations et de réévaluations dans la littérature et dans des documents prénormatifs (notamment l'*US. Environmental Protection Agency* (US.EPA), les Pays-Bas, le Canada, et plus récemment la France, puis l'EFSA) pour extraire des informations sur la quantité de sol et de poussières ingérées et utiliser ce paramètre dans des évaluations de l'exposition dans divers sites.

Informations retenues pour calculer l'exposition

1. Ingestion sol/poussières chez les enfants de 1 à 4 ans : la thèse d'A. Jacquet (2007) détaille les méthodologies utilisées par divers réexamens et notamment ceux par Stanek et Calabrese (2001) en vue de l'établissement de ces valeurs. Jacquet détaille les méthodologies utilisées et les divers facteurs de variation pris en compte et retient de cette synthèse les valeurs considérées par Stanek et Calabrese (2001) comme robustes, soit : 25 mg pour le percentile 50 et 91 mg pour P95. Ces valeurs sont établies pour les enfants de 1 à 4 ans résidant dans des sites contaminés.

2. L'EFSA (2010) dans son évaluation de l'exposition au Plomb a retenu pour la problématique des sol/poussières une ingestion journalière de 100 mg d'un mélange de sol et poussières pour un enfant de 2 ans (12,5 kg).

3. Quantité de sol/poussières ingérées par des enfants de 6 à 12 ans. Une étude belge (Steenhout, 1987) évalue cette quantité à 55 mg de poussières par jour en moyenne pour filles et garçons ensemble et à 88 mg/jour dans le cas des garçons seuls. Il s'agit d'une moyenne pour des enfants résidant en zones résidentielles dans le voisinage d'une fonderie ou en zone urbaine.

4. Toutefois, la thèse d'A. Jacquet (2007) ne s'est pas préoccupée de la répartition entre sol et poussières ingérées. Dans le cadre des développements par l'US.EPA du modèle *Integrated Uptake Biokinetic* (IUBK) d'évaluation des risques du plomb chez les enfants de

moins de 7 ans, les valeurs par défaut assignées sont respectivement de 45 % pour l'ingestion de sol (ou de poussières extérieures) et de 55 % pour celle de poussières intérieures (White et al.,1998). Au Canada, Rasmussen (2001) sélectionne pour la ville d'Ottawa une répartition d'ingestion de 29 % de sol et poussières extérieures et de 71 % de poussières intérieures.

5. Dans l'étude de Steenhout (1987), des scénarios d'exposition sont introduits pour de nombreuses sources, dont l'ingestion des particules présentes sur les mains via la contamination des sols et des surfaces par des émissions industrielles ou du Pb "essence". C'est donc de la fraction de particules "fines" dont il s'agit, correspondant à des tailles < 200 µm, susceptibles d'adhérence aux mains (ou même, selon Duggan (1985), à des tailles jusqu'à 10 µm). Des situations de concentrations plus élevées dans les poussières intérieures sont examinées dans des scénarios complémentaires (présence à l'intérieur de vieilles peintures, de "pièges à poussières", etc.).

3.2.2.3.2 Paramètres retenus et estimation de la quantité d'éléments absorbée à partir de sols et poussières et transposition de l'enfant à l'adulte

Nous ne prenons ici en compte que des situations en « tendance centrale » ou de « maximum raisonnable » d'exposition aux poussières et n'examinons pas de situations "pires cas".

Pour les enfants jusqu'à 6 ans, une proportion de 71 % est retenue pour l'ingestion de poussières intérieures, d'après Rasmussen (2001) et un pourcentage de 29 % est utilisé pour l'ingestion de poussières extérieures (ou de particules de sol).

Le choix de la quantité de poussières ingérées par jour est évidemment un facteur déterminant dans le calcul d'exposition. Dans un souci de cohérence avec Rasmussen, nous ferons référence à une valeur "centrale" {Exposition en Tendance centrale (CTE} et à une valeur "raisonnablement maximale" (RME). Nous inscrirons les valeurs retenues par Stanek et Calabrese (2001) dans ce cadre CTE/RME, soit une CTE de 25 mg/jour et une RME de 91 mg/jour.

Etant donné le caractère ubiquitaire des poussières, on ne peut exclure totalement une part de cette source chez l'adulte. Ici, on s'écarte des démarches retenues généralement par les modèles d'exposition qui excluent généralement cette source qui n'a par ailleurs pas été considérée en général dans le cadre de cette thèse. Le but est ici de voir, dans ce cadre particulier, son impact éventuel et niveau pertinent dans l'exposition globale. Ceci a pour but de mieux cerner les éventuelles sources considérées jusqu'à présent.

En ce qui concerne l'exposition de l'adulte aux sols et poussière, Santé Canada (2004) retient une valeur de 20 mg de mix sol/poussière par jour même chez les adultes (Santé canada, 2004), Calabrese et al. (1989) retient : 10 à 100 mg/jour et Lewis et al. (2001) : 2 à 10 mg/jour.

Tableau 2 : Exposition des adultes au sol et poussières

Cas des Adultes	Contaminations			Exposition calculée selon la proportion de 71 % d'ingestion de poussières intérieures et de 29 % de poussières extérieures ou de sol	
	Poussière extérieure (mg/kg)	Poussière intérieure (mg/kg)	Sol (mg/kg)	CTE (en µg ou mg/jour) - Selon Ingestion de 10 mg/jour globalement pour sol et poussières	RME (en µg ou mg/jour) - Selon Ingestion de 20 mg/jour globalement pour sol et poussières
Al (mg)	47700	22900	55750	0,30	0,60

3.2.2.4 Inhalation

3.2.2.4.1 Présence de contaminants métalliques dans l'air

Préalablement, on retiendra que la portion en suspension (particules totales en suspension ou TSP) a en général moins de 40 micromètres de diamètre. Les PM10 (*Particulate Matter*) ou particules en suspension dans l'air, sont quant à elles, celles dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 10 micromètres.

En ce qui concerne les concentrations d'éléments dans l'air, le choix s'est porté sur l'utilisation des données du réseau de surveillance de la qualité de l'air en Wallonie (ISSeP, 2009).
Ceci pour deux raisons :

1. La connaissance des régions étudiées : en effet, les stations de surveillance sont placées à des endroits critiques. Il y a donc lieu de connaître l'environnement particulier dans lequel se font ces mesures afin d'éviter, par exemple, d'extrapoler une situation très particulière à l'ensemble de la population.
2. Les *Particulate Matter* (PM), *Total Suspended Particles* (TSP) sont disponibles pour de nombreux éléments. En outre, le monitoring de l'Institut scientifique de service public (ISSeP) apporte également des données relatives aux particules sédimentables qui sont examinées au point précédent sur l'exposition sol/poussière.

Lors des recherches bibliographiques sur la matière, on remarquera qu'il y a une littérature abondante sur les valeurs PM2,5 ou PM10 (Particulate Matter) en ce qui concerne le Plomb et le Cadmium et ces informations figurent également dans le rapport de l'Institut scientifique de service public (ISSeP, 2009).
Seules les valeurs TSP (*Total Suspended Particles*) sont disponibles en ce qui concerne l'aluminium. Faisons observer que si les valeurs TSP, pour une raison simplement physique, ne peuvent être inférieures à des valeurs PM, il serait cependant utile, pour un calcul d'exposition, de tenir compte dans l'évaluation des concentrations respectives de particules de petite et de plus grande taille.

Les données retenues pour l'évaluation de l'exposition par inhalation sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Particules totales en suspension (TSP) relevées par l'ISSeP sur différentes stations de Wallonie pour les années 2008 et 2009.

	TSP (Médiane-Offagne) - (2009) (µg/m³)	TSP (Max des P95 toute RW) - (2009) (µg/m³)
Al	0,101	0,897

3.2.2.4.2 Volume d'air inhalé par jour

La littérature comporte des données (SARA, 2008) à ce sujet mais nous avons retenu le compendium de Richardson (1997) qui présente l'avantage de donner d'une part une valeur RME et d'autre part une valeur CTE. Par ailleurs, les valeurs de Richardson (1997) permettent également d'aborder la problématique des enfants de 7 mois à 4 ans. La CTE a pour but de représenter la tendance centrale, laquelle peut, selon les paramètres considérés, être représentée pertinemment soit par la moyenne soit par le percentile 50 (médiane). La RME a pour but de considérer l'exposition maximum dite « raisonnable », c'est-à-dire qu'elle considèrera les percentiles élevés (typiquement 90 ou 95 selon l'étude disponible) en écartant autant que possible les valeurs dites « maximales ». En multipliant ces volumes par les concentrations en éléments chimiques dans l'air, on obtient une estimation de l'exposition par inhalation.

Tableau 4 : Quantités (en mg/jour) d'aluminium absorbées par inhalation par l'enfant ou l'adulte masculin.

	ADULTE (M)		**ENFANT (M)**	
Exposition (mg ou µg par jour)	Pour volume inhalé "CTE" de16,7 m³/jour	Pour volume inhalé "RME" de 22,6 m³/jour	Pour volume inhalé "CTE" de 9,4 m³/jour	Pour volume inhalé "RME" de 13,3 m³/jour
Al (mg)	0,0017	0,020	0,00095	0,012

Evaluation d'après les données wallonnes de contamination et d'après les données de Richardson pour les volumes inhalés (cas "CTE" (Tendance centrale) et "RME "Maximum raisonnable").

A noter que le tableau ci-dessus fournit les calculs pour les individus masculins. Ceux-ci présentant des volumes inhalés par jour plus élevés que les individus féminins, cette optique peut être considérée comme conservatrice dans la mesure où elle conduit à maximiser la contribution relative de l'inhalation dans l'exposition totale.

3.2.2.5 Exposition via l'eau

Dans un souci de cohérence, avec la section relative à l'inhalation, les valeurs sélectionnées sont également issues de Richardson (1997) qui présentent l'avantage des donner des valeurs CTE et RME pour l'adulte et pour l'enfant.

On retiendra donc des volumes d'eau consommés par jour de 0,5 L (CTE-enfant) à 1,09 L (RME-enfant) et de 1,3 L (CTE-adulte) à 2,5 L (RME-Adulte).

En multipliant ces volumes par les teneurs en aluminium dans les données issues des *monitorings* de la Société Wallonne de Distribution d'Eau (SWDE, 2011), on obtient les quantités d'éléments absorbées via l'eau représentées dans le tableau suivant :

	Concentration retenue (mg/L)		Exposition (mg/jour)			
	Médiane	Upper Bound ou P90	Enfant		Adulte	
	CTE	RME	CTE	RME	CTE	RME
Al (mg)	0,027	0,091	0,01	0,099	0,035	0,22

3.2.2.6 Sources additionnelles occasionnelles : médicaments et vaccins

Les expositions occasionnelles les plus importantes sont associées à l'utilisation d'antiacides (7.200 mg/j) et d'aspirine (1000 mg/j) (Krewski et al., 2007).

L'administration unique de quelque vaccin (0,2 – 0,6 mg Al par vaccin) que ce soit ne représente qu'un faible pourcentage de l'apport quotidien total et n'entraîne aucun dépassement du seuil de toxicité. En outre, cet apport ne se produit qu'une seule fois.

3.2.2.7 Synthèse des sources hors problématique

3.2.2.7.1 Synthèse de la littérature

Ci-dessous une figure selon Gourier-Fréry et Fréry (2004) résumant l'absorption quotidienne et la distribution de l'Al dans l'organisme humain.

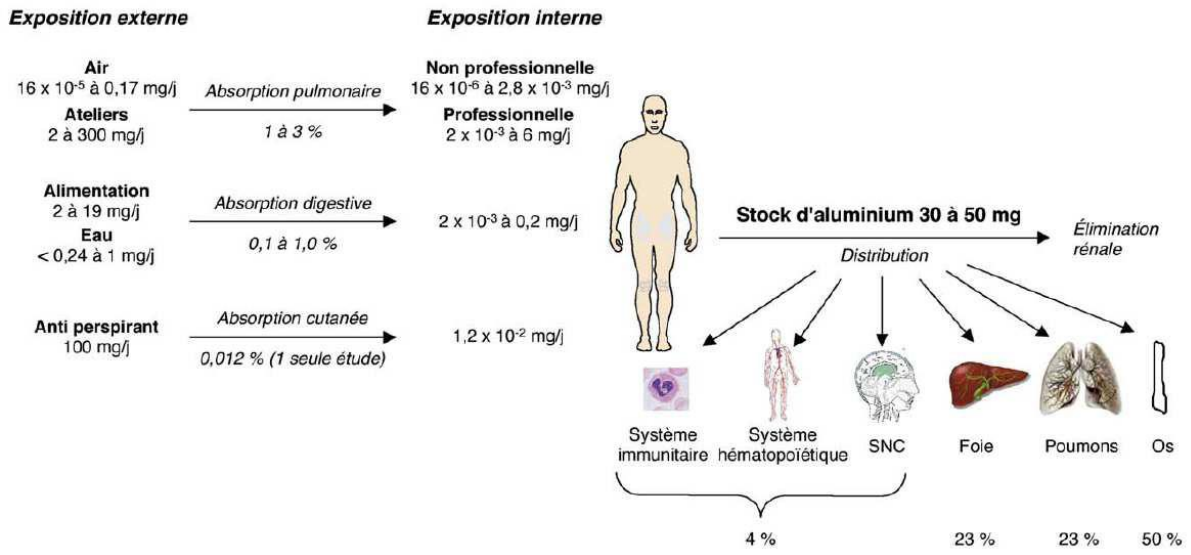

Figure 1 : Absorption quotidienne et distribution de l'Al dans l'organisme humain (Gourier-Fréry and Fréry 2004).

Le tableau 5 résume selon Krewski et al. (2007) les taux de consommation estimés pour la nourriture, l'eau potable, l'air ambiant (suivi par déglutition), l'utilisation d'antiacides, l'utilisation d'aspirine tamponnée, et d'antitranspirants. Les expositions associées à chacune des voies d'exposition indiquées s'étendent sur environ cinq ordres de grandeur.

Tableau 5 : Apports journaliers estimés en Al[a] adapté de Krewski et al. (2007).

Source	Aluminium Concentration	Daily Intake (mg)	Bioavailability[h] (uptake) (%)
Food[b]	0.001 – 40 mg/100 g	7.2 ± 0.3 (females, 14 and older) 8.6 ± 0.7 (males, 14 and older)	0.05 - 0.1
Drinking Water	≤ 200 µg/L	0.16 (mean)[c]	0.3
Ambient Air[a]	0.6-7.0 µg/m^3 (PM_{10}) [occupational: 1-6 mg/m^3 'total']^g	<0.06[f] [3.5-21.0][g]	1.0 - 2.0 (depends on water- solubility)
Antacids[a,d]	60-160 mg/5 mL or 110-174 mg/tablet	120-7200	0.3
Buffered Aspirin[a,d]	---	200-1000	0.3
Anti-perspirants[e]	As powder or solution (25% by w.t.)	100 mg/j[i]	0.012[i]

[a] Basé sur (Van Oostdam et al. 1990).
[b] Source : (Pennington and Schoen 1995). Les contributions par contact des matériaux sont incluses. Des analyses récentes d'Al ont confirmé que les plus hautes concentrations rapportées ici correspondent à certains produits alimentaires (Saiyed and Yokel 2005).
[c] Avec une valeur moyenne dans de l'eau potable de 107 µg/L et un apport journalier de 1.5 L (Nieboer et al. 1995).
[d] Cf la littérature : les opinions divergent sur l'absorption d'Al à travers la peau.
[f] Apport de 23 m^3/jour d'air et 35 % de rétention de particules (Van Oostdam et al., 1990).
[g] Apport de 10m^3 par 8-heure et rétention de particules de 35 % (Van Oostdam et al., 1990 ; ATSDR, 1999).
[h] (Nieboer et al. 1995).
[i] (Gourier-Fréry and Fréry 2004).

Les expositions les plus importantes sont associées à l'utilisation d'antiacides (7.200 mg/j) et d'aspirine (1000 mg/j) (Krewski et al., 2007). Les expositions les moins importantes sont associées à l'inhalation de l'air ambiant et à la consommation de l'eau potable. En utilisant cette information, le tableau 6 estime l'absorption d'Al normalisée au pc (poids corporel).

Les différences de biodisponibilité pour les diverses voies d'exposition changent le classement des voies d'exposition mais seulement de manière limitée.

Tableau 6 : Apport et biodisponibilité d'Al adapté de Krewski et al. (2007).

Source	Concentration in medium[a]	Daily intake mg/day[a,b]	Bodyweight normalized intake mg/kg b.w/day[c]	Bioavailability[a,b] %	Bodyweight normalized uptake (mg/kg b.w./day)
Food – females	10 to 400 µg/g food	7.2	0.10	0.1	1.0×10^{-4}
Food – males		8.6	0.12	0.1	1.2×10^{-4}
Drinking water[d]	100 µg/L	0.16	0.0023	0.3	6.9×10^{-6}
Ambient air – general population	0.6-7.0 µg/m^3 (PM_{10})	0.06	0.00086	2.0	1.7×10^{-5}
Ambient air – occupational exposure	1 to 6 mg/m^3 "total"	21	0.3	2.0	6.0×10^{-3}
Antacids	12 to 32 g/L; or 110 to 174 mg/tablet	7,200	100	0.3	3.1×10^{-1}
Buffered aspirin	Not available	1,000	14	0.3	4.3×10^{-2}
Anti-perspirants[e]	25% by weight	?	?	?	?

a Du Tableau 5.
b Upper limites sont reportés quand d'application.
c Calculé avec un pc de 70 kg.
d Voir Tableau 4-3 (c).
e Voir Tableau 4-3 (e).

3.2.2.7.2 Synthèse du CSS concernant les sources hors problématique

Tableau 7 : Synthèse du CSS concernant les sources principales (hors problématique) pour une exposition d'une personne de 60 kg.

Exposition d'un adulte de 60 kg		***Al (mg) ou (µg/kg/jour)***
Alimentation	CTE (médian)	1,8
	RME (P95)	*4,7*
Eau de boisson	CTE (médian)	0,027
	RME (P90)	*0,091*
Ingestion poussière/sol (71/29)	CTE (10 mg/jour	0,30
	MRE (20 mg/jour)	*0,60*
Inhalation	CTE (16,7 m³/jour)	0,0017
	RME (22,6 m³/jour)	*0,020*
Matériaux en contact	CTE	0,18
	MRE (P95)	*0,49*
Somme pour scénario (mg/jour)	**CTE**	**2,31**
	RME	***5,90***
Scénario (µg/kg/jour)	**CTE**	**38**
	MRE	***98***
Scénario (µg/kg/jour) en dose interne	**CTE**	**0,04**
	RME	***0,1***

En conclusion, pour l'ensemble de ces sources, nous arrivons à une dose totale CTE de 2,3 µg/jour (correspondant à une dose interne de 0,04 µg/kg/jour - en considérant une biodisponibilité de 0,1% (EFSA)) et RME de 5,9 µg/jour (correspondant à une dose interne de 0,1 µg/kg/jour dose interne).

Toutefois si l'on prend en compte un facteur de bioaccessibilité moindre semblable à celui de l'hydroxyde d'aluminium (forme inorganique) (0,015 % vs 0,1 % - EFSA) plus faible pour l'aluminium issu des sols et poussières, ces chiffres donneraient une dose interne CTE de 0,038 µg/kg/jour et RME de 0,098 µg/kg/jour.

3.2.3 Sources additionnelles fréquentes : dentifrices et rouges ou brillant à lèvres

3.2.3.1 Rouges à lèvres / brillant à lèvres

Les concentrations d'aluminium dans les produits cosmétiques ont été analysées par l'Institut norvégien pour la recherche atmosphérique (NILU, 2011) à la demande de l'Autorité norvégienne de sécurité des aliments (NFSA – *Norwegian Food Safety Authority*). Pour les rouges à lèvres ou brillants à lèvres, la concentration d'aluminium varie de niveaux inférieurs à la limite de détection (0,35 mg/kg) à 2,8 g/kg, avec des niveaux beaucoup plus faibles se trouvant dans les brillants à lèvres (< LOD - 0,8 g Al /kg). La concentration globale médiane d'aluminium rouge à lèvres / brillant à lèvres était de 7,7 g/kg (n = 11). La moyenne est de 8,7 g/kg et le P95 est de 21 g/kg.
La voie d'exposition retenue est l'ingestion involontaire pour l'NFSA (NILU, 2011) alors que c'est la voie transdermique qui est retenue pour le *Norwegian Scientific Committee for Food Safety* (VKM) en 2013.

3.2.3.2 Dentifrices

Le VKM (2013) mentionne des données sur la concentration en aluminium (4,5 %) dans les dentifrices utilisés pour le blanchiment des dents qui ont été obtenues à partir d'une étude antérieure réalisée en 1997 déjà rapportée par l'NFSA dans son rapport de 2011.

Toutefois, le rapport NFSA de 2011 mentionne bien les valeurs de 13 % en hydroxyde d'aluminium correspondant aux 4,5 % en aluminium susmentionnés, mais retient la possibilité d'avoir une concentration de 26 % d'hydroxyde correspondant à 9 % d'aluminium.

La voie d'exposition retenue est l'ingestion involontaire pour le rapport NFSA de 2011 et le rapport du VKM de 2013 avec un facteur de rétention 0,05 % qui tient compte du rinçage et de la dilution des produits finis par application.

3.2.3.3 Doses utilisées retenues

Les différents scénarii présentés retenus par le VKM sont basés sur des valeurs par défaut pour l'exposition quotidienne au rouge à lèvres / gloss et/ou à des dentifrices décrites dans les notes explicatives du SCCS pour les essais d'ingrédients cosmétiques et l'évaluation de leur sécurité (SCCS, 2010) :

• Rouge à lèvres / gloss : 0,057 g / jour (quantité totale de produit utilisée)
• Dentifrice : 2,75 g / jour (quantité totale de produit utilisée)

3.2.3.4 *Exposition*

Le tableau 8 reprend différents scénari à comparer à une dose interne médiane de 2,3 µg/jour et RME de 5,9 µg/jour provenant des sources non-cosmétiques :

	Quantité appliquée/ utilisée (g/jour)	Facteur de rétention	Voie d'exposition	Concentration d'aluminium (%)	Biodisponibilité/ bioaccessibilité	µg/jour dose interne
Rouge/brillant à lèvres						
Mediane (voie ingestion)	0,057	1	Ingestion involontaire	0,77	0,001	0,44
P95 (voie ingestion)	0,057	1	Ingestion involontaire	2,1	0,001	1,20
Mediane (Transdermique)	0,057	1	Transdermique	0,77	0,00012	0,05
P95 (Transdermique)	0,057	1	Transdermique	2,1	0,00012	0,1
Mediane (Transdermique)	0,057	1	Transdermique	0,77	0,006	3
P95 (Transdermique	0,057	1	Transdermique	2,1	0,006	7
Mediane (Transdermique)		1	Transdermique lésé	0,77	0,107	47
P95 (Transdermique)		1	Transdermique lésé	2,1	0,107	128
Dentifrice						
Mediane	2,75	0,05	Ingestion involontaire	4,5	0,00015	0,93
P95	2,75	0,05	Ingestion involontaire	9	0,00015	1,86
Mediane	2,75	0,05	Ingestion involontaire	4,5	0,001	6,19
P95	2,75	0,05	Ingestion involontaire	9	0,001	12,38

Le CSS retient les doses internes médianes de 0,44 et RME de 1,2 µg/jour en dose interne soit 0,007 µg/kg/jour et 0,02 µg/kg/jour pour l'exposition via l'usage de rouge/brillant à lèvres.

Pour ce qui est du dentifrice, le CSS retient les doses internes médianes de 0,93 µg/jour et RME de 1,86 µg/jour en dose interne soit 0,02 µg/kg/jour et 0,03 µg/kg/jour compte tenu de la forme d'aluminium présente dans le dentifrice. Il est, en effet, recommandé de prendre en compte un facteur de bioaccessibilité moindre semblable à celui l'hydroxyde d'aluminium (forme inorganique) (0,015 % vs 0,1 % - EFSA pour denrées alimentaires).

3.2.4 Sources additionnelles fréquentes : Antitranspirants

Les sels d'aluminium dans les antitranspirants, tels que chlorhydrates, forment des bouchons d'un gel polymère d'hydroxyde d'aluminium insoluble au niveau des canaux sudoripares qui empêchent temporairement la sueur d'atteindre la surface de la peau.

Il faut distinguer les antitranspirants des déodorants.

Les déodorants sont des produits cosmétiques qui préviennent les odeurs corporelles provoquées par la décomposition de la sueur par des bactéries au niveau des dessous de bras, pieds et autres zones du corps. Les bactéries se nourrissent de la sueur des glandes apocrines, des peaux mortes et des cellules pilleuses, relarguant des substances dans leurs déchets qui sont la cause première des odeurs. Les déodorants sont typiquement composés de parfums, substances antibactériennes et substances qui neutralisent les odeurs déplaisantes ou une combinaison de ces ingrédients. Les déodorants peuvent agir directement ou indirectement. Une action indirecte peut être le résultat d'une hydrolyse par la sueur de composés plus complexes en composés antibactériens (par exemple du benzoate de benzyle formant de l'alcool benzylique et de l'acide benzoïque) ou par encapsulation de substances actives, créant un dépôt relarguant uniquement les substances actives quand il y a contact avec la sueur.

Les antitranspirants sont des produits cosmétiques qui diminuent ou réduisent fortement la quantité de sueur en formant des bouchons comme indiqué plus haut. Le pH joue un rôle dans ce processus. Les ingrédients typiques sont des dérivés de l'aluminium {chlorure, chlorhydrate ou complexes avec du Zirconium (Zr)} qui montrent également des propriétés astringentes, ce qui ajoute à leur fonction antitranspirante.

Les concentrations d'aluminium dans ces antitranspirants ont été analysées par l'Institut norvégien pour la recherche atmosphérique (NILU, 2011) à la demande de l'Autorité norvégienne de sécurité des aliments. Les antiperspirants à base d'aluminium contiennent 28 à 71 g d'Al/kg, avec une médiane de 41 g/kg (n = 8). La moyenne est de 45,3 g/kg et le P95 est de 66,5 g/kg.

Les scénarii présentés retenus par le VKM sont basés sur des valeurs par défaut pour l'exposition quotidienne aux antitranspirants décrits dans les notes explicatives du SCCS pour les essais d'ingrédients cosmétiques et l'évaluation de leur sécurité (SCCS, 2010) et retiennent une valeur de 1,5 g / jour. L'étude de Loretz, Api et al. (2006) réalisée aux Etats-Unis chez des utilisateurs de produits cosmétiques (340 individus) a permis de déterminer une quantité moyenne de 0,79 g/jour (moyenne géométrique : 0,56 g/jour) et p90 de 1,70 g/jour. L'usage d'une valeur de 1,5 g/jour est donc dans une fourchette haute.

Le tableau 9 reprend différents scénarios à comparer à une dose interne médiane de 2,3 µg/jour et RME de 5,9 µg/jour venant des sources non-cosmétiques.

Antitranspirants	Quantité appliquée/utilisée (g/jour)	Facteur de rétention	Voie d'exposition	Concentration d'Al (%)	Biodisponibilité/ bioaccessibilité	µg/jour dose interne	µg/kg/jour dose interne
Médiane (transdermique) (Flarend Urine)	1.5	1	Transdermique	4.5	0.00012	**8.10**	**0.135**
P95 (transdermique)	1.5	1	Transdermique	6.6	0.00012	**11.9**	**0.20**
Médiane (transdermique) (Flarend peau+urine)	1.5	1	Transdermique	4.5	0.0004	**27.00**	**0.45**
P95 (transdermique)	1.5	1	Transdermique	6.6	0.0004	**39.6**	**0.66**
Médiane (transdermique) (Pineau par VKM peau normale)	1.5	1	Transdermique	4.5	0.006	**405**	**6.75**
P95 (transdermique)	1.5	1	Transdermique	6.6	0.006	**594***	**10**
Médiane (transdermique) (Pineau par VKM peau strippée)	*1.5*	*1*	*Transdermique*	*4.5*	*0.107*	***7223***	***120***
P95 (transdermique)	*1.5*	*1*	*Transdermique*	*6.6*	*0.107*	***10593***	***176***
Médiane (transdermique) (AFSSAPS peau normale)	1.5	1	Transdermique	4.5	0.005	**338**	**5.6**
P95 (transdermique)	1.5	1	Transdermique	6.6	0.005	**495**	**8.25**
Médiane (transdermique) (AFSSAPS peau strippée)	*1.5*	*1*	*Transdermique*	*4.5*	*0.18*	***12150***	***202***
P95 (transdermique)	*1.5*	*1*	*Transdermique*	*6.6*	*0.18*	***17820***	***297***

Antitranspirants	Concentration d'Al (%)	Biodisponibilité/ bioaccessibilité	µg/jour dose interne	µg/kg/jour dose interne	µg/kg/jour dose interne+autres sources au CTE	µg/kg/jour dose interne + autres sources au RME	Marge de sécurité au CTE	Marge de sécurité au RME
Médiane (transdermique) (Flarend Urine)	4.5	0.00012	8.10	0,135	**0,2**	0,285	**150**	**105**
P95 (transdermique)	6.6	0.00012	11.9	0,2	**0,27**	0,35	**111**	86
Médiane (transdermique) (Flarend peau+urine)	4.5	0.0004	27.00	0,45	0,52	0,6	58	50
P95 (transdermique)	6.6	0.0004	39.6	0,66	0,73	0,81	41	37
Médiane (transdermique) (Pineau par VKM peau normale)	4.5	0.006	405	6,75	6,82	6,9	4,4	4,3
P95 (transdermique)	6.6	0.006	594*	10	10,1	10,15	3,0	3,0
Médiane (transdermique) (Pineau par VKM peau strippée)	*4.5*	*0.107*	*7223*	*120*	120	120,15	0,2	0,2
P95 (transdermique)	*6.6*	*0.107*	*10593*	*176*	176	176,15	0,2	0,2
Médiane (transdermique) (AFSSAPS peau normale)	4.5	0.005	338	5,6	5,67	5,75	5,3	5,2
P95 (transdermique)	6.6	0.005	495	8,25	8,32	8,4	3,6	3,6
Médiane (transdermique) (AFSSAPS peau strippée)	*4.5*	*0.18*	*12150*	*202*	202,1	202,15	0,1	0,1
P95 (transdermique)	*6.6*	*0.18*	*17820*	*297*	297,1	297,15	0,1	0,1

Il y a lieu de rappeler que pour fixer une valeur toxicologique de référence relative à des effets sur la santé humaine, on applique généralement un facteur d'incertitude de 100 (10 variabilité interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique) sur la NOAEL retenue. Dans ce cas, pour que l'exposition soi acceptable, il faut une marge de sécurité supérieure ou égale à 100.

Le CSS note une incertitude importante liée au manque de données valables sur l'absorption cutanée.

Le Conseil retient toutefois que, quelles que soient les hypothèses retenues, la NOAEL (convertie en dose interne) prise comme point de départ, à savoir, 30 µg/kg/jour est dépassée selon certaines hypothèses. La marge de sécurité de 100 n'est respectée que selon 2 hypothèses. Dans tous les cas, la source majoritaire est l'exposition aux antitranspirants.

Il est à noter qu'il subsiste également une incertitude importante quant à la biodisponibilité de l'aluminium retenu dans le derme et l'épiderme. Les divergences les plus importantes dans le calcul d'une dose interne viennent de la prise en compte ou non de ce dernier.

En conclusion, le CSS considère que les études disponibles sont de mauvaise qualité et n'ont pas été menées selon les exigences actuelles. En l'absence de données valables d'absorption percutanée de l'aluminium, en particulier, concernant les antitranspirants, le CSS ne peut formuler de conclusions quant à l'exposition interne à l'aluminium résultant de l'usage de ces produits.

3.2.5 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

La cinétique et le métabolisme de l'aluminium sont conditionnés par la forme de l'aluminium, le pH du milieu et l'affinité de l'élément pour certaines protéines de transport (transferrine, composés protéiques de bas poids moléculaire). L'influence de ces différents facteurs se traduit notamment par des demi-vies très différentes d'une espèce animale à l'autre (IPCS, 1997 ; Yokel, 2001 ; Druëke, 2002).

Chez l'homme, les principales voies d'exposition reconnues, sont les voies orale, cutanée et respiratoire. Pour la voie orale, en dehors de toute exposition professionnelle, l'ingestion d'aliments constitue 95 % des apports quotidiens ; l'aluminium présent dans les aliments de base ou l'eau de boisson résulte d'un phénomène naturel, d'un ajout d'additifs alimentaires ou d'une migration du contenant vers le contenu. Dans le cas de l'instauration d'une thérapeutique par médicaments anti-acide ou par pansements digestifs à base d'aluminium, ce pourcentage est majoré. L'inhalation demeure une voie d'exposition mineure, sauf en milieu professionnel où les poussières des ateliers peuvent contenir des teneurs élevées en aluminium (Buclez, 2000).

3.2.5.1 Absorption par voie orale

L'absorption par voie orale de l'aluminium a été montrée dans de nombreuses études, cependant elle est faible (< 1 %) et dépendante de très nombreux facteurs (type de composé, solubilité, co-administration avec de l'eau ou dans l'alimentation, etc.).
En solution acide, les composés de l'aluminium sont susceptibles de se dissocier et de libérer l'ion Al^{3+}. Dans l'estomac, l'ion se présente essentiellement sous forme hydratée $[Al(H_2O)_6]^{3+}$. L'augmentation du pH dans l'intestin induit la formation de complexes avec l'hydroxyde, reformant ainsi des formes insolubles d'hydroxyde d'aluminium $Al(OH)_3$. Seule une fraction de l'aluminium solubilisé est ainsi susceptible d'être absorbée.
La biodisponibilité de l'aluminium après administration par voie orale a été mesurée à l'aide de plusieurs méthodes, utilisant notamment les isotopes Al^{26} et Al^{27}, et à partir de doses élevées. Les résultats sont assez variables : on estime l'absorption à partir de l'eau de boisson à 0,3 % et à partir de l'alimentation à 0,1 %. Une forte variabilité (de l'ordre d'un facteur de 10) est cependant susceptible de moduler l'absorption, en fonction de la forme chimique concernée. Des ligands présents dans la nourriture peuvent également avoir un effet marqué sur l'absorption de l'aluminium, car ils peuvent soit augmenter l'absorption en formant des complexes absorbables (généralement solubles dans l'eau), par exemple avec de l'acide lactique ou citrique, ou réduire celle-ci en formant des composés insolubles, par exemple avec du phosphate ou des silicates dissous.
La valeur de 0,1 % est celle retenue par l'EFSA (EFSA, 2008a) pour évaluer l'exposition systémique par voie orale.

Le JECFA avait recommandé lors de sa 67ème réunion que de nouvelles études soient réalisées sur la biodisponibilité des composés d'aluminium. Les nouvelles données indiquent que l'absorption d'aluminium après ingestion de divers composés d'aluminium chez le rat est généralement de l'ordre de 0,01 à 0,3 % et supportent l'hypothèse que plus les composés d'aluminium sont solubles dans l'eau, plus ils sont biodisponibles (JECFA, 2011). Selon certaines indications, il y aurait des différences selon le sexe au niveau de l'absorption chez le rat et la proportion de la dose absorbée serait plus faible après administration répétée qu'après administration unique. L'absorption d'aluminium chez des volontaires humains serait du même ordre de grandeur que chez le rat avec des indications selon lesquelles l'absorption serait plus importante chez les sujets âgés. L'absorption peut être modifiée par des substances présentes dans l'alimentation.

Conclusions

La valeur de 0,1 % est celle retenue par le CSS pour évaluer l'exposition systémique par voie orale. Plus les composés d'aluminium sont solubles dans l'eau, plus ils sont biodisponibles. L'absorption peut être modifiée par des substances présentes dans l'alimentation.

3.2.5.2 Absorption par voie percutanée

Pour les usages cosmétiques de l'aluminium, la majorité sera appliquée dans des formulations où l'aluminium sera insoluble, ce qui signifie que très peu de l'aluminium appliqué sera bioaccessible pour être absorbé par voie percutanée.

Le cas des antitranspirants est une exception au niveau de la formulation car dans ce cas, l'aluminium est soluble à un pH faible dans la formulation. Ensuite, il est rendu insoluble en étant neutralisé par la sueur à la surface de la peau et au niveau des canaux sudoripares, où un bouchon obstructeur d'hydroxyde d'aluminium est formé. Ceci limite également la bioaccessibilité de l'aluminium pour ces produits (Cosmetic Europe, 2012).

Généralement considérée comme faible, l'absorption percutanée de l'aluminium est cependant très peu documentée. La plupart des études, ont été réalisées dans des conditions non conformes aux recommandations de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Elles portent généralement sur des formes d'aluminium différentes et se heurtent probablement à la difficulté analytique de la contamination des échantillons par l'aluminium présent dans l'environnement du laboratoire.

Dans l'étude d'Anane et collaborateurs (1995), 0,1 à 0,4 µg/j (0,01-0,04 µg Al/j) de chlorure d'aluminium soluble ($AlCl_3$, $6H_2O$) ont été appliqués sur la peau de souris pendant 130 jours. Une augmentation des niveaux d'aluminium dans l'urine des souris exposées a été observée. Cette étude n'est pas pertinente en raison de biais méthodologiques. Des études antérieures sont citées dans cet article, elles ont été réalisées sur peau de souris *in vitro*, aboutissant à de forts taux d'absorption : 98 % pour la dose de 50 ng et 45 % pour la dose de 100 ng.

L'application topique de faibles concentrations de chlorure d'aluminium (0,025-0,1 µg/cm^2), sur la peau rasée de souris saines Swiss pendant 130 jours, a engendré une augmentation significative de l'aluminium dans les urines, le sérum et le cerveau, notamment au niveau de l'hippocampe. Ces études montrent que l'aluminium est capable de traverser la barrière cutanée et de se retrouver en quantité importante au niveau cérébral, l'accumulation dépendant de la quantité appliquée et de l'âge de l'animal.

L'exposition de souris gravides, par voie transcutanée au chlorure d'aluminium (0,4 µg/jour) pendant 20 jours, a montré l'existence d'un passage transplacentaire conduisant à une accumulation d'aluminium dans les différents échantillons maternels et foetaux (sérum, liquide amniotique et organes) étudiés (Anane, 1997).

Cependant, ces études effectuées chez le rongeur sont difficilement transposables à l'homme, l'épiderme de souris ne comprenant que deux à trois assises cellulaires contre 20 à 30 chez l'homme. Il faut d'ailleurs noter que les recommandations européennes déconseillent en effet l'utilisation de peaux de rongeurs ou d'épidermes reconstruits pour les études de biodisponibilité transcutanée.

Flarend et collaborateurs (2001) ont réalisé une étude préliminaire d'absorption percutanée de l'aluminium dans des antitranspirants en utilisant de l'Al^{26}. Après application répétée pendant 6

jours sous pansement occlusif de chlorhydrate d'aluminium à 21 % (soit environ 13 mg d'aluminium) au niveau de chaque aisselle de 2 volontaires (un homme et une femme), sur peau préalablement lésée par deux « strips », des échantillons sanguins et urinaires ont été prélevés. L'aluminium est détecté dans le sang 6 heures après la première application et reste détectable pendant 15 jours. Les urines montrent une élimination pendant les jours suivant l'application. Les résultats de cette étude estiment que la proportion d'aluminium absorbée est en moyenne de 0,012 % et la proportion absorbable correspondant à la dose absorbée additionnée aux quantités stockées dans la peau étant en moyenne de 0,04 %. La valeur la plus élevée de la dose absorbable est de 0,052 %. Les insuffisances de cette étude non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), réalisée sur 2 volontaires seulement, ne permettent pas d'utiliser ces résultats dans l'évaluation du risque.

Tableau 10. Elimination et dose absorbable d'aluminium chez 2 volontaires après application cutanée de chlorhydrate d'aluminium, d'après Flarend et collaborateurs (2001).

	Dose appliquée (mg)	Urines (µg)	Peau (µg)	Dose absorbable (urines + peau)	
				Total (µg)	Pourcentage (%) de la dose appliquée
Sujet 1 (homme)	13,3	1,1	2,6	3,7	0,028
Sujet 2 (femme)	12,4	1,9	4,5	6,4	0,052
Moyenne	12,85	1,5	3,55	5,05	0,040

Plus récemment, une étude d'absorption percutanée *in vitro* de chlorhydrate d'aluminium à travers de la peau humaine a été réalisée selon les recommandations de l'OCDE TG428 et celles du CSSC (SCCP, 2006) (Laboratoire PMIC 2007, Pinneau et al., 2012). Trois formulations : base pour aérosol, roll-on et stick, contenant du chlorhydrate d'aluminium de formule [Al_2 $(OH)_5$ Cl, $2H_2O$] ont été appliquées *in vitro* sur peau humaine. Leurs concentrations en chlorhydrate d'aluminium, en aluminium et les quantités déposées sont indiquées dans le tableau 11. Les échantillons de peau entière proviennent de 5 donneurs. Afin de se placer dans des conditions d'application similaires aux conditions d'application raisonnablement prévisibles d'utilisation (sur peau rasée, sous l'aisselle), l'une des formulations a été testée en conditions occlusives, sur peau strippée (par l'application de 10 « strips » successifs). Les résultats de chaque groupe sont rapportés dans le tableau 12. Les prélèvements d'aluminium dans le milieu récepteur ont été effectués à 6, 12 et 24 heures. À l'issue de la période d'exposition de 24 heures, l'aluminium a été analysé dans les différentes structures de la peau : *stratum corneum*, épiderme *via*ble, derme, et dans le matériel de lavage. Les différentes couches du *stratum corneum* ont été séparées par 3 « strips » (adhésifs) successifs. L'épiderme et le derme ont été séparés mécaniquement. L'aluminium a été dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique avec effet Zeeman. Le biais principal réside dans les balances massiques (indiquées dans le tableau 11), qui ne sont acceptables que dans l'intervalle 85-115 %.

Tableau 11. Formulations cosmétiques testées et quantités appliquées dans l'étude du Laboratoire PMIC (2007).

Type de formulation	Concentration en ACH* (%)	Concentration en Aluminium (%)	Quantité de formulation appliquée ($mg.cm^{-2}$)	Quantité d'aluminium appliquée ($\mu g.cm^{-2}$)	Épaisseur des échantillons de peau (µm)	PIE** ($g/m^2/h$)	Bilan massique (%)
Aërosol	38,5	9,87	2,59±0,28	248,381	1424±438	4,4±1,2	51±10
Emulsion "roll-on"	14,5	3,72	4,55±0,28	164,255	1424±363	4,1±1,4	124±8
Stick peau normale	21,2	5,43	3,10±0,64	163,68	1357±250	4,7±1,8	140±29
Stick peau strippée			3,61±0,72	190,608	1341±299	13,7±5,4	80±15

* AC H : chlorohydrate d'aluminium
** PIE : perte insensible en eau

Les quantités d'aluminium absorbées ont été obtenues par des mesures au cours de l'exposition dans le liquide récepteur, à 6, 12 et 24 h. Les quantités d'aluminium augmentent au cours du temps, quel que soit l'échantillon. Ce résultat pourrait résulter d'une contamination provenant de l'environnement et s'accumulant au cours de l'étude.

Les quantités d'aluminium absorbables présentes dans la peau ont été déterminées à partir de l'ensemble des couches de la peau, à l'exception des couches supérieures du *stratum corneum* susceptibles d'être naturellement éliminées par desquamation. Le devenir de la substance dans les couches viables de la peau étant inconnu, ces quantités ont été prises en compte pour l'évaluation de la dose d'exposition systémique.

Les valeurs des bilans massiques des quatre conditions expérimentales, présentées dans le tableau 11, sont exclues des valeurs cibles de 100 ±15 %. Considérant cette limite, seules les deux conditions expérimentales ayant donné lieu aux meilleurs bilans massiques ont été conservées pour l'analyse : les groupes correspondant aux formulations « émulsion roll-on sur peau normale (PN) » et « stick sur peau strippée (PS) » (124 ± 8 % et 80 ± 15 %). Les bilans massiques étant différents de la valeur cible de 100 ± 15 %, le résultat a été corrigé pour en tenir compte.

Tableau 12. Résultats des formulations émulsion « roll-on » sur peau normale et « stick » sur peau strippée

	Quantité corrigée d'Al dans l'épiderme viable ($\mu g/cm^2$)	Quantité corrigée d'Al dans le derme ($\mu g/cm^2$)	Quantité corrigée d'Al dans le liquide récepteur ($\mu g/cm^2$)	Cumul (E + D+ LR) ($\mu g/cm^2$)	Quantité d'Al déposée ($\mu g/cm^2$)	% de la dose déposée
Roll-on peau normale, bilan massique 124%						
Moyenne	0.275	0.032	0.000	0.308	164.297	0.18
Ecart type	0.357	0.042	0.001	0.385	10.207	0.22
Moyenne + 2 écart types						0.63
Correction par le bilan massique						0.5
Stick, peau strippée bilan massique 80%						
Moyenne	9.373	1.827	0.007	11.206	190.5	5.73
Ecart type	7.82	1.143	0.021	8.901	37.954	4.17
Moyenne + 2 écart types						14.07
Correction par le bilan massique						17.6

Ainsi, après application de l'émulsion « roll-on » sur peau normale, l'absorption cutanée de l'aluminium peut être estimée à 0,5 %. De même, après application du « stick » sur peau « strippée », l'absorption cutanée de l'aluminium peut être estimée à 18 %.

Les conclusions de cette étude sur plusieurs formulations cosmétiques à base d'aluminium sur peau humaine *in vitro* sont :

- les quantités absorbées à l'issue des 24 h correspondant à l'absorption systémique de l'aluminium peuvent être considérées comme négligeables (< 0,03% de la dose appliquée) quelle que soit la formulation ou l'état de la peau ;
- les quantités présentes dans les compartiments cutanés correspondant à l'aluminium absorbable susceptible de se retrouver dans la circulation systémique à partir du réservoir que constitue la peau, sont estimées dans des conditions de peau normale et de peau strippée. Selon les recommandations du comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC), l'absorption est déterminée pour une peau normale, et fixée à 0,5 % ; les résultats issus de la peau strippée, correspondent à un scénario maximalisant et donnent lieu à un taux d'absorption de 18 % ; ils permettent d'affiner l'évaluation du risque en distinguant des précautions d'emploi.

Le CSS considère que cette étude comporte également de nombreux biais (larges variations dans les mesures d'aluminium dans tous les échantillons, larges variations au niveau des balances massiques) et ne considère pas cette étude comme valable.

Conclusion

Le CSS note une incertitude importante liée au manque de données valables concernant l'absorption percutanée.

Une incertitude importante subsiste notamment sur la biodisponibilité de l'aluminium retenu dans le derme et l'épiderme. Les divergences les plus importantes dans le calcul d'une dose interne viennent de la prise en compte ou non de ce dernier.

Le CSS considère que les études disponibles sont de mauvaise qualité et n'ont pas été menées selon les exigences actuelles.

3.2.5.3 Distribution

Des études réalisées sur des animaux de laboratoire ont montré que l'aluminium est distribué largement dans tout l'organisme (peau, poumons, trachée, prostate, os, etc.) avec des variations selon l'espèce, la voie d'administration et la forme chimique.
Dans les tissus des mammifères, on trouve les niveaux d'aluminium les plus élevés dans le squelette, les poumons, les reins, la rate et les glandes thyroïde et parathyroïde.
Des études ont montré que la majorité de l'aluminium est retrouvée au niveau osseux (Dinman, 2001) et qu'il franchit les barrières fœto-placentaire et hémato-encéphalique, le complexe glutamate/aluminium étant la forme chimique franchissant le plus facilement cette dernière (Deloncle, 1990 -1995).

Chez l'homme, l'expérience que l'on a sur des patients dialysés a montré que l'aluminium pouvait s'accumuler dans le squelette et le cerveau (Crapper, 1980 ; Zumkley, 1987).
L'accumulation d'aluminium dans les tissus varie avec le sel d'aluminium administré, avec l'espèce concernée, la voie d'administration (Yokel, 1988) ainsi qu'avec l'âge, la fonction rénale, l'état de santé et les facteurs alimentaires (Greger, 1993).

Dans le cerveau, les niveaux d'aluminium augmentent avec l'âge, et on trouve les niveaux les plus élevés dans la matière grise (Zumkley, 1987 ; Dollinger, 1986).
La charge naturelle en aluminium varie de 30 à 50 mg, et se répartit essentiellement dans le squelette (environ 50 %), les poumons (environ 25 %) et le foie (20 à 25 %). Le pourcentage restant se répartit dans les autres organes, à savoir, le système nerveux central, la rate, etc.
Les valeurs habituelles fréquentes de l'aluminémie chez l'homme, se situent entre 1 et 16 µg/l (Weberg, 1986 ; Altmann, 1987). Le squelette représente un réservoir de relargage à partir duquel l'aluminium est progressivement libéré dans la circulation (IPCS, 1997).

Les nouvelles études chez le rat ont confirmé que l'aluminium absorbé pouvait traverser la barrière placentaire vers le fœtus et ensuite vers le cerveau du fœtus et qu'il pouvait aussi être transféré chez les jeunes via la lactation (JECFA, 2011). L'administration de sels d'aluminium chez le rat peut résulter en une augmentation des concentrations d'aluminium dans les os, les reins et la moelle épinière. Environ 90 % de l'Al^{3+} dans le plasma est lié à la transferrine et environ 10 % au citrate.

3.2.5.4 Excrétion

Chez l'homme, la majorité de l'aluminium ingéré n'est pas absorbée et est retrouvée dans les fèces (> 95 %). La fraction absorbée est éliminée majoritairement dans les urines et la bile, les reins remplissant leur rôle d'émonctoire principal (Figure 1) (Alfrey, 1986). L'élimination urinaire chez les individus à fonction rénale normale est comprise entre 3 et 20 µg/l (Valkonen et Aitio, 1997 ; Lauwerys, 2001). Des chélateurs, tels que l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) et la déféroxamine, peuvent augmenter l'élimination urinaire de l'aluminium par effet complexant. Gardner et Gunn (Gardner, 1995) ont constaté l'existence de différences interindividuelles dans les taux d'excrétion de l'aluminium.

Tableau 13. Concentrations en aluminium chez l'homme dans les différents milieux biologiques.

	Population générale	**Dialysés**	**Professionnels**
Aluminium sérique	< 10 µg/l	> 50 µg/l (avant 1992*) < 50 µg/l (après 1992*)	< 20 µg/l
Aluminium urinaire	< 20 µg/l	X	50 – 100 µg/l (soudeurs) 12 – 135 µg/l (production)
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)	?

1992 : entrée en vigueur de la réglementation à 10 µg/l maximum dans l'eau de dialyse (pharmacopée européenne, 2ième édition)

3.2.6 Identification des dangers pour la santé

De nombreux rapports ont été publiés qui comprennent une revue étendue des effets de l'aluminium sur la santé (IPCS, 1997 ; EFSA, 2008 et 2011 ; ATSDR, 2008 ; JECFA, 2008 et 2011).

3.2.6.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'aluminium est modérée à faible. En raison de leur meilleure biodisponibilité, les formes solubles de l'aluminium ($AlCl_3$, AlF_3, sulfate d'aluminium $Al_2(SO_4)_3$ et citrate d'aluminium) présentent un potentiel toxique plus important que les formes insolubles, telles que l'hydroxyde d'aluminium.

Tableau 14. Valeurs de DL50 orales et intrapéritonéales pour différents sels d'aluminium (FAO/WHO 1989 et WHO 1997).

Sels	Espèce	Voie d'administration	DL50 (mg substance test/kg pc)	DL50 (mg Al/kg pc)
$AlBr_3$	Souris	Orale		164
	Rat	Orale		162
	Souris	Ip		108
	Rat	Ip		82
$Al(NO_3)_3$	Souris	Orale		286
	rat	Orale		261
	Souris	Ip		133
	rat	Ip		65
$AlCl_3$	Souris	Orale	3800	770
	Souris	Orale		220
	Rat	Orale		370
	Rat	Orale	3700	750
	Rat	Orale	1600	737
	Souris	Ip		105
	rat	Ip		81
$Al_2(SO_4)_3$	Souris	Orale	6200	980
	Souris	Orale		>730
	rat	Orale		>730
	Souris	Ip		40
	rat	Ip		25
Al(OH)3	Rat	Ip	1100	35

Chez l'homme, l'aluminium présente une faible toxicité aiguë. Il n'y a pas eu chez l'homme de décès attribués à de fortes quantités d'aluminium ingéré. On ne retrouve pas de description d'effets nocifs chez l'homme imputables à l'ingestion de fortes quantités d'aluminium, hormis le signalement de cas d'ulcération des lèvres et de la bouche chez deux individus sains ayant bu accidentellement de l'eau contaminée par du sulfate d'aluminium {concentrations variant de 30 à 620 mg/l, Clayton (1989)}. L'aluminium est largement utilisé comme antiacide à des doses allant jusqu'à 1200 mg/j (sous forme de glycinate d'aluminium et/ou d'hydroxide d'aluminium) (WHO, 1997).
De même, aucune observation ne rapporte de décès ou d'effets nocifs consécutifs à une exposition aiguë ou de courte durée d'aluminium par voie respiratoire.

Conclusions

La toxicité aiguë de l'aluminium est modérée à faible par voie orale. En raison de leur meilleure biodisponibilité, les formes solubles de l'aluminium présentent un potentiel toxique plus important que les formes insolubles. Il n'y a pas eu chez l'homme de décès attribués à de fortes quantités d'aluminium ingéré.
Il n'y a pas de données disponibles pour la toxicité aiguë par voie percutanée.

3.2.6.2 Irritation de la peau et sensibilisation de la peau

Le potentiel irritant semble très dépendant de la forme d'aluminium utilisée. Aucune irritation de la peau n'a été observée après application pendant 5 jours d'une solution à 10 % en chlorure, nitrate, chlorhydrate, sulfate ou hydroxyde d'aluminium. Un test d'irritation cutanée chez le lapin a montré un faible pouvoir irritant du silicate d'aluminium et de magnésium.

Réactivité des composés chlorés, particulièrement utilisés dans les produits antitranspirants :

- le chlorure d'aluminium anhydre $AlCl_3$ (CAS 7446-70-0) a une classification européenne harmonisée {Règlement CLP (CE) No 1272/2008} comme corrosif pour la peau 1B H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves (anciennement C, R34). En solution, son hydrolyse libère en effet de l'acide chlorhydrique ;
- l'hexahydrate de chlorure d'aluminium $Al(H_2O)_6(^{3+})$, $3Cl^-$ (CAS 7784-13-6) n'est pas classé par la classification harmonisée européenne. C'est un acide faible dont l'hydrolyse dans l'eau libère également de l'acide chlorhydrique. Il serait irritant pour la peau ;
- le chlorhydrate d'aluminium, (CAS 12042-91-0), mais aussi l'aluminium sesquichlorhydrate (CAS 11089-92-2), partiellement hydrolysés, sont moins irritants. Une hydrolyse reste possible avec libération de l'acide chlorhydrique, selon une cinétique plus longue.

En conclusion, l'ensemble des données chez l'animal est insuffisant pour juger du potentiel irritant de chacun des composés et proposer une classification spécifique à chaque forme aluminique, pourtant nécessaire afin de maîtriser les risques d'irritation de tels composés.

Des composés à base d'aluminium sont largement utilisés dans les antitranspirants sans qu'aucun effet néfaste n'ait été rapporté au niveau de la peau. Toutefois, certaines personnes sont inhabituellement sensibles à une application topique de composés d'aluminium. Les études publiées portant sur la tolérance locale de l'aluminium chez l'homme concernent, pour la plupart, les effets de solutions de sels d'aluminium utilisées dans des essais d'efficacité chez des patients atteints d'hyperhydrose axillaire.

Certaines de ces études rapportent des cas d'irritation cutanée liés à l'application d'une solution de chlorure d'aluminium hexahydrate à 20 % :

- chez 29 patients sur 65 (44 %) (Scholes et al., 1978) ;
- chez 14 patients sur 42 (33 %) (Ellis et Scurr, 1979) ;
- chez 4 patients sur 12 (30 %) (Goh, 1990).

L'irritation disparaît en général quelques jours après l'arrêt de l'application. Elle peut être suffisamment sévère pour provoquer l'interruption de l'essai.

Pour 7 volontaires ayant développé des irritations, les effets sont nettement moins sévères avec une formulation combinant chlorure d'aluminium hexahydrate à 15 % et acide salicylique à 2 %.

Une irritation cutanée a également été rapportée lors de l'utilisation de pierres d'alun comme déodorants (Gallego et al., 1999).

La sensibilisation par contact cutané est très rare. Elle a été suspectée chez des patients testés pour allergie de contact et qui présentaient une réaction avec les « Finn Chambers ». Dans l'observation de Fischer (Fischer et al., 1982) il n'y a pas d'antécédent de désensibilisation chez le patient mais au contraire la notion de prurit axillaire après utilisation de déodorants contenant de l'aluminium. Le cas d'un travailleur du marbre qui utilisait des sels d'aluminium abrasifs et présentait un eczéma des mains et des avant-bras a été rapporté (Tosti et al., 1990). Par ailleurs, chez une femme présentant un eczéma axillaire, une allergie de contact aux sels d'aluminium a été diagnostiquée. Cette patiente avait été exposée à des antitranspirants à base de chlorhydrate d'aluminium, et le patch-test a révélé une allergie de contact au chlorure d'aluminium (Garg et al., 2010). Des réactions croisées entre ces deux composés sont donc possibles.

Depuis la mise en place de la cosmétovigilance en France en 2004 et jusqu'en 2009, 3 déclarations d'effets indésirables concernant des antitranspirants contenant des sels d'aluminium ont été rapportées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) :

- un cas apparu au bout d'un mois d'utilisation d'un produit antitranspirant à base d'aluminium, sous la forme d'une réaction d'irritation modérée d'aspect papuleux et prurigineux ayant disparu spontanément en une semaine ;
- un autre cas décrit comme une réaction caustique, apparue au bout de 3 jours d'utilisation, avec des tests épicutanés négatifs excluant une réaction allergique ;
- un dernier cas avec démangeaisons et sensation de brûlures survenues quelques heures après l'application.

L'absence d'activité sensibilisante a été rapportée dans un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris où du chlorure d'aluminium a été testé jusqu'à une concentration de 25 % (Basketter et al., 1999) et dans un test de maximalisation chez le cochon d'inde avec 25 % de chlorhydrate d'aluminium (ECHA, 1998).

Les déclarations communiquées aux industriels semblent peu nombreuses. Certains fabricants de produits antitranspirants à base d'aluminium mentionnent cependant sur les étiquettes des précautions d'emploi permettant de réduire le risque d'irritation.

En conclusion, chez l'homme, des réactions d'irritation peuvent être observées lors de l'utilisation des sels d'aluminium à forte concentration dans les antitranspirants. Les réactions allergiques à l'aluminium et à ses sels en utilisation cosmétique, après sensibilisation par les sels d'aluminium contenus dans les vaccins sont très rares.

3.2.6.3 Toxicité répétée

Aucune étude de toxicité subchronique ou chronique par voie percutanée chez l'animal n'a été identifiée.

Les études où divers composés d'aluminium ont été administrés par voie orale (via l'eau de boisson, dans l'alimentation ou par gavage) sont décrites ci-dessous.
Les travaux de Gomez (Gomez, 1986) ont étudié l'exposition de rats femelles Sprague-Dawley ayant reçu, pendant 28 jours, de l'eau potable contenant du nitrate d'aluminium à des doses de 0,375 ; 750 et 1 500 mg/kg pc/j, correspondant à 1, 26, 52 ou 104 mg Al/kg pc/j. Pendant l'étude, aucun effet significatif au niveau des signes cliniques, du comportement, de la consommation d'eau et de nourriture, de la croissance, de l'hématologie ou des analyses sériques des rats

traités n'a été observé. Une augmentation des niveaux d'aluminium dans le cœur (à la dose la plus élevée) et dans la rate (aux deux doses les plus élevées), ainsi que de légers changements histologiques dans le foie et dans la rate des animaux recevant la dose de 104 mg Al/kg pc/j ont été signalés. Un NOAEL de 52 mg Al/kg pc/j a été établi.

Dans l'étude de Domingo (Domingo, 1987), des rats femelles Sprague-Dawley ont reçu du nitrate d'aluminium dans l'eau potable à des doses de 0, 26, 52 et 260 mg Al/kg pc/j pendant 100 jours. Le poids corporel, le poids des organes (cerveau, cœur, poumons, reins, foie et rate), l'histopathologie du cœur, du foie, de la rate, du cerveau et des reins, les paramètres hématologiques et biochimiques ont été analysés. Il a été montré que les animaux traités buvaient significativement moins d'eau que les témoins et que la prise de poids corporel était moins importante à la dose la plus élevée (liée à une plus faible consommation d'eau et d'aliments). Aucun signe clinique ou effet hématologique, sur les analyses sériques ou changement histopathologique n'a été observé. Bien que les concentrations d'aluminium aient été plus élevées dans les tissus des rats exposés que dans ceux des animaux témoins, aucune relation significative entre la dose et l'accumulation d'aluminium n'a été mise en évidence. Le NOAEL était de 52 mg Al/kg pc/j.

Dans une étude réalisée chez des rats mâles Sprague-Dawley (Hicks, 1987), ayant reçu pendant 28 jours une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et sodium basique, ou de l'hydroxyde d'aluminium (5 mg/kg/j pour les animaux témoins et 67 à 302 mg Al/kg pc/j pour les animaux testés), aucune manifestation générale de toxicité chronique (poids corporel, poids des organes, hématologie, chimie clinique ou histopathologie) n'a été observée. Aucun signe d'augmentation de l'accumulation de l'aluminium dans les os n'a été noté. On peut considérer les doses administrées les plus élevées, 288 et 302 mg Al/kg pc/j, respectivement, pour le phosphate d'aluminium et sodium et pour l'hydroxyde d'aluminium, comme étant les doses sans effet observé (NOEL) de ces deux sels.

Certaines études, dans lesquelles du chlorure d'aluminium ou du sulfate d'aluminium ont été administrés via l'eau de boisson, ont montré des effets sur les paramètres hématologiques et le cerveau à de faibles doses (Somova & Khan, 1996 ; Somova et al., 1997). Des rats mâles Wistar ont reçu du chlorure d'aluminium dans l'eau de boisson pendant 6 mois aux doses de 0,5 et 20 mg Al/kg pc. Après 6 mois, le poids corporel était réduit (80 % et 84 % du contrôle, respectivement). Certains changements non liés à la dose de certains paramètres hématologiques et des enzymes sériques ont été observés (Somova & Khan, 1996). A haute dose, des changements spongiformes et une dégénérescence neurofibrillaire au niveau de l'hippocampe du cerveau et une atrophie et une fibrose des reins ont été notés (Somova et al., 1997).

Des rats albinos mâles ont reçu du sulfate d'aluminium aux doses de 0, 17, 22, 29, 43, 86 et 172 mg Al/ kg pc/j ou sulfate potassique d'aluminium aux doses de 29 et 43 mg Al/kg pc/j par gavage pendant 21 jours. Les effets des deux substances étaient similaires à des doses comparables d'aluminium. De légers effets histopathologiques ont été rapportés au niveau des reins, du foie à la dose de 17 mg Al/kg pc/j. La sévérité des effets augmentait avec la dose et des effets sur les cellules nerveuses, les testicules, les os et l'estomac ont été rapportés à des doses plus élevées (Roy et al., 1991a).

Une augmentation des niveaux d'aluminium dans les tibias, le foie et les reins a été observée, chez des rats mâles Sprague-Dawley ayant reçu une alimentation contenant 257 ou 1075 mg Al/kg sous forme d'hydroxyde d'aluminium pendant 67 jours (approximativement 13 et 54 mg Al/kg pc/j). Aucune modification dans la résistance aux fractures ou dans l'élasticité des os à la faible dose n'a été observée. Cependant, une réduction significative de la résistance des os a été notée à la dose élevée (Greger, 1986).

L'administration, à des chiens, d'une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et sodium basique à raison de 10, 27 et 88 mg Al/kg pc/j pour les mâles et 9, 31 et 93 mg Al/kg pc/j pour les femelles pendant 26 semaines, n'a pas montré d'effet toxicologiquement pertinent sur les paramètres hématologiques, de chimie clinique, l'examen ophthalmologique, les analyses d'urine, le poids des organes ou les observations histopathologiques (Katz et al., 1984).

L'administration, à des chiens, d'une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et sodium basique à raison de 4, 10, 27 et 75 mg Al/kg pc/j pour les mâles et 3, 10, 22 et 80 mg Al/kg pc/j pour les femelles pendant 26 semaines, a mis en évidence de légers changements histopathologiques dans les reins, le foie et les testicules des mâles ayant reçu la forte dose. Les changements dans le foie et les testicules ont été attribués à une diminution du poids corporel causée par une baisse de la consommation alimentaire, alors que les changements dans les reins peuvent avoir été la conséquence des effets sur le poids corporel. Aucun effet sur le poids corporel ou sur la consommation alimentaire chez les femelles n'a été observé. Les concentrations d'aluminium cérébral ont été légèrement plus élevées chez les femelles ayant reçu la forte dose. Le NOAEL était de 27 mg/kg pc/j chez les mâles (Pettersen, 1990).

Dans les études à long terme, aucun effet sur la durée de vie, le poids corporel, le poids du cœur, le glucose sérique, le cholestérol, l'acide urique, ou la teneur en protéines et en glucose urinaires, n'a été observé, lorsque l'on a administré, à des rats ou des souris, de l'aluminium (sous forme de sulfate double d'aluminium et de potassium) à des concentrations de 0 ou 5 mg/l d'eau de boisson ou de 0 ou 5 mg/kg d'aliments, durant toute la vie (Schroeder, 1975).

Chez l'homme, les premiers signes de toxicité liés à une exposition chronique à l'aluminium ont été révélés en milieu professionnel d'une part, et chez les patients hémodialysés d'autre part.
Dès 1921, des premiers cas d'encéphalopathie dits « à l'aluminium » sont rapportés en milieu professionnel (Spofforth, 1921 ; Mc Laughin, 1962), suivis quelques années plus tard de descriptions d'encéphalopathie (Alfrey, 1972), de fractures osseuses par ostéomalacie (Kerr, 1969) et d'anémie microcytaire (Short, 1980) chez des sujets insuffisants rénaux recevant au cours de dialyses de fortes quantités d'aluminium. Dans les années 70, des observations anatomo-pathologiques suggèrent que l'aluminium puisse être associé au mécanisme dégénératif conduisant à la maladie d'Alzheimer (Crapper, 1976). Plusieurs études épidémiologiques et de recherche clinique testeront par la suite l'hypothèse d'une relation entre aluminium et maladie d'Alzheimer, sans que celle-ci puisse être confirmée.

En 1997, l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), dans le cadre d'un programme de coopération avec le Bureau international du Travail et le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (*International Programme on Chemical Safety* - IPCS) publie une monographie sur l'aluminium. Cette monographie conclut sur les effets avérés de l'aluminium sur le développement *in utero*, le développement neurologique et les fonctions cérébrales chez l'animal. Elle conclut également sur l'existence d'un risque neurotoxique chez les sujets insuffisants rénaux et d'un risque de fibrose pulmonaire et d'asthme d'irritation chez les travailleurs exposés aux particules fines d'aluminium, tout en signalant que les données en milieu professionnel restent insuffisantes pour fixer des valeurs limites d'exposition protégeant contre les effets indésirables de l'aluminium. Par ailleurs, l'OMS conclut qu'il n'était pas montré que l'aluminium chez l'homme générait un risque sanitaire pour les sujets sains, non exposés professionnellement. Notamment que rien n'indiquait que l'aluminium pouvait jouer un rôle étiologique dans la maladie d'Alzheimer, et que les données supportant que l'exposition à l'aluminium pouvait être associée avec des altérations non spécifiques des fonctions cognitives n'étaient pas adéquates.

En juillet 2000, la publication des résultats à 8 ans de la cohorte Paquid, qui mettent en évidence un risque accru de démences, notamment de type Alzheimer, chez des sujets exposés à des concentrations en aluminium dans l'eau de distribution supérieures à 100 µg/l relance le débat en France sur le rôle éventuel de l'aluminium dans la démence dégénérative d'Alzheimer et de façon

plus générale la question des risques sanitaires liés à l'aluminium (voir chapitre 3.2.7.7. neurotoxicité pour position CSS à ce sujet).

Conclusions

Aucune étude de toxicité subchronique ou chronique par voie percutanée chez l'animal n'a été identifiée.

Dans certaines études de toxicité répétée par voie orale chez le rat, des changements ont été rapportés au niveau du poids corporel, de la rate, du foie et des reins. La sévérité des effets augmentant avec la dose et des effets sur les cellules nerveuses, les testicules, les os et l'estomac ont été observés à des doses élevées. Dans une étude chez le chien, l'administration de phosphate d'aluminium et sodium basique a provoqué une diminution de la consommation alimentaire, du poids corporel et du poids des testicules ainsi que des changements histopathologiques au niveau du foie et des reins chez les mâles à une dose de 75 mg Al/kg pc/j. Le NOAEL était de 27 mg Al/kg pc/j.

3.2.6.4 Génotoxicité

L'ion aluminium (Al^{3+}) est connu pour interagir avec l'ADN *in vitro* (WHO, 1997 ; ATSDR, 2008 ; IAI, 2007). Les effets comprennent un « cross-linking » entre les protéines chromosomiques et l'ADN (WHO, 1997).

De nombreux composés d'aluminium ont donné des résultats majoritairement négatifs dans des tests de mutations géniques sur bactéries (S. typhimurium et E. coli) (IAI, 2007 ; EFSA, 2008). Les composés d'aluminium n'ont pas montré non plus de preuve d'induire des mutations géniques dans les cellules de mammifères *in vitro* (ATSDR, 2008 ; IAI, 2007 ; EFSA 2008).

Tout comme d'autres agents produisant des liaisons *cross-link* entre protéines et ADN, l'ion Al^{3+} a été montré être clastogène *in vitro* et *in vivo* et diminuer la division cellulaire dans les cellules de mammifères et de plantes. Des aberrations chromosomiques et des micronoyaux ont été induits dans des cellules de mammifères *in vitro* indiquant tant une activité clastogène qu'aneugène (EFSA, 2008). Le potentiel clastogène de l'aluminium a également été démontré dans des études *in vivo* sur rongeurs après administration orale par gavage ou intrapéritonéale.

Des études ont montré qu'un stress oxydatif pouvait être un mécanisme possible d'induction de lésions à l'ADN par l'ion Al^{3+} (Banasik et al., 2005 ; Lankoff et al., 2006). L'ion Al^{3+} a été démontré promouvoir la formation d'espèces réactives à l'oxygène (*reactive oxygen species* – ROS) induites par le fer (Zatta et al., 2002 ; Yousef, 2004).

L'évaluation réalisée par l'EFSA (2008) a cependant considéré que ces effets clastogènes ne sont probablement par pertinents pour l'homme exposé via l'alimentation.

En conclusion, le CSS s'accorde avec les conclusions de l'EFSA et considère également que les effets clastogènes et aneugènes observés sont probablement le résultat de mécanismes indirects et que ces effets ne sont observés qu'à des niveaux d'exposition élevés.

3.2.6.5 Cancérogénicité

Des études épidémiologiques de populations exposées professionnellement ont suggéré une association entre l'exposition par inhalation à des poussières d'aluminium et à des composés d'aluminium durant la production et la transformation et des cancers chez l'homme (ATSDR, 2008 ; IAI, 2007). *L'International Agency for Research on Cancer* (IARC) a conclu que « les études épidémiologiques disponibles apportent des preuves limitées que certaines expositions dans l'industrie produisant de l'aluminium sont cancérogènes chez l'homme, induisant des cancers pulmonaires et de la vessie » (IARC, 1984 ; Straif et al., 2005). L'exposition à l'aluminium avait toutefois lieu en présence de facteurs confondants tels que l'exposition à d'autres agents tels que des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des amines aromatiques, des composés nitrés et l'asbeste. L'IARC a dès lors également conclu qu'un agent causal possible est la fumée « *pitch* ». Il n'y a pas de preuve d'un risque accru de risque de cancers chez des personnes non exposées professionnellement et l'IARC n'implique pas l'aluminium lui-même en tant que cancérogène humain.

Le potentiel cancérogène de certains sels d'aluminium a été investigué dans un nombre limité d'études sur animaux (WHO, 1997 ; ATSDR, 1999 ; IAI, 2007).

Dans une étude sur des rats Long-Evans exposés par voie orale via l'eau de boisson à du sulfate potassique d'aluminium à une concentration de 1,2 mg Al/kg pc/j pendant environ 2-2,5 ans, Schroeder & Mitchner (1975a) ont rapporté une augmentation significative de l'incidence de tumeurs chez les rats mâles uniquement par rapport aux contrôles (52 % des rats mâles par rapport à 15,4 %). Six des tumeurs chez les animaux traités étaient malignes et deux seulement chez les contrôles. Le type de tumeurs observé n'était pas davantage spécifié.

Dans une autre étude long-terme, des rats Wistar ont été exposés pendant 2 ans via la nourriture à un mélange de phosphure d'aluminium et de carbamate d'ammonium (produit commercial : Phostoxin®), utilisé comme source de gaz phosphore dans la fumigation de grains de céréales et autres produits agricoles (Hackenberg, 1972). Le taux de Phostoxin® incorporé à la nourriture était de 90 g/tonne de nourriture {10 fois le dosage de phosphure d'aluminium recommandé pour le traitement de céréales et équivalent à 60 mg phosphure d'aluminium/kg de nourriture et 28 mg/kg Al^{3+} ajouté (environ 1,4 mg/kg pc/j)}. Aucune augmentation de l'incidence de néoplasmes n'a été observée chez les rats traités par rapport aux contrôles.

Schroeder & Mitchner (1975b) ont également réalisé une étude sur des souris Swiss Webster exposées par voie orale via l'eau de boisson à du sulfate potassique d'aluminium à une concentration de 1,2 mg Al/kg pc/j pendant environ 2-2,5 ans. Ils ont observé une augmentation significative de l'incidence de tumeurs chez les femelles traitées (46,3 % par rapport à 29,8 % chez les contrôles). L'incidence de leucémies (« *lymphoma leukemia* ») était également significativement accrue chez les femelles traitées (10/41 par rapport à 3/47 chez les contrôles). Le type de tumeurs et d'organes où celles-ci ont été observées n'a pas été rapporté (ATSDR, 2008).

Dans une étude plus récente sur des souris B6C3F1, Oneda et collaborateurs (1994) ont administré du sulfate potassique d'aluminium à des doses de 0, 1, 2,5, 5 ou 10 % dans la nourriture pendant 20 mois (équivalentes à 0, 1500, 3750, 7500 et 15000 mg/kg pc/j de sulfate potassique d'aluminium et 0, 85, 213, 427 et 853 mg Al/kg pc/j). Le poids corporel était réduit chez les souris recevant 10 % du sulfate potassique d'aluminium (APS) et augmenté dans les groupes recevant 1 ou 2,5 %, et similaire aux contrôles chez ceux recevant 5 %. Le taux de survie était légèrement augmenté chez toutes les souris traitées et il n'y avait pas de signes de toxicité liés à l'aluminium dans aucun des groupes traités. Il n'y avait pas non plus d'augmentation de l'incidence des masses tumorales, des lésions néoplasiques ou d'autres lésions prolifératives chez les souris traitées par rapport aux contrôles. Les animaux recevant la forte dose ont montré une incidence significativement plus faible de tumeurs par rapport aux

contrôles, principalement attribuée à une diminution de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires (mais également des adénocarcinomes pulmonaires et des adénomes de la glande de Harder). Cette diminution de l'incidence des tumeurs a été attribuée à la réduction de poids corporel observé chez les animaux à forte dose. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve de tumorigénicité ou d'autre effet toxique de l'APS chez les souris dans cette étude.

Un certain nombre d'études ont examiné le potentiel cancérogène de fibres ou particules contenant de l'aluminium après exposition d'animaux par inhalation ou par voie intrapéritonéale. Bien que certaines évidences de cancérogénicité aient été observées dans ces études (*opinion* EFSA), celles-ci dépendaient fortement des propriétés physiques des particules/fibres. Ces études ne sont pas considérées comme pertinentes pour une exposition par voie orale ou cutanée.

Relation avec le cancer du sein

À la suite de publications incriminant l'utilisation des antitranspirants dans l'augmentation de l'incidence des cancers du sein, en particulier ceux situés dans le quadrant supéro-latéral (Darbre, 2003 ; Harvey et Darbre, 2004), la question de la relation entre ces cancers et l'exposition aux antitranspirants a suscité des controverses scientifiques.
En faveur de cette hypothèse, on a évoqué l'âge précoce d'apparition des cancers chez les utilisateurs d'antitranspirants, la localisation de ces cancers, proche du site d'application des antitranspirants, l'action oestrogénique de l'aluminium sur la lignée de cellules tumorales mammaires MC F7 et la progression concomitante des ventes d'antitranspirants et de l'incidence des cancers du sein (McGrath, 2003 ; Darbre, 2005 ; McGrath, 2009). Aucun lien de causalité n'est cependant montré.
Pour certains auteurs, la nature tissulaire du quadrant supéro-latéral du sein, plus dense que les autres zones, pourrait expliquer une plus forte incidence de lésions pré-cancéreuses et cancéreuses dans ce quadrant comparé aux autres (Lee, 2005).

Namer et collaborateurs (2008) ont revu et analysé la littérature (11 publications) sur ce sujet, soit:

- 6 revues générales (avec des conclusions contradictoires ou n'apportant pas d'éléments nouveaux) ;
- 3 études expérimentales (une étude *in vitro* sur récepteurs oestrogéniques et 2 études de cas isolés de pénétration transcutanée de l'aluminium) ;
- 1 étude rétrospective sans bras comparateur (437 patients ayant survécu à un cancer du sein) ;
- 1 étude épidémiologique cas-témoins (n=1606, dont 813 cas et 793 témoins).

Selon ces auteurs, il n'existe aucune étude prospective et aucune des études sélectionnées ne prend en compte les facteurs de risque actuellement reconnus du cancer du sein.

Le niveau de preuve est globalement faible, mise à part l'étude cas-témoins (Mirick et al., 2002), seule étude épidémiologique rigoureuse sur le plan méthodologique.
En effet, cette dernière étude cas-témoin inclut 813 cas de cancer du sein (diagnostiqués dans l'état de Washington entre novembre 1992 et mars 1995) et 793 témoins appariés sur l'âge. L'analyse multivariée a été réalisée parmi les sujets déclarant avoir utilisé au moins une fois dans la vie une méthode d'épilation des aisselles (soit plus de 90 % des 1 606 sujets inclus). Aucune des pratiques étudiées (usage exclusif d'antitranspirants ou déodorants, usage régulier d'antitranspirants et/ou déodorants ou utilisation dans l'heure suivant l'épilation) n'a eu d'impact sur le risque de cancer du sein (*odds ratios* entre 0,9 et 1,2 non significatifs, ajustés pour les principaux facteurs de risque connus). Cependant, la variable utilisée « *ever regularly use* » étant binomiale (oui/non), l'étude ne permet pas de prendre en compte l'intensité de cette utilisation régulière ainsi que la durée, ce qui pourrait masquer une différence entre les cas et les témoins. Sachant que l'utilisation de ces produits est très répandue, il aurait été préférable de considérer

cette variable en classes (soit tous les jours, quelques fois par semaine, une fois par semaine) pour pouvoir calculer l'*odds ratios* pour chacune de ces classes.

Les auteurs de cette revue de la littérature (Namer et al., 2008) ont mis en évidence toutes les limites des études publiées en faveur du lien entre cancer du sein et exposition aux antitranspirants : faibles échantillons, biais méthodologiques, absence de groupes comparateurs et difficultés de transposition des modèles cellulaires. Par contre, les éventuelles limites de l'étude cas-témoin n'ont pas été discutées.
Néanmoins, cette publication n'apporte pas non plus d'éléments définitifs pouvant étayer la conclusion des auteurs présentée dans le titre « L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein », à savoir que la question posée du lien entre utilisation de déodorants/antitranspirants et risque de cancer du sein est « sans intérêt en termes de santé publique ».
Si la conclusion à laquelle aboutissent Namer et al. (2008) semble rassurante, elle n'aborde pas la composante multifactorielle du cancer du sein et les études analysées ne permettent pas d'exclure définitivement le lien entre les antitranspirants contenant les sels d'aluminium et ce risque.
Il n'en demeure pas moins que les données existantes ne permettent pas d'établir un faisceau d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre aluminium et cancer du sein.
L'Institut national du cancer aux États-Unis (2008)[2] a également abouti à des conclusions similaires : le lien entre exposition à l'aluminium et cancer repose sur des données peu nombreuses et toutes très discutables méthodologiquement. Aucun élément n'est actuellement suffisant pour qualifier l'aluminium de cancérogène.

Conclusion

L'analyse critique des données épidémiologiques et des études chez l'animal n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre cancer et exposition à l'aluminium par voie orale. De plus, aucun élément pertinent ne permet non plus de considérer l'exposition par voie cutanée à l'aluminium comme présentant un risque cancérogène. Toutefois, des études épidémiologiques complémentaires restent nécessaires pour appuyer cette conclusion.

3.2.6.6 Toxicité pour la reproduction

3.2.6.6.1 Effets sur la fertilité (résumé)

Plusieurs études ont été réalisées concernant la toxicité pour la reproduction et le développement de composés d'aluminium (IPCS, 1997 ; EFSA, 2008 ; JECFA, 2007 et 2011 ; GR, 2010).

Deux études sur des souris mâles utilisant soit une administration par voie intrapéritonéale ou par voie sous-cutanée de nitrate ou chlorure d'aluminium ont clairement démontré la capacité de l'aluminium de produire une toxicité au niveau des testicules, une diminution de la qualité du sperme et une diminution de la fertilité chez les souris mâles.
Toutefois, aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été observé dans une étude chez le rat où du nitrate d'aluminium a été administré par gavage. Dans cette étude aucune donnée concernant un examen histopathologique des testicules n'a malheureusement été rapportée et il est bien connu que le rat reste fertile même après avoir subi des lésions sévères au niveau des testicules (le rat peut-être moins sensible à ces effets que l'homme).

[2] Institut National pour le Cancer (2008). Antiperspirants/Deodorants and Breast Cancer : Questions and Answers, 01 avril 2008. http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/AP -Deo

Une diminution du poids des testicules et de la qualité du sperme a également été observée chez des lapins mâles après une administration journalière par gavage de 34 mg de chlorure d'aluminium/kg pc (6,4 mg Al/kg pc/j), seule dose administrée pendant 16 semaines.
Chez des chiens Beagle mâles, l'administration journalière dans la nourriture pendant 26 semaines de « basic sodium aluminium phosphate » à des niveaux correspondant à 75 mg Al/kg pc/j a provoqué une diminution du poids des testicules et une dégénérescence de l'épithélium germinal. Le NOAEL était de 27 mg Al/kg pc/j.

Seulement deux études sont disponibles sur la toxicité pour la reproduction chez les femelles. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été observé chez des rattes après exposition par gavage ou via l'eau de boisson pendant deux semaines avant l'accouplement et durant la gestation à du nitrate d'aluminium.

Les nouvelles études de toxicité pour la reproduction sur plusieurs générations réalisées avec du sulfate d'aluminium ou du sulfate ammonium d'aluminium sur des rats via l'eau de boisson n'ont pas fourni de preuve de toxicité pour la reproduction (JECFA, 2011). Les effets majeurs sur le développement observés dans les 2 études étaient un délai de maturation des jeunes femelles, une diminution du gain de poids corporel et des changements au niveau du poids de certains organes. Ces effets sont probablement liés à la diminution des fluides maternels et de consommation alimentaire et ne seraient donc pas un effet direct de l'aluminium. Aucun effet sur l'activité motrice ou la capacité d'apprentissage n'a été observé dans ces études.

Conclusions

Dans les études réalisées sur des rats exposés par gavage ou via l'eau de boisson à divers composés d'aluminium, aucun effet sur la reproduction n'a été identifié. Une diminution du poids des testicules et de la qualité du sperme a été observée chez des lapins exposés par gavage à du chlorure d'aluminium. L'administration dans la nourriture de 75 mg Al/kg pc/j (sous forme de phosphate d'aluminium et sodium basique) à des chiens pendant 26 semaines a provoqué une diminution du poids des testicules et une dégénérescence de l'épithélium germinal.

3.2.6.6.2 Toxicité pour le développement (résumé)

Le potentiel de l'aluminium d'induire des effets embryotoxiques et tératogènes a été démontré chez des rattes ayant reçu des injections intrapéritonéales de 0, 75, 100 ou 200 mg de chlorure d'aluminium/kg pc/j aux jours 9-13 ou 14-18 de gestation (0, 15, 20 ou 40 mg Al/kg pc/j). Toutefois, après administration orale, des malformations congénitales (fentes palatines) ont été rapportées dans une seule étude chez la souris après gavage à une dose de 627 mg de lactate d'aluminium/kg pc/j. Dans cette étude, l'administration de 166 mg d'hydroxyde d'aluminium/kg pc/j n'a eu aucun effet. En général, de fortes doses de nitrate, chlorure ou lactate d'aluminium administrées par gavage ont été capables d'induire certains signes d'embryotoxicité chez la souris et le rat, en particulier, une diminution du poids fœtal ou des jeunes à la naissance et un retard d'ossification. Le NOAEL le plus bas a été rapporté pour le nitrate d'aluminium à une dose journalière correspondant à 13 mg Al/kg pc/j chez le rat. Après administration dans la nourriture à des rats de chlorure ou de lactate d'aluminium le NOAEL le plus bas était de 100 mg Al/kg pc/j. L'administration par gavage d'hydroxyde d'aluminium à des doses allant jusqu'à 264 mg Al/kg pc/j n'a pas produit d'effet embryotoxique chez le rat.

Les études de toxicité développementales disponibles incluent deux études impliquant l'administration de chlorure d'aluminium par gavage chez des rattes gestantes (JECFA, 2011). Ces études apportent des preuves de fœtotoxicité, mais il n'était pas clair si les observations

étaient secondaires ou pas à la toxicité maternelle. Il n'y avait pas d'effet sur le résultat de la gestation dans une étude de toxicité développementale avec du chlorure basique d'aluminium.

Quelques études ont examiné les effets potentiels d'une exposition professionnelle par inhalation à l'aluminium sur la reproduction. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve suggérant un lien entre des facteurs présents sur le lieu de travail et l'excès d'anomalies congénitales rapporté (Sakr et al., 2010).

Conclusions

Après administration orale, des malformations congénitales (fentes palatines) ont été rapportées dans une seule étude chez la souris après gavage à une dose de 627 mg de lactate d'aluminium/kg pc/j. Dans certaines études chez le rat et la souris, des effets foetotoxiques et/ou embryotoxiques ont été observés après exposition à des doses élevées. Des études chez le rat et la souris ont également montré que l'aluminium était néfaste pour le développement du système nerveux.

Il n'y a pas actuellement de classification harmonisée au niveau européen pour les composés d'aluminium. Le Gezondheidsraad des Pays-Bas (GR, 2009) a proposé de classer les composés solubles d'aluminium (chlorure d'aluminium, nitrate d'aluminium, lactate d'aluminium, sulphate d'aluminium) en catégorie 2 : « Substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine » selon la Dir. 67/548/EEC et de les étiqueter T, R61 « Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ». Pour les effets durant la lactation, le Comité recommande également d'étiqueter les composés solubles d'aluminium R64 (Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel).
Selon la Réglementation CLP (EC) No. 1272/2008 cela correspondrait à Repr. cat. 1B H360D : « Peut nuire au fœtus » et H362 : « Peut-être nocif pour les bébés nourris au lait maternel ».

3.2.6.6.3 Effets sur la fertilité (évaluation complète)

Llobet et collaborateurs (1995) ont montré que du nitrate d'aluminium administré à haute dose (100 et 200 mg/kg pc/j) par voie intrapéritonéale (4 semaines) à des souris mâles était toxique pour le système reproducteur (diminution du poids absolu des testicules et de l'épididyme, nécrose des spermatocytes et spermatides, réduction du comptage spermatique au niveau testiculaire et de l'épididyme). De plus le taux de femelles gravides (non traitées) auxquelles ces mâles ont été accouplés était significativement plus faible. Le NOAEL pour la reproduction était de 50 mg/kg pc /j.

Guo et collaborateurs (2005) ont administré du chlorure d'aluminium (0, 7 ou 13 mg/kg pc/j) à des souris mâles par voie sous-cutanée pendant 14 jours. Après exposition, chaque mâle a été mis en cage chaque jour avec 3 femelles non traitées. Les femelles qui se sont accouplées ont été remplacées par de nouvelles femelles vierges et cette procédure a été continuée pendant 9 semaines. Une réduction de la libido (nombre de femelles montrant des preuves d'accouplement/nombre de femelles placées avec chaque mâle) est apparue après 4 semaines et de façon plus marquée aux semaines 4-6 dans les 2 groupes traités. Tous les animaux avaient récupéré de façon complète à la fin de l'expérience (semaine 11). L'indice de fécondité était significativement réduit aux semaines 4 et 5. Aucun effet dominant létal clair n'a été observé.

Dans une seconde expérience, les souris mâles traitées pendant 2 semaines dans la 1ère expérience ont été sacrifiées aux semaines 3, 5 et 11. Les niveaux d'aluminium testiculaire avaient augmenté significativement après exposition à l'aluminium et cette élévation s'est

maintenue au moins 2 semaines après la fin de l'administration de l'aluminium. Un examen histologique a montré des nécroses des spermatides et spermatocytes à la semaine 5, mais pas à la semaine 11. Cette étude a démontré que le chlorure d'aluminium était capable d'altérer la fertilité des souris mâles après administration sous-cutanée pendant 2 semaines (Guo et al., 2005).

Des rats (SD) mâles ont été traités par gavage pendant 60 jours avec 0, 180, 360 et 720 mg/kg pc/j de nitrate d'aluminium monohydrate (correspondant à 0, 13, 26 et 52 mg Al/kg pc/j). Des femelles ont été traitées aux mêmes doses pendant 14 jours avant et pendant la période d'accouplement, et pendant les périodes de gestation, mise bas et lactation. Les rats ont été accouplés en fonction des doses respectives. Il n'y a pas eu d'effet sur la survie des rats. Aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été rapporté. Le % des femelles gravides était similaire dans tous les groupes. Il n'y a pas eu d'effet du traitement sur le nombre de corps jaunes ou d'implantations à l'exception d'un nombre plus faible de corps jaunes dans le groupe à haute dose (attribué au nombre anormalement élevé dans le groupe contrôle). Le NOAEL était de 52 mg Al/kg pc/j (Domingo et al., 1987b).

Des rats (SD) femelles ont été exposés via l'eau de boisson à du nitrate d'aluminium monohydrate à des doses de 0, 50 et 100 mg Al/kg pc/j pendant 15 jours avant d'être accouplés à des mâles non traités. L'exposition à l'aluminium a été maintenue durant la gestation et la lactation. De l'acide citrique (355 et 710 mg/kg pc/j, respectivement) a été ajouté à l'eau de boisson des animaux exposés aux doses de 50 et 100 mg Al/kg pc/j dans le but d'augmenter l'absorption gastro-intestinale. Les femelles contrôles ont reçu 710 mg d'acide citrique/kg pc/j. Une réduction de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel maternel durant les jours 7-15 de gestation dans les groupes traités. Il n'y a pas eu d'effet sur la durée de gestation, le nombre moyen de jeunes/litière, l'indice de viabilité et le poids corporel des jeunes (Colomina et al., 2005).

Quatre groupes de lapins (NZ) mâles ont reçu de l'acide ascorbique (40 mg/kg pc), du chlorure d'aluminium (34 mg/kg pc, tous les 2 jours) ou une combinaison des deux. Le 1er groupe a servi de contrôle négatif. Les substances ont été administrées par gavage tous les 2 jours pendant 16 semaines. Le poids corporel, la consommation alimentaire et le poids relatif des testicules et de l'épididyme étaient significativement plus faibles chez les lapins traités par l'aluminium. Le traitement par l'aluminium a provoqué une diminution statistiquement significative du volume moyen de sperme éjaculé, de la concentration spermatique, de la motilité spermatique et de la libido. L'acide ascorbique a amélioré la qualité du sperme montrant qu'il était capable d'avoir un effet antagoniste sur les effets induits par le chlorure d'aluminium (peut-être liées aux propriétés antioxydantes de l'acide ascorbique) (Yousef et al., 2005).

Des groupes de chiens (beagle, 4/sexe/dose) ont été nourris avec de la nourriture contenant 0, 3000, 10000 ou 30000 mg KASAL (basic sodium aluminium phosphate)/kg (équivalent à 4, 10, 27 ou 75 chez les mâles et 3, 10, 22 ou 80 mg Al/kg pc/j chez les femelles) pendant 26 semaines. Une diminution temporaire de la consommation alimentaire et une diminution concomitante du poids corporel ont été observés chez les mâles à haute dose. Aucun effet sur la consommation alimentaire n'a été observé chez les femelles. A haute dose, une diminution du poids des testicules a été notée ; de plus 50 % des mâles de ce groupe ont présenté une dégénérescence modérée des cellules de l'épithélium germinal des tubules séminifères et une atrophie. Le NOAEL était de 27 mg Al/kg pc/j (Pettersen et al., 1990).

Deux études de toxicité pour la reproduction ont été réalisées récemment selon les lignes directrices de l'OCDE (TG 416) et conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et ont servi de base pour l'établissement de la dose tolérable hebdomadaire (DTH) (JECFA, 2011).

Dans la première étude, du sulfate d'aluminium dissout dans l'eau a été administré à des rats Crl:CD (SD) mâles et femelles aux doses de 0, 120, 600 or 3000 mg/L pendant 2 générations

(10 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement et la gestation et pour les femelles jusqu'au sevrage des petits). Les doses d'aluminium sulfate étaient égales à 8,6, 10,7, 14,4 et 15,3 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 120 mg/L, 41,0, 50,2, 71,5 et 74,2 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 600 mg/L et 188, 232, 316 et 338 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 3000 mg/L, respectivement pour les mâles F0 et F1, et les femelles F0 et F1. Les expositions moyennes calculées à l'aluminium étaient 1,36, 1,69, 2,27 et 2,41 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 120 mg/L, 6,47, 7,92, 11,28 et 11,7 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 600 mg/L et 29,7, 36,6, 49,8 et 53,3 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 3000 mg/L, respectivement pour les mâles F0 et F1, et les femelles F0 et F1. La consommation d'aluminium via l'eau non traitée était inférieure à 5 mg/L et le contenu en aluminium des badges de nourriture utilisés était de l'ordre de 25-29 mg/kg. L'exposition à l'aluminium via la nourriture était de 1,6, 1,9, 2,2 et 2,3 mg/kg pc/j chez les mâles F0 et F1 et les femelles F0 et F1, respectivement.

La consommation d'eau des animaux des groupes traités était significativement diminuée par rapport aux groupes contrôles de manière liée à la dose. Ces changements ont été attribués au faible pH de l'eau de boisson (pH 3,57– 4,20) que les animaux évitaient de boire. Dans les groupes à forte dose, le poids corporel, le gain de poids corporel et la consommation alimentaire étaient significativement diminués par rapport aux groupes contrôles pendant les 3 premières semaines du traitement pour les mâles et femelles de la F0 et la consommation alimentaire était significativement diminuée dans la génération F1. Chez les femelles F0 et F1 une diminution de la consommation alimentaire liée à la dose a été observée durant la 3ème semaine de lactation. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes au niveau des paramètres spermatiques à l'exception d'une diminution du nombre absolu de sperme chez les mâles F0 à haute dose. A haute dose, les jeunes mâles et femelles F1 avaient un poids corporel significativement plus bas au *postnatal day* (PND) 21 et une tendance à un poids plus faible a été observée chez les jeunes de la F2. Au PND 26 (jour de l'autopsie) les poids corporels des jeunes F1 et F2 étaient significativement plus bas. Chez les jeunes femelles F1 de la haute dose, l'ouverture du vagin était significativement retardée. A l'examen macroscopique, les poids absolu et relatif du foie et le poids absolu de la rate des mâles F0 à haute dose était significativement plus bas que celui des contrôles. Chez les mâles F1 une diminution du poids absolu des surrénales à haute dose et une diminution du poids absolu des testicules à 600 mg/L ont été observés. L'examen histopathologique n'a révélé aucun changement lié au traitement au niveau du foie, de la rate ou des organes reproducteurs. Au niveau des jeunes F1 et F2, le poids absolu (et dans certains cas relatif également) du foie et de la rate était significativement plus bas à haute dose que chez les contrôles ; mais aucune anomalie n'a été observée au niveau histopathologique.
Les auteurs ont conclu que, sur base du retard de développement sexuel chez les femelles F1, attribué à l'inhibition de croissance et sur base de la diminution de gain de poids et du poids du foie et de la rate chez les jeunes F1 et F2, le NOAEL était de 600 mg d'aluminium sulfate/L (41 mg aluminium sulfate /kg pc/j) (Fujii, 2009; Hirata-Koizumi et al., 2011a).
Exprimé en aluminium, le NOAEL est égal à 6,47 mg/kg pc/j à partir de la substance test plus au moins 1,6 mg/kg pc/j à partir de la nourriture, ce qui aboutit à un total de 8 mg/kg pc/j. Le *lowest-observed-adverse-effect level* (LOAEL) serait d'environ 31 mg d'aluminium/kg pc/j. Sur base des effets clairement liés au traitement sur la consommation d'eau et de nourriture chez les mères F0 et F1 durant la 3ème semaine de lactation, il n'est pas possible de déterminer si les effets sur les jeunes sont des effets directs liés à l'administration de sulfate d'aluminium ou résultent d'une diminution de production de lait par les mères affectant le poids des jeunes au PND 21 et PND 26.

Dans la seconde étude, du sulfate d'aluminium-ammonium dissout dans l'eau a été administré à des rats Crl:CD (SD) mâles et femelles aux doses de 0, 50, 500 et 5000 mg/L pendant 2 générations (10 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement et la gestation et pour les femelles jusqu'au sevrage des petits). Les doses de sulfate d'aluminium-ammonium étaient égales à 3,78, 4,59, 6,52 et 6,65 mg/ kg pc/j dans le groupe recevant 50 mg/L, 33,5, 41,8, 58,6 et 61,9 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 500 mg/L et 305, 372, 500 et 517 mg/kg pc/j dans le groupe recevant 5000 mg/L, respectivement, chez les mâles F0 et F1 et chez les femelles F0 et

F1. Les expositions moyennes calculées à l'aluminium étaient de 0,430, 0,522, 0,742 et 0,757 mg/kg pc/j dans le groupe à 50 mg/L, 3,81, 4,76, 6,67 et 7,04 mg/kg pc/j dans le groupe à 500 mg/L et 34,7, 42,3, 56,9 et 58,8 mg/kg pc/j dans le groupe à 5000 mg/L respectivement pour les mâles F0 et F1, et les femelles F0 et F1. La consommation d'aluminium via l'eau non traitée était inférieure à 5 mg/L et le contenu en aluminium des badges de nourriture utilisés était de l'ordre de 22-29 mg/kg. L'exposition à l'aluminium via la nourriture était de 1,6, 1,8, 2,2 et 2,4 mg/kg pc/j chez les mâles F0 et F1 et les femelles F0 et F1, respectivement.

La consommation d'eau des animaux traités était inférieure à celle des animaux contrôle et ceci d'une façon liée à la dose ; la diminution était statistiquement significative à 500 et 5000 mg/L dans les générations F0 et F1 ainsi que pour les mâles F0 à 50 mg/L. Ces changements ont été attribués au faible pH de l'eau de boisson (pH 3,45–4,38) que les animaux évitaient de boire.
Une réduction de la consommation alimentaire a été notée durant la 1ère semaine de traitement chez les femelles F0 et durant les 2ème et 3ème semaines de lactation chez les mères F0 et F1. A 5000 mg/L le poids corporel était diminué chez les mâles F0 et F1 pendant les 2 premières semaines de traitement ; le gain de poids corporel et la consommation alimentaire était également diminué chez les mâles F0 durant cette période. Chez les femelles à 5000 mg/L le poids corporel était diminué durant les 1 à 2 premières semaines de traitement dans les 2 générations et après 3 semaines de lactation dans la génération F0. Chez les femelles, le gain de poids corporel était diminué durant les 2 premières semaines de traitement tant dans les générations F0 que F1 et après 3 semaines de lactation dans la génération F0.
Une diminution du poids corporel a été notée chez les jeunes mâles et femelles F1 à 5000 mg/L. Les jeunes males F1 avaient un poids corporel significativement plus bas au PND 21 et les jeunes femelles F1 au PND 14 et 21 ainsi que les jeunes mâles et femelles F2 au PND 26 (lors de l'autopsie). Chez les jeunes femelles F1, l'ouverture du vagin était significativement retardée dans le groupe à 5000 mg/L. l'examen macroscopique n'a révélé aucun effet lié au traitement chez les parents. A 5000 mg/L le poids absolu de l'hypophyse était significativement diminué et le poids relatif des reins était significativement plus élevé que celui des contrôles chez les mâles F1. Chez les femelles une diminution liée à la dose était observée au niveau du poids absolu de l'hypophyse, significative seulement à 5000 mg/L. Le poids relatif des reins était significativement augmenté à 500 et 5000 mg/L dans la génération F0 et à 5000 mg/L dans la génération F1. Le poids absolu du thymus était significativement diminué chez les femelles F1 à haute dose. L'examen histopathologique n'a pas révélé de changement lié au traitement au niveau des organes reproducteurs.
Chez les jeunes mâles et femelles F1 et F2, une diminution du poids absolu et relatif du thymus, liée à la dose, a été notée ; cette diminution était significative chez les femelles F1 à 500 et 5000 mg/L et seulement à 5000 mg/L dans les autres groupes. Le poids absolu et, dans certains cas également le poids relatif, du foie et de la rate des jeunes F1 et F2 était significativement plus bas à 5000 mg/L, mais l'examen histopathologique de ces organes n'a pas montré d'anomalie. Le poids absolu des reins, des surrénales, des testicules et des épididymes des jeunes mâles F1 et F2 à 5000 mg/L était également plus faible que celui des contrôles, alors que le poids relatif du cerveau et des reins était significativement plus élevé. Chez les jeunes femelles, le poids absolu des surrénales et de l'utérus était significativement diminué et le poids relatif du cerveau et des reins significativement plus élevé chez les animaux de la F1 et le poids absolu des ovaires et de l'utérus significativement diminué et le poids relatif du cerveau, des reins et des surrénales significativement plus élevé chez les animaux de la F2. Ces observations ont été considérées comme secondaires à la diminution de poids corporel. Les auteurs ont conclu sur base du retard de développement sexuel chez les femelles F1, attribué à l'inhibition de croissance, et à la diminution de gain de poids corporel ainsi qu'à la diminution du poids du foie, de la rate et du thymus chez les jeunes F1 et F2 que le NOAEL était de 500 mg de sulfate d'aluminium ammonium/L, correspondant à 33,5 mg/kg pc/j (Fujii, 2010; Hirata-Koizumi et al., 2011b).

Exprimé en aluminium, le NOAEL est égal à 3,81 mg/kg pc/j à partir de la substance test plus au moins 1,6 mg/kg pc/j à partir de la nourriture, ce qui aboutit à un total de 6 mg/kg pc/j. Le LOAEL serait d'environ 35 mg d'aluminium/kg pc/j. Sur base des effets clairement liés au traitement sur

la consommation d'eau et de nourriture chez les mères F0 et F1 durant les stades tardifs de lactation, il n'est pas possible de déterminer si effets sur les jeunes sont des effets directs liés à l'administration de sulfate d'aluminium ou résultent d'une diminution de production de lait par les mères affectant le poids des jeunes au PND 21 et PND 26.

Le tableau en annexe 2 reprend les études de toxicité pour la reproduction (fertilité), évaluées par le Gezondheidsraad des Pays Bas (GR, 2009).

3.2.6.6.4 Toxicité sur le développement (évaluation complète)

Des souris Suisses Webster ont été traitées par injection sous-cutanée aux jours 3, 5, 7, 9, 11, 13 et 15 de gestation avec 0 {Phosphate buffer saline (PBS)}, 10, 20 ou 40 mg Al/ kg pc/j sous forme de lactate d'aluminium. Les mères ont été tuées au jour 18 de gestation. Il n'y a pas eu d'effet sur la mortalité ou la consommation alimentaire. Des lésions nécrotiques ont été observées près du site d'injection (7, 64 et 100%, respectivement). Le % de grossesses réussies a diminué de façon dose dépendante (80, 71, 57 et 25%, respectivement). Du fait de la fréquence élevée de lésions de la peau et de la faible incidence de grossesses complètes, la haute dose a été suspendue. Le poids corporel des mères au jour 18 de gestation n'a pas été affecté par le traitement. Le poids des fœtus et du placenta n'a pas non plus été affecté par le traitement et aucune malformation majeure n'a été observée dans aucun des groupes. Des anomalies mineures (ventricules cérébraux dilatés, bassinet renal dilaté ou hémorragies des ventricules) étaient augmentées après injection par 10 ou 20 mg Al/ kg pc/j par rapport aux contrôles (12, 23 et 33%, respectivement). Aucun autre signe d'embryotoxicité n'a été observé (Golub et al, 1987).

Des souris Suisses Webster gravides ont été nourries avec de la nourriture semi-purifiée contenant 25, 500 et 1000 mg Al/kg sous forme de lactate d'aluminium (équivalent à 5, 100 et 200 mg Al/kg pc/j) au début de la gestation et 10, 210 et 420 mg Al/kg pc/j vers la fin de la période de lactation). Le traitement a commencé au jour 0 de gestation et a continué durant la gestation et la lactation. Il n'y a pas eu d'effet sur la mortalité maternelle, le poids corporel, la consommation de nourriture ou d'autres signes de toxicité. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes au niveau du taux de grossesses, la taille des litières, le poids à la naissance ou la mortalité péri- et postnatale des jeunes (Donald et al., 1989).

Des souris Suisses femelles ont été traitées par gavage aux jours 6-15 de la gestation avec 0, 66,5, 133 et 266 mg hydroxyde d'aluminium /kg pc/j (correspondant à 0, 23, 46 et 92 mg Al/ kg pc/j). Les mères ont été tuées au jour 18 de gestation. Aucun signe de toxicité lié au traitement n'a été observé chez les mères. Aucun signe d'embryotoxicité, y compris d'anomalies morphologiques n'a été observé (Domingo et al., 1989).

Des souris Suisses (CD-1) ont reçu journellement des doses d'hydroxyde d'aluminium (166 mg/kg pc), de lactate d'aluminium (627 mg/kg pc), d'hydroxyde d'aluminium (166 mg/kg pc) plus de l'acide lactique (570 mg/kg pc), de l'acide lactique (570 mg/kg pc) ou de l'eau distillée par gavage des jours 6-15 de gestation. Une réduction du gain de poids corporel a été observée chez les mères traitées par l'hydroxyde d'aluminium plus acide lactique et le lactate d'aluminium. Les pertes postimplantatoires étaient similaires dans tous les groupes. Le traitement par le lactate d'aluminium a été associé à une réduction significative du poids des fœtus. Des fentes palatines et un délai d'ossification des fœtus ont aussi été observés dans ce groupe (Colimina et al., 1992). Des souris Suisses ont reçu des doses journalières d'hydroxyde d'aluminium (300 mg/kg pc), d'acide ascorbique (85 mg/kg pc), d'hydroxyde d'aluminium (300 mg/kg pc) plus acide ascorbique (85 mg/kg pc) ou de l'eau distillée par gavage des jours 6-15 de gestation. Le poids corporel était comparable dans les différents groupes alors que la consommation alimentaire était réduite de façon significative durant la gestation chez les mères recevant l'hydroxyde d'aluminium seul ou en combinaison avec l'acide ascorbique. Il n'y a pas eu d'effet sur le % de pertes post-

implantatoires, le poids des fœtus, l'incidence de malformations majeures ou d'anomalies mineures (Colomina et al., 1994).

Des groupes de souris CD-1 ont reçu une dose unique de 995 mg/kg pc de nitrate d'aluminium nonahydrate par gavage l'un des jours 8-12 de gestation. Les contrôles ont reçu de l'eau désionisée. Une femelle est morte dans les groupes du jour 8, 9, 10 et 12, 1 femelle a avorté dans les groupes du jour 8 et 12, 1 femelle a eu toute sa litière résorbée dans le groupe du jour 8. Une réduction du gain de poids corporel et une réduction du poids moyen des fœtus ont été observées dans tous les groupes traités. Les anomalies morphologiques les plus communément observées dans les groupes traités étaient une réduction d'ossification (Albina et al., 2000).

Benett et al (1975) ont administré du chlorure d'aluminium à des rats Holtzman gravides par injection intrapéritonéale. Dans la 1ère expérience des mères ont reçu une dose unique de 40 mg de chlorure d'aluminium/kg pc au jour de gestation 9 ou 13. Dans la seconde expérience des mères ont reçu des doses de 0, 75, 100 ou 200 mg de chlorure d'aluminium/kg pc/j des jours 9-13 ou 14-18 de gestation. Aucune toxicité maternelle ou embryotoxicité n'a été observée lors du traitement aigu. Avec le traitement répété, certains animaux n'ont pas survécu aux hautes doses. Le poids moyen des fœtus était plus faible dans les groupes traités à l'exception de ceux du groupe à faible dose traités les jours 14-18 de gestation. L'incidence de résorptions était significativement plus élevée chez les animaux traités. Le nombre de fœtus morts était significativement plus élevé à la haute dose (exposés les jours 9-13). Du fait de la mortalité maternelle et embryofœtale élevée peu de fœtus ont pu être examinés aux deux hautes doses. Une incidence significativement plus élevée de fœtus anormaux a été observée dans les groupes traités à 100 mg de chlorure d'aluminium/kg pc/j des jours 14-18, 3 fœtus avec des anomalies digitales et 7 avec des côtes ondulées (« wavy ribs»).

Des rattes Wistar gravides ont reçu du jour 1 de gestation à la parturition 0, 100, 300 ou 400 mg Al/kg pc/j sous forme de chlorure d'aluminium ou 0, 100, 200 ou 400 mg Al/kg pc/j sous forme de lactate d'aluminium. La consommation de nourriture et d'eau n'a pas été affectée par le traitement. Une réduction du gain de poids corporel maternel a été enregistrée chez les animaux traités aux deux hautes doses de chlorure d'aluminium et à la forte dose de lactate d'aluminium. La taille moyenne des litières à la naissance était similaire dans tous les groupes mais la mortalité postnatale était très élevée dans les groupes traités aux deux hautes doses de chlorure d'aluminium et à la forte dose de lactate d'aluminium. Le poids des jeunes à la naissance et durant le développement postnatal était significativement réduit dans ces mêmes groupes (Bernuzzi et al., 1989b).

Du nitrate d'aluminium a été administré par gavage à des groupes de rattes Sprague Dawley gravides aux doses de 0, 180, 360 ou 720 mg/ kg pc/j des jours 14-21 de gestation. Les mères ont pu mettre bas et les jeunes ont été observés durant la période postnatale. Le nombre de litières et le nombre de jeunes vivants/litière était plus faible pour tous les groupes traités, mais aucune différence significative liée à la dose n'a été observée. Le poids moyen des jeunes était significativement plus faible dans les groupes traités à la forte dose (Domingo et al., 1987b).

Des groupes de rattes Sprague Dawley gravides ont reçu par gavage des doses de 0, 180, 360 ou 720 mg de nitrate d'aluminium/kg des jours 6-14 de gestation. Les femelles ont été sacrifiées au jour 20 de gestation. Dans tous les groupes traités les mères ont gagné significativement moins de poids. Le nombre de fœtus « runt » a augmenté de façon dose-dépendante dans les groupes traités. Le poids des fœtus était significativement réduit dans tous les groupes traités. Des signes sévères de retard d'ossification étaient présents dans les groupes traités et une augmentation des malformations congénitales, des anomalies mineures et des variations a également été observée (Paternain et al., 1988).

Des rattes Wistar gravides ont reçu 400 mg d'Al/kg pc/j sous forme de lactate d'aluminium dans leur nourriture soit pendant la 1ère semaine de gestation (jours 1-7), pendant les deux premières

semaines (jours 1-14) ou du jour 1 à la parturition. Le poids corporel maternel était significativement plus bas uniquement les jours 16 et 19 dans les groupes traités pendant toute la période de gestation. Il n'y a pas eu d'effet du traitement sur la taille des litières, le taux de mortalité et le poids des jeunes (Muller et al., 1990).

Des rattes Wistar gravides ont reçu par gavage des doses de 0, 192, 384 ou 768 mg/kg pc/j d'hydroxyde d'aluminium (2 administrations des demi-doses/j) des jours 6-15 de gestation. Les mères ont été sacrifiées au jour 20 de gestation. Il n'y a pas eu de mortalité ou de signes de toxicité chez les mères. Il n'y a pas eu d'effet lié au traitement sur le % de résorptions, le nombre moyen de fœtus vivants ou le poids des fœtus, ni sur l'incidence des malformations majeures ou des variations (Gomez et al., 1990).

Du chlorure d'aluminium a été administré à des rattes Wistar gravides via leur nourriture du jour 8 de gestation jusqu'à la parturition. Les doses étaient 0, 160 ou 200 mg Al/kg pc/j. Le gain de poids corporel et la consommation alimentaire des mères n'a pas été affecté. Il y a eu un effet (non lié à la dose) sur la survie postnatale des jeunes. Le poids moyen des jeunes au jour 1 post-partum était significativement plus faible dans les groupes traités, mais plus par la suite. Il n'y a pas eu d'effet non plus sur l'âge où les yeux se sont ouverts (Bernuzzi et al., 1986).

Des rattes Sprague Dawley gravides ont été exposées à du nitrate d'aluminium nonahydrate via l'eau de boisson pendant 15 jours avant accouplement et pendant la gestation et la lactation. Les doses étaient de 0, 50 ou 100 mg Al/kg pc/j. Dans le but d'augmenter l'absorption gastro-intestinale 355 et 710 mg d'acide citrique/kg pc/j ont été ajoutés dans l'eau de boisson des groupes exposés à 50 et 100 mg Al/kg pc/j et 710 mg d'aluminium /kg pc/j a été ajouté chez les contrôles. L'exposition à l'aluminium a donné lieu à une réduction de consommation alimentaire (jours 7-15 de gestation) et une réduction du gain de poids corporel maternel (jours 15-21). Il n'y a pas eu d'effet sur la durée de gestation, le nombre moyen de fœtus/litière, la viabilité et l'indice de lactation. Les jeunes des mères exposées à la forte dose ont montré un gain de poids corporel plus faible aux jours 12, 16 et 21 après la naissance (Colomina et al., 2005).

Les effets de l'exposition orale à l'aluminium et du stress prénatal sur les performances neurocomportementales des jeunes à l'âge d'1 an (adultes) et de 2 ans (âgés) ont été étudiés sur des rats Sprague-Dawley. Les rats ont été exposés à du nitrate d'aluminium via l'eau de boisson à des concentrations apportant des doses de 0, 50 et 100 mg Al/kg pc/j. De l'acide citrique (355 et 710 mg/kg pc/j pour les rats exposés à la faible et haute dose, respectivement) a été ajouté à l'eau de boisson pour augmenter la disponibilité de l'aluminium. Un sous-groupe de chaque groupe a subi un stress par immobilisation (« restraint stress » 2h/jour des *gestation day* (GD) 6-20). Les jeunes ont continué à être exposés durant la lactation et pour une durée de 1 ou 2 ans après la naissance.
A la fin des 1 ou 2 ans, aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'activité motrice générale (*open-field test*) entre les animaux contrôles et exposés (avec ou sans stress par immobilisation). Toutefois une différence a été observée dans les tests d'apprentissage de l'espace et les tests de mémoire (*water maze test*), les animaux des groupes à faible dose ayant de meilleures performances que ceux des groupes à haute dose. Les animaux à l'âge d'1 an avaient également de meilleures performances que ceux âgés de 2 ans dans le test « *water maze* ». Les niveaux d'aluminium dans les cerveaux à la fin des 2 ans étaient plus élevés chez les rats exposés à haute dose. Les animaux exposés à cette dose mais ayant été soumis à une un stress prénatal ne présentaient pas des niveaux élevé d'aluminium au niveau du cerveau (même si les paramètres comportementaux n'étaient pas différents), indiquant qu'un stress prénatal prévenait l'accumulation d'aluminium (Roig et al., 2006).

Des groupes de rattes Wistar gravides ont reçu des doses de chlorure d'aluminium (par gavage) de 0 ou 345 mg/kg pc/j (équivalent à 70 mg aluminium/kg pc/j) du GD 0-16. Les animaux ont été sacrifiés au GD 18. Le gain de poids corporel était significativement réduit chez les mères traitées. Les nombres de corps jaunes et sites d'implantation, le poids du placenta, la longueur

cranio-caudale (*crown–rump*), et le poids fœtal étaient également significativement réduits. Aucune malformation macroscopique ou squelettique n'a été observée au niveau des fœtus, mais l'ossification des os pariétaux et caudaux était significativement réduite. Ces effets ont été partiellement améliorés par la co-administration du chélatant Tiron (sel disodique de l'acide 4,5-dihydroxy-1,3-benzene disulfonique) par voie intrapéritonéale (ip) à la dose de 471 mg/kg pc et/ou de gluthation (GSH) à la dose de 100 mg/kg pc tous les 2 jours pendant l'exposition à l'aluminium (Sharma & Mishra, 2006).

Les effets embryotoxiques du chlorure d'aluminium ont été étudiés sur des rats Sprague-Dawley. Des femelles gravides ont reçu 0 ou 50 mg de chlorure d'aluminium/rat par gavage des GD 1-3 (préimplantation) ou GD 4-6 (durant l'implantation). Cette dose correspondait à environ 200 mg/kg pc/j, exprimé en chlorure d'aluminium, ou 40 mg/kg pc/j, exprimé en aluminium. Les animaux ont été nécropsiés au GD 20. Le groupe exposé des GD 1-3 a présenté un nombre significativement accru de résorptions (7,8 % par rapport à 0 % chez les contrôles). L'exposition des GD 4-6 a réduit significativement le nombre de grossesses et le nombre de fœtus viables et augmenté significativement le nombre de résorptions. Les paramètres de toxicité maternelle n'ont pas été rapportés (Bataineh et al., 2007).

Une étude combinée de toxicité répétée et de screening des effets sur la reproduction du chlorure d'aluminium basique (17 % oxyde d'aluminium, 9 % aluminium et 1,9 % de chlore en solution aqueuse) a été réalisée conformément aux BPL et à la ligne directrice de l'OCDE 422.
Des groupes de rats Wistar mâles et femelles ont été exposés par gavage à des solutions aqueuses de chlorure d'aluminium basique aux doses de 0, 40, 200 and 1000 mg/kg pc/j (0, 3, 6, 18 and 90 mg aluminium/kg pc/j). Les mâles ont été traités pendant 28 jours (2 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement et jusqu'à la fin). Les femelles ont été traitées pendant 2 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement, pendant la gestation et pendant au moins les 3 premiers jours de lactation (total de 37-53 jours). A la forte dose, les poids corporels et la consommation alimentaire étaient plus faibles chez les femelles durant les 3 premières semaines de l'étude (effets considérés comme non toxicologiquement significatifs par les auteurs). A l'autopsie, des signes d'irritation locale au niveau de l'estomac ont été observés chez les animaux à haute dose ainsi qu'une inflammation subaiguë légère à modérée de l'estomac glandulaire. Les auteurs ont établi un NOAEL de 1000 mg/kg pc/j pour les effets systémiques et de 200 mg/kg pc/j pour les effets locaux d'irritation (Beekhuijzen, 2007).

Le tableau en annexe 2 reprend les études de toxicité pour le développement (pré et post-natal) évaluées par le Gezondheidsraad des Pays Bas (GR, 2009).

3.2.6.7 Neurotoxicité

De nombreuses données expérimentales chez l'animal montrent que l'aluminium est neurotoxique, mais, des variations entre espèces existent (IPCS, 1997 ; EFSA, 2008 ; JECFA, 2007 et 2011). De plus, les mécanismes d'action de la neurotoxicité de l'aluminium ne sont pas clairement élucidés. Dans les espèces sensibles (lapin, chat, cochon d'Inde ou furet), la toxicité est caractérisée par une encéphalopathie progressive aboutissant à une mortalité associée à un statut épileptique.
L'interprétation des résultats est limitée par le fait qu'aucune étude n'a examiné les divers paramètres neurologiques (biochimiques, comportementaux ou histopathologiques) dans un protocole comportant des groupes recevant des doses multiples. De plus, dans la plupart des études réalisées, peu d'informations sont disponibles sur le contenu réel en aluminium du régime alimentaire de base. Ne disposant pas de données toxicocinétiques dans les études réalisées, l'exposition réelle des animaux ne peut être appréciée, ce qui rend difficile la comparaison des valeurs de NOAEL (dose sans effet néfaste observé) et LOAEL (dose la plus faible avec effet néfaste observé) obtenues. Il faut également souligner que la biodisponibilité variable des

différentes formes d'aluminium (cf. cinétique et métabolisme de l'aluminium) constitue un facteur de complication à l'utilisation de NOAEL ou de LOAEL.

Des modifications de la performance dans divers tests neurocomportementaux, des changements histopathologiques, ainsi que des perturbations des processus biochimiques, ont pu être observés dans diverses situations expérimentales.

Les études chez la souris ou le rat adulte, ayant mis en évidence l'existence de **modifications neurocomportementales**, ont été réalisées après administration orale de sels d'aluminium, (chlorure, lactate, sulfate et hydroxyde d'aluminium) dans l'eau potable, la nourriture ou par gavage, sur des périodes variant entre 1 mois et 1 an. Les doses utilisées s'étendent de l'ordre du µg à plusieurs centaines de mg d'aluminium par jour. Les modifications neurocomportementales observées ont été les suivantes : une diminution de l'activité locomotrice, une diminution de la coordination motrice, un défaut d'apprentissage et une perte de mémoire, des réactions actives et passives à l'évitement conditionné, une sensibilité accrue au papillotement et une augmentation et une diminution de la sensibilité au sursaut.
La présence de modifications neurocomportementales dans la descendance, suite à l'exposition par voie orale (gavage ou nourriture) d'animaux (rat et souris), pendant la période de gestation et/ou de lactation, ou après le sevrage, à divers sels d'aluminium, a également été signalée (IPCS, 1997). Dans certains cas, ces effets ont persisté jusqu'à l'âge adulte. Certains des effets les plus couramment observés comprennent : la diminution de la force de préhension, de la sensibilité à la température, de la sensibilité auditive au sursaut et de la réaction négative à la géotaxie, et la diminution des niveaux d'activité et de la coordination locomotrice ainsi que du réflexe de redressement.
L'existence de **changements histopathologiques** dans le cerveau a été signalée dans plusieurs études chez le rat, sur des périodes variant entre 21 jours et 1 an, après administration d'eau potable ou de nourriture, à laquelle ont été ajoutés des sels d'aluminium {$AlCl_3$, AlF_3 ou $C_6H_5AlO_7$ (citrate d'Al)}, à des doses variables. Les observations suivantes ont été constatées :

- dans certains cas, une vacuolisation cytoplasmique, un gonflement des astrocytes, ainsi qu'une vacuolisation nucléaire des neurones et des inclusions dans le parenchyme du cerveau ;
- dans d'autres études, une dégénérescence neuronale multifocale, des neurones anormaux et endommagés, ainsi qu'une diminution de la densité neuronale dans certaines régions du cerveau (cortex cérébral, région subcorticale, hippocampe et base du cerveau) ;
- une déformation, une vacuolisation des noyaux ainsi qu'une dégénérescence neurocellulaire dans l'hippocampe chez des rats, dégénérescence toutefois distincte de celle de la maladie d'Alzheimer (Somova, 1997).

Il a été postulé que les effets neuropathologiques observés dans certaines de ces études pouvaient résulter de la biodisponibilité accrue de l'aluminium administré sous forme de citrate et de fluorure (ATSDR, 1999).

Une étude réalisée par Platt (Platt, 2001), dont le but était de caractériser de manière immunocytochimique la neurotoxicité de l'aluminium chez le rat, a mis en évidence une concentration de l'aluminium dans la substance blanche du *striatum* moyen et le corps calleux. L'administration intracérébroventriculaire d'aluminium (5,4 µg) a été réalisée quotidiennement sur 5 semaines chez des rats adultes mâles. Les résultats de cette étude montrent que la neurotoxicité de l'aluminium au niveau cérébral chez le rat affecte à la fois la réaction gliale et les projections cholinergiques, ce qui reste en accord avec les observations de défauts cognitifs engendrés par l'aluminium dans cette espèce.
Dans plusieurs études, réalisées chez la souris, le rat ou le singe adulte, à la suite de l'administration par voie orale, sur des périodes variant de 2 semaines à 1 an, de sels d'aluminium {$AlCl_3$, $Al(SO_4)_3$, $C_9H_{15}AlO_9$ (lactate d'Al)}, l'existence de **modifications biochimiques** a été retrouvée dans le cerveau des animaux étudiés. Ces perturbations sont de type :

- modifications de la cascade des seconds messagers (IPCS, 1997 ; Hermenegildo et al., 1999) ;
- dommages oxydatifs manifestes (peroxydation des lipides) et effets sur les systèmes antioxydants (IPCS, 1997; Katyal et al., 1997; Abd El-Fattah et al., 1998; Sarin et al., 1998) ;
- modification de la teneur en lipides des membranes et des activités enzymatiques liées à ces dernières (IPCS, 1997 ; Sarin et al., 1998) ;
- effets sur les activités enzymatiques cholinergiques (IPCS, 1997; Kumar, 1998) ;
- diminution et phosphorylation accrue des protéines associées aux microtubules et des protéines neurofilamenteuses (IPCS, 1997) ;
- modification des teneurs en catécholamines (IPCS, 1997).

La perturbation des processus biochimiques du cerveau a également été mise en évidence, chez des souris et des rats exposés à divers sels d'aluminium, pendant la gestation, la lactation ainsi qu'après le sevrage :

- modification dans la teneur en lipides ainsi que peroxydation accrue de ces derniers (Verstraeten et al., 1998) ;
- expression retardée d'une protéine neurofilamenteuse phosphorylée (IPCS, 1997) ;
- effets différentiels sur l'activité de la choline-acétylase dans diverses régions du cerveau (IPCS, 1997) ;
- diminution de la concentration de manganèse dans le cerveau (IPCS, 1997) ;
- modification des mécanismes de transduction de signal associés aux récepteurs du
- glutamate, la diminution de l'expression des protéines du mécanisme neuronal glutamate-oxyde nitrique-guanosine monophosphate (GMP) cyclique (Llansola et al., 1999).

Des perturbations du comportement ont été observées en l'absence d'encéphalopathie ou d'effet neurohistopathologique chez des rats et des souris exposés à des sels solubles d'aluminium (lactate ou chlorure) dans la nourriture ou l'eau de boisson généralement à des doses de 200 mg Al/kg pc/j ou plus. Ces études n'ayant pas évalué de façon complète toutes les finalités toxicologiques, le rôle possible de la toxicité au niveau de certains organes (rein, foie et immunité) n'a pu être exclu. Dans une étude sur des souris ou du lactate d'aluminium a été administré dans la nourriture aucun effet consistant sur le comportement n'a été observé jusqu'à des doses de 100 mg Al/kg pc/j.

Chez des rats d'âge différent exposés à des doses journalières de chlorure d'aluminium dans l'eau de boisson pour des périodes de 30, 60 ou 90 jours, un LOAEL de 52 mg Al/kg pc/j et un NOAEL de 30 mg Al/kg pc/j ont été rapportés pour des effets sur le réflexe vestibulo-oculaire.

Les effets de l'exposition orale de l'aluminium (lactate ou chlorure) sur le développement du cerveau ont été étudiés chez la souris. Les effets observés dans plus d'une étude sur des animaux immatures comprenaient une diminution des performances des réflexes et comportements simples. La mortalité post-natale et la croissance étaient aussi affectées aux fortes doses dans certaines de ces études. Des rats et des souris adultes ont également été observés au niveau du fonctionnement du cerveau après exposition ayant eu lieu durant leur développement. Une diminution de la force de préhension et « *startle responsiveness* » ont persisté jusqu'à 150 jours après la naissance. Il n'y a pas eu d'effet sur les réactions d'évitement à la lumière chez des rats après exposition durant la gestation ou postnatale. Dans ces études les LOAELs identifiés étaient de l'ordre de 50 à 500 mg Al/kg pc/j.

Le LOAEL le plus bas pour les effets neurodéveloppementaux chez les jeunes a été établi dans une étude sur souris à 50 mg Al/kg pc/j (aluminium administré sous forme de lactate). Les NOAELs de 10 mg Al/kg pc/j chez les mères durant la gestation et 42 mg Al/kg pc/j durant la lactation ont également été identifiés. Toutefois, dans une autre étude (dans la même souche de souris) l'administration de lactate d'aluminium de la conception et pour toute la durée de vie n'a pas produit de signes clairs de neurotoxicité à une dose de 100 mg Al/kg pc/j.

Des déficits cognitifs ont été observés dans plusieurs nouvelles études de neurotoxicité et neurocomportement (JECFA, 2011). La plupart de ces études présentent trop de faiblesses pour être utilisées au niveau de l'analyse de risque. La dose la plus faible d'aluminium liée à des effets cognitifs est de 0,5 mg/kg pc/j administré à des rats sous forme de chlorure d'aluminium via l'eau de boisson, rapportée être associée à une incapacité à mémoriser chez des rats âgés. Dans cette étude, les rats ont été soumis à un régime restreint de nourriture de façon à prolonger leur durée de vie et l'impact de celui-ci sur les effets observés n'est pas connu.
Dans une étude de toxicité développementale et neurotoxicité chronique où du citrate d'aluminium a été administré à des rats via l'eau de boisson, les effets majeurs liés au traitement étaient des lésions rénales (hydronéphrose, dilatation de l'urètre, obstruction et/ou présence de calculs) et réduction de la force de préhension, mais pas d'incapacité cognitive, chez les jeunes. Les NOAEL et LOAEL pour ces effets étaient de 30 et 100 mg Al/kg pc/j.

La neurotoxicité développementale du citrate d'aluminium a été étudiée chez des rats Sprague-Dawley conformément aux BPL et à la ligne directrice de l'OCDE 426. Du citrate d'aluminium a été administré via l'eau de boisson à des rattes gravides à partir du GD 6 à des concentrations de 30, 100 et 300 mg/kg pc/j. Deux groupes contrôles ont reçu soit une solution de citrate de sodium (27,2 g/L) ou de l'eau. La concentration d'aluminium dans la nourriture était de 7–8,5 ng/ml, ce qui a contribué à un apport de moins d'1 µg/kg pc/j. Après mise bas, 20 litières ont été sélectionnées par groupe et pour chaque litière 4 mâles et 4 femelles ont été gardés. Par litière, 1 mâle et 1 femelle ont été assignés à l'un des groupes pour effectuer les tests neurocomportementaux aux *Postnatal day* (PND) 23, 64, 120 et 364. Les jeunes sevrés ont reçu le même traitement que les mères. Les doses réelles étaient comprises entre 1/3 à la moitié des doses prévues chez les jeunes pour la majorité de la 1ère année de traitement du fait de la moindre consommation d'eau. Pour chaque temps de sacrifice, la moitié des jeunes de chaque groupe a subi un examen neurohistopathologique et l'autre moitié a subi une nécropsie classique suivie d'une mesure du poids du cerveau, des examens de chimie clinique, d'hématologie et une collecte de tissus et de sang pour mesurer l'aluminium et les autres métaux.
Il n'y a pas eu d'effets significatifs du citrate d'aluminium sur les mères à l'exception d'une augmentation de la consommation d'eau aux deux plus faibles doses. Les effets les plus notables du traitement observés chez les jeunes étaient des lésions rénales (hydronéphrose, dilatation de l'urètre, obstruction et/ou présence de calculs), particulièrement chez les jeunes mâles. Une mortalité accrue et une morbidité significative (dues à la pathologie urinaire) ont été observées chez les jeunes mâles dans le groupe recevant la haute dose de citrate d'aluminium, ce qui a abouti à une fin précoce de ce groupe au jour 98. La haute dose était donc proche de la dose maximale tolérée. A la dose intermédiaire, des lésions du tractus urinaire et un poids corporel plus faible ont été observés chez les jeunes mâles au PND 120, une augmentation de la consommation d'eau chez les mâles et les femelles et une réponse exagérée au pincement de la queue (*tail pinch*) et un étalement du pied plus étroit chez les femelles. A l'exception de la pathologie au niveau du tractus urinaire, les effets les plus consistants et liés au traitement étaient une diminution de la force de préhension (« *grip* ») des membres inférieurs et supérieurs chez les jeunes mâles et femelles. Il n'y a pas eu d'effet consistant lié au traitement au niveau de l'activité motrice ou au niveau des tests d'apprentissage ou de mémoire. Aucune lésion liée au traitement n'a été observée lors de l'examen histopathologique des tissus du cerveau au jour 364. Les niveaux d'aluminium étaient généralement liés à la dose, avec les niveaux au niveau des os montrant l'association la plus importante. Les taux sanguins étaient plus élevés que ceux des tissus. Au niveau des tissus du système nerveux central, le taux le plus élevé était au niveau du tronc cérébral (*brainstem*).
Les auteurs ont établi un LOAEL de 100 mg/kg pc/j et un NOAEL de 30 mg/kg pc/j (Semple, 2010; Poirier et al., 2011).
L'identification d'un LOAEL et d'un NOAEL dans cette étude est compliquée par la diminution de consommation des fluides et une incertitude quant à la période critique d'exposition. Dans le groupe à faible dose, la dose atteinte était d'environ 40 mg/kg pc/j durant la 1ère semaine post sevrage, diminuant à 30 mg/kg pc/j (dose prévue) à la 5ème semaine, et correspondait à environ 15–45 % de la dose prévue à partir de la 13ème semaine. A la dose intermédiaire, la dose atteinte

était d'environ 190 mg/kg pc/j durant la 1ère semaine post sevrage, diminuant à 100 mg/kg pc/j (dose prévue) à la 7ème semaine correspondait à environ 25-50 % de la dose prévue à partir de la 15ème semaine.

Pour une revue des études de neurotoxicité et de neurotoxicité développementale de l'aluminium, voir tableau en annexe 1 (EFSA, 2008b).

Les mécanismes d'action évoqués à l'origine de la neurotoxicité de l'aluminium, conduisant aux manifestations neurocomportementales, histopathologiques et biochimiques, précédemment décrites peuvent être de plusieurs natures :

- Changements dans la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ;
- Altérations du cytosquelette des neurones ;
- Effet sur la neurotransmission cholinergique ;
- Modification de la cascade de seconds messagers dans le cerveau ;
- Contribution au stress oxydatif cérébral ;
- Modulation de l'expression des ARN messagers (ARNm) et de la synthèse protéique.

L'administration d'aluminium par voie orale à des souris ou des rats n'a pas fourni de preuve significative d'effets neuropathologiques de type Alzheimer tels que dégénérescences neurofibrillaires (DNF) ou plaques séniles.

L'administration d'aluminium par voies intrarachidienne, intracérébrale, ou sous-cutanée à certaines espèces (lapins, chats, cobayes ou furets) peut donner lieu à une encéphalopathie progressive accompagnée d'importants effets pathologiques neurofibrillaires, tels que les agrégats neurofilamenteux (OMS, 1997 ; ATSDR, 1999).
Bien que ces derniers effets, causés par l'aluminium, aient des similitudes avec ceux observés dans la maladie d'Alzheimer, d'importantes différences ultrastructurelles et biochimiques sont encore inexpliquées.
Il existe des données en faveur de l'interaction de l'aluminium avec les différents éléments du système nerveux central qui sont en jeu dans le développement d'une maladie d'Alzheimer. Cependant, ces éléments sont à eux seuls insuffisants pour considérer qu'il existe une association *in vivo* entre aluminium et maladie d'Alzheimer.

Bien que la neurotoxicité de l'aluminium semble résulter de la conjonction de plusieurs mécanismes encore mal connus, il a été démontré que son accumulation dans l'organisme humain et notamment dans la substance grise cérébrale peut générer des effets neurologiques. Cette neurotoxicité a clairement été identifiée dans des circonstances d'exposition qui permettaient l'accumulation de fortes quantités d'aluminium ou le contact direct avec le liquide céphalo rachidien : patients insuffisants rénaux dialysés, dont les apports par la dialyse atteignent la circulation sanguine sans avoir à passer la barrière digestive ; chirurgie reconstructrice oto-neurologique. Le type d'effet observé est alors une encéphalopathie.
Des atteintes moins délétères des fonctions neurologiques centrales à type de troubles psychomoteurs, ont été étudiées dans de rares études chez des patients dialysés. Des effets attribués à l'aluminium contenu dans des solutés d'alimentation parentérale ont également été décrits lors d'une étude randomisée chez le nouveau-né. L'exploration d'atteintes des fonctions psychomotrices fait l'objet de plus nombreuses publications chez les professionnels de l'aluminium, sujets sains, qui en outre de leur exposition alimentaire de base sont soumis par voie respiratoire aux concentrations atmosphériques d'aluminium des ateliers. Ces études semblent à présent assez consistantes pour considérer que des expositions chroniques à l'aluminium par voie respiratoire sont susceptibles d'engendrer des effets sur les fonctions neurologiques centrales. Par ingestion, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'argumenter ce type d'effet.
Enfin, des études épidémiologiques se sont intéressées à l'aluminium en tant que facteur potentiel de risque de maladies neurodégénératives, et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer. Les hypothèses sont toujours controversées (EFSA, 2008). Certaines études épidémiologiques sur l'aluminium dans l'eau suggèrent une association, d'autres pas. Ces études

ne donnent pas d'information pour évaluer le risque que présente l'aluminium après ingestion via l'alimentation ou après exposition percutanée via les antitranspirants. Aucune augmentation de mortalité liée à la maladie d'Alzheimer n'a été observée chez des travailleurs exposés à de l'aluminium dans l'air (Salib et Hillier, 1996). Graves et al. (1998) ont examiné l'association possible entre la maladie d'Alzheimer et l'utilisation d'antitranspirants dans une étude cas-contrôle. Aucune association n'a été montrée quel que soit le contenu en aluminium. Toutefois si uniquement les utilisateurs d'antitranspirants contenant de l'aluminium étaient examinés, l'OR ajusté était de 1,6 (95 % intervalle de confiance (IC) : 1,04 – 2,4) au lieu de 1,2 (95 % IC : 0,6 – 2,4).

Le BfR en 2007 a également conclu que jusqu'à présent *aucune relation causale n'a pu être prouvée entre une absorption élevée d'aluminium via l'alimentation, y compris l'eau de boisson, des produits médicaux ou des cosmétiques et la maladie d'Alzheimer.* Des dépôts de protéines amyloïde dans le cerveau sont typiques de la maladie d' Alzheimer. Toutefois une fréquence moyenne plus élevée n'a pas été observée ni chez des patients dialysés ni chez des travailleurs exposés à l'aluminium, deux groupes de personnes exposées de façon importante à l'aluminium. Des conclusions similaires ont été rapportées par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (AFSSA, 2003 et 2011).

Un certain nombre d'études occupationnelles ont étudié le potentiel neurotoxique de poussières d'aluminium dans l'air (sous forme de poudres McIntyre (15 % élément Al et 85 % d'oxyde d'aluminium) et de fumées (dans des fonderies, lors d'électrolyse ou de soudures)) chez des travailleurs exposés de façon chronique. A l'exception de certains cas isolés (par exemple McLaughlin et al., 1962), l'exposition par inhalation n'a pas été associée à des signes ou symptômes de neurotoxicité. Toutefois, dans certaines études des effets neurologiques sub-cliniques tels que des perturbations de tests neurocomportementaux évaluant les performances psychomotrices ou cognitives ont été observés ainsi qu'une augmentation de l'incidence de symptômes neurologiques subjectifs (Hanninen *et al.*, 1994; Hosovski *et al.*, 1990; Rifat *et al.*, 1990; Sim *et al.*, 1997; Sjögren *et al.*, 1996; White *et al.*, 1992 ; ATSDR 1999; GR NL 2010) Il faut remarquer que ces travailleurs n'étaient pas exposés uniquement à des composés d'aluminium mais à de nombreux polluants dans l'air et par conséquent il était impossible d'attribuer les effets observés spécifiquement à l'aluminium.

Conclusions du CSS

L'aluminium est un métal qui n'exerce pas de rôle biologique dans l'organisme humain, en particulier dans le système nerveux. Le rôle toxique de l'aluminium a par contre été bien documenté lors d'administration ou de contact direct avec les cellules nerveuses et un rôle toxique a été suggéré lors de d'ingestion par voie orale, que ce soit via l'eau de boisson, les aliments ou une contamination. Un rôle toxique est aussi possible par d'autres voies de résorption telle que la voie cutanée ou parentérale (alimentation parentérale, solutions de dialyse etc.).

Une toxicité de l'aluminium lors de contact direct avec le système nerveux est prouvée chez l'animal : L'injection intraventriculaire ou intracérébrale d'aluminium induit de l'épilepsie et une encéphalopathie sévère. Des cas d'encéphalopathies graves liées à des ciments contenant de l'aluminium ont été rapportés chez des patients ayant subi des interventions neurochirurgicales.

Une toxicité de l'aluminium a également été démontrée chez des animaux soumis à une intoxication prolongée par des doses élevées d'aluminium ingéré : des troubles comportementaux et d'apprentissage ont été observés et des modifications histologiques ont été rapportées telles dégénérescences neurofibrillaires évoquant celles que l'on rencontre dans les démences de type Alzheimer mais il ne s'agit pas exactement des mêmes lésions.

De très nombreuses interactions avec des réactions biologiques physiologiques ont été rapportées dans des modèles expérimentaux avec l'aluminium : altérations d'expressions géniques, troubles du métabolisme énergétique, altérations de la neurotransmission et des flux ioniques, peroxydation lipidique, modifications du flux axonal et du fonctionnement synaptique accumulation de protéines anormales, apoptose neuronale et astrocytaire (Kawahara & Kato-Negishi, 2011). Il s'agit dans la plupart des cas d'une toxicité montrée *in vitro*, dans des modèles qui ne sont pas nécessairement relevants et à des doses élevées.

Le rôle et la toxicité de l'aluminium ont aussi été largement décrits chez des patients dialysés qui ont développé une encéphalopathie qui fut décrite dès les années 70 et qui était liée à la présence d'aluminium dans le liquide de dialyse et peut-être dans certains médicaments.

C'est surtout la possibilité du rôle de l'aluminium présent dans l'eau de boisson dans la survenue de la maladie d'Alzheimer qui a été à l'origine d'une controverse très prolongée. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré une relation entre la présence d'aluminium dans l'eau potable et l'incidence de la maladie d'Alzheimer tandis que d'autres infirmaient une telle corrélation. Des difficultés méthodologiques sont invoquées pour expliquer ces résultats différents.

Une controverse identique a concerné le rôle des instruments de cuisines en aluminium ou encore le rôle de médicaments antiacide ou de pâtes dentifrices contenant de l'aluminium.

Aucune conclusion tranchée ne peut être tirée : les raisons en sont multiples mais les principales sont que la résorption des différentes formes d'aluminium est très variable et que les critères de définition de la maladie d'Alzheimer dans ces études épidémiologiques sont peu précis.

Les découvertes récentes des altérations du métabolisme des protéines amyloïde et tau, de même que l'analyse des formes génétiques de la maladie et les multiples modèles transgéniques de la maladie ont beaucoup réduit l'hypothèse du rôle de l'aluminium dans la genèse de la maladie d'Alzheimer ces dernières années.

Si le rôle de l'aluminium dans la survenue des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer est très controversé et s'il existe, il n'est vraisemblablement qu'accessoire, il est par contre plus difficile encore d'évaluer le rôle de l'aluminium dans la survenue de troubles cognitifs, amnésiques et comportementaux transitoires ou prolongés. En 1988, une contamination accidentelle eut lieu en Grande Bretagne, Camelford, Cornouailles : environ 20.000 personnes furent touchées et présentèrent des symptômes variés sous forme de troubles amnésiques, troubles de l'humeur, troubles psychologiques divers et parfois très atypiques mais aussi une incidence probablement plus grande de démences ultérieures dans cette région ; des observations similaires furent rapportées au Canada et en Norvège sans toutefois déboucher sur la conclusion formelle du rôle de l'aluminium dans la démence. Les quatre principaux arguments contre cette relation entre aluminium et démence sont que les lésions histologiques (dégénérescences fibrillaires) ne sont pas identiques et qu'il n'y a pas d'altérations significatives des protéines tau lors d'intoxication par l'aluminium, que les taux d'aluminium dans le tissu nerveux ne sont pas augmentés et que les études qui portent sur l'eau de boisson ne sont pas assez rigoureuses.

Un autre argument important contre le rôle de l'aluminium dans la démence est le fait que les multiples études au cours de ces vingt dernières années ont invoqué le rôle du métabolisme perturbé des protéines tau et amyloïde qui sont susceptibles de survenir sans interférence aucune avec l'aluminium. La surcharge en protéine amyloïde qui conduit aux plaques séniles et la phosphorylation de tau et la formation de dégénérescences neurofibrillaires survient dans divers modèles en l'absence de surcharge en aluminium. Ce dernier jouerait tout au plus un rôle catalysateur mineur. La littérature récente concernant la maladie d'Alzheimer ne fait pratiquement plus appel à l'hypothèse toxique de l'aluminium. L'éventuelle toxicité périphérique de l'aluminium

(neuropathies périphériques) est contestée et de toute manière sans aucun rapport avec les troubles cognitifs ou démentiels.

3.2.6.8 Effets sur le tissu osseux

Le squelette, représentant le site principal de dépôt de l'aluminium, constitue un réservoir de relargage, à partir duquel ce dernier sera progressivement libéré dans la circulation.

Un dépôt excessif d'aluminium au sein du squelette peut conduire à l'instauration d'un syndrome, communément appelé « *aluminum-induced bone disease* » ou AIBD, qui présente chez l'homme deux types d'expressions histologiques (Fournier et al, 1997) :

- l'ostéomalacie (OM), caractérisée par des lésions présentant de larges cicatrices du tissu osseux, peu d'ostéoblastes et ostéoclastes, suggérant un défaut primaire de minéralisation,
- « l'*adynamic bone disease* » ou ABD, dont la largeur des cicatrices du tissu osseux est normale ou diminuée, et le nombre d'ostéoclastes et ostéoblastes considérablement réduit. Cette diminution est caractérisée par un défaut primaire de formation osseuse, accompagnée secondairement par une réduction de la minéralisation.

Dans les descriptions originelles de la pathologie osseuse liée à l'aluminium, la majorité des patients présentaient des lésions osseuses de type ostéomalacie. Néanmoins, depuis environ deux décennies, il semble qu'il y ait une diminution des cas observés d'ostéomalacie au profit de ceux d'ABD, ce qui pourrait être une conséquence d'une exposition plus faible à l'aluminium, de l'utilisation de la vitamine D -1,25(OH)D_3- ou bien de tampons phosphate contenant du calcium.

3.2.6.8.1 Ostéomalacie (OM)

Il apparaît clairement que l'administration d'aluminium à des animaux normaux et urémiques engendre des lésions ostéomalaciques similaires à celles observées chez l'homme (IPCS, 1997) : les premières observations ont été réalisées chez le rat exposé à l'aluminium (Ellis, 1979), et par la suite, chez le chien et le porc (Sedman, 1987).
Lors d'une exposition de courte durée des animaux, l'aluminium se dépose le long du front de minéralisation, sans altération de l'histologie ou de la formation osseuse (Ott, 1987). La poursuite de l'administration d'aluminium engendre des défauts de la formation osseuse, particulièrement une minéralisation détériorée, mais sans preuve histologique d'un développement d'ostéomalacie (Ott, 1987 ; Schrooten, 1998).
Par contre, d'autres auteurs ont mis en évidence qu'une administration prolongée d'aluminium pouvait développer une ostéomalacie (Bourdeau, 1987).
La sévérité de l'OM semble corrélée à la fois à la teneur osseuse en aluminium et à l'étendue des dépôts (front de minéralisation) révélée par histochimie (Sedman, 1987).

3.2.6.8.2 ABD (Adynamic bone disease)

Ce type de lésion a été mis en évidence chez certaines espèces animales, où les résultats apparaissent contradictoires selon les études :

- Apparition d'ABD dans l'os cortical et d'OM dans l'os trabéculaire chez des rats exposés à l'aluminium (Goodman, 1985). La comparaison des quantités d'aluminium dans les deux types de lésions ont montré que les lésions adynamiques présentaient des quantités moindres en aluminium, l'auteur évoquant, comme explication, l'hypothèse du renouvellement plus faible du tissu cortical par rapport au tissu trabéculaire.

- Lésions d'ABD à faible contenu en aluminium chez des jeunes rats sevrés, contrairement aux rats adultes présentant des lésions d'OM pour la même quantité d'aluminium (Ott, 1987).
- Développement d'ABD à contenu modéré en aluminium, chez des rats adultes atteints d'insuffisance rénale chronique, suite à l'administration d'aluminium par voie orale pendant 12 semaines (Schrooten, 1998).
- Développement d'ABD, suite à la surcharge en aluminium de rats parathyroïdectomisés, alors que les animaux dont les glandes étaient intactes ont développé une OM. Les lésions adynamiques ont été observées aussi bien dans la partie corticale que trabéculaire. Aucune différence dans les concentrations osseuses en aluminium chez les parathyroïdectomisés et les animaux intacts n'a été retrouvée (Goodman, 1987).

3.2.6.8.3 Formation osseuse de novo

Il convient cependant de remarquer que dans certaines circonstances, l'aluminium n'altère pas la formation de l'os et peut, en fait, stimuler à la fois la formation de la matrice et la minéralisation.
L'administration de faibles doses d'aluminium chez le chien conduit à une diminution de la résorption osseuse et du nombre d'ostéoblastes, témoins d'un faible renouvellement du tissu osseux. Cependant, à fortes doses, l'aluminium stimule le dépôt, entraînant une augmentation du volume osseux (Quarles, 1988). Ces données rejoignent les observations contradictoires déjà mentionnées concernant l'interaction de l'aluminium sur la trame osseuse.
D'autres études (Fournier et al., 1997) ont également montré l'existence d'un impact différentiel de l'aluminium sur le métabolisme osseux, selon l'état de la fonction rénale des animaux. La propriété ostéogénique de l'aluminium a notamment été mise en évidence dans une étude (Gomez-Alonso, 1999) chez des rats, présentant une fonction rénale normale et rendus ostéopéniques par addition de chlorure d'ammonium (2 %) dans leur eau de boisson pendant une période de six mois. $AlCl_3$ a été injecté par voie intrapéritonéale à raison de 10 mg/kg x 5j/sem. Les auteurs font cependant remarquer que les concentrations osseuses en aluminium sont très élevées et du même ordre que celles retrouvées dans le cas d'une ostéomalacie liée à l'aluminium chez des animaux insuffisants rénaux.

3.2.6.8.4 Dose-réponse

L'administration parentérale d'aluminium entraîne des changements pathologiques, au niveau du tissu osseux, qui sont dose-dépendants, à peine perceptibles à faibles doses, mais prononcés ou sévères à fortes doses (Goodman, 1986). Il semble que cet effet dose-réponse soit corrélé à l'exposition et donc au risque d'accumulation d'aluminium.
Comme chez l'homme, il semble que les doses ostéotoxiques nécessaires à l'apparition de désordres osseux sont de l'ordre de 100 à 200 µg/kg de cendres d'os, alors qu'en dessous de 100 µg/kg, peu de manifestations sont constatées.

Les pathologies osseuses reliées à l'aluminium ont été initialement suspectées chez l'homme aux alentours des années 1970, lorsqu'elles ont été retrouvées chez les dialysés atteints d'encéphalopathie et présentant également une anémie : douleurs osseuses, fractures multiples et tendance à l'hypercalcémie surtout après traitement à la vitamine D.
La lésion histologique mise en évidence, après ponction biopsique, était l'ostéomalacie (OM), lésion également observée chez les patients présentant un déficit en vitamine D. Cependant, après traitement vitaminique, il n'a pas été observé de régression de la pathologie. Ceci suggère que l'aluminium est un facteur étiologique possible, et cette hypothèse a été confirmée lors du dosage de l'aluminium osseux par spectrophotométrie d'absorption atomique.

Conclusions

Le squelette, représentant le site principal de dépôt de l'aluminium, constitue un réservoir de relargage, à partir duquel ce dernier sera progressivement libéré dans la circulation.

Un dépôt excessif d'aluminium au sein du squelette peut conduire à l'instauration d'un syndrome, communément appelé « *aluminum-induced bone disease* » ou AIBD, qui présente chez l'homme deux types d'expressions histologiques : ostéomalacie et « adynamic bone disease ».

Des pathologies osseuses reliées à l'aluminium ont été suspectées chez l'homme lorsqu'elles ont été retrouvées chez des patients dialysés.

3.2.7 Caractérisation des dangers

3.2.7.1 Résumé des effets de l'aluminium sur la santé

L'aluminium présent dans la nourriture et l'eau de boisson est faiblement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La valeur de 0,1 % est celle retenue par l'EFSA (EFSA, 2008a) pour évaluer l'exposition systémique par voie orale.

La toxicité aiguë par voie orale des composés d'aluminium est modérée à faible (DL50 orale rat : 162-750 mg/kg pc).
Pour les usages cosmétiques de l'aluminium, la majorité sera appliquée dans des formulations où l'aluminium sera insoluble, ce qui signifie que très peu de l'aluminium appliqué sera bioaccessible pour être absorbé par voie percutanée. Le cas des anti-transpirants est une exception ; l'aluminium étant soluble à un pH faible dans la formulation avant d'être rendu insoluble en étant neutralisé par la sueur à la surface de la peau et au niveau des canaux sudoripares, où un bouchon obstructeur d'hydroxyde d'aluminium est formé, ce qui limite la bioaccessibilité de l'aluminium également. Le CSS considère que les études disponibles sont de mauvaise qualité et n'ont pas été menées selon les exigences actuelles.

Des composés à base d'aluminium sont largement utilisés dans les antitranspirants sans qu'aucun effet néfaste n'ait été rapporté au niveau de la peau. Toutefois, certaines personnes sont inhabituellement sensibles à une application topique de composés d'aluminium et des cas d'irritation ont été rapportés lors de l'utilisation des sels d'aluminium à forte concentration. L'aluminium n'est pas sensibilisant.
Aucune étude de toxicité répétée par voie percutanée chez l'animal n'a été identifiée.

Après administration orale à des animaux de laboratoire, les effets toxiques principaux de l'aluminium ayant été observés sont une neurotoxicité et une néphrotoxicité. Des effets neurotoxiques (diminution des capacités cognitives) ont également été décrits chez des patients dialysés avec une eau contenant des concentrations élevées en aluminium. Le CSS s'accorde avec l'EFSA, le JECFA et SCCS sur le fait que des preuves circonstancielles ont suggéré un lien entre l'aluminium et l'apparition de désordres neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson mais qu'aucun lien causal n'a été prouvé.

Les composés d'aluminium ne sont pas mutagènes dans les bactéries ou sur cellules de mammifères, mais des effets clastogènes ou aneugènes ont été observés *in vitro* et *in vivo*. Le CSS considère que les effets clastogènes et aneugènes observés sont probablement le résultat de mécanismes indirects et que ces effets ne sont observés qu'à des niveaux d'exposition élevés.
L'analyse critique des données épidémiologiques et des études chez l'animal n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre cancer et exposition à l'aluminium par voie orale. De plus, aucun élément pertinent ne permet non plus de considérer l'exposition par voie percutanée à l'aluminium comme présentant un risque cancérogène. En particulier les données sont insuffisantes pour établir une relation claire entre l'utilisation d'antitranspirants, à base d'aluminium, au niveau des aisselles et le cancer du sein.
Des études sur des souris ou lapins mâles ont montré que l'aluminium pouvait provoquer une toxicité au niveau des testicules, une diminution de la qualité du sperme et une réduction de la fertilité. Chez le chien, une toxicité testiculaire a également été observée après administration d'aluminium dans la nourriture pendant 26 semaines. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au niveau des études de reproduction sur plusieurs générations chez le rat. Les effets majeurs observés dans ces études étaient un délai de maturation des jeunes femelles, une diminution du gain de poids corporel et des changements au niveau du poids de certains organes. Ces effets sont probablement liés à la diminution de consommation d'eau et alimentaire des mères et ne seraient donc pas un effet direct de l'aluminium. De fortes doses d'aluminium par gavage chez des rats et souris ont induits des effets embryotoxiques et fetotoxiques. Les études en laboratoire

sur animaux (rats et souris) montrent également que l'aluminium est néfaste pour le développement du système nerveux.

Dans les études de toxicité répétée, les LOAELs les plus bas pour les effets neurotoxiques, sur les testicules, l'embryotoxicité et le développement du système nerveux étaient respectivement de 52, 75, 100 et 50 mg d'aluminium/kg pc/j. Les NOAELs les plus bas pour ces mêmes effets étaient respectivement de 30, 27, 100 et de 10 à 42 mg aluminium/kg pc/j. Dans une étude récente de neurotoxicité développementale chez le rat, les effets observés les plus notables chez les jeunes liés à l'exposition à l'aluminium étaient des lésions rénales et au niveau du tractus urinaire ainsi qu'une diminution de la force de préhension. Le NOAEL était de 30 mg/kg pc/j et le LOAEL de 100 mg/kg pc/j.

3.2.7.2 Etablissement des doses de référence

L'aluminium est un neurotoxique humain bien établi. Ceci est basé sur les preuves chez l'homme résultant d'une exposition professionnelle élevée ainsi que d'observations chez des patients sous dialyse rénale qui prennent des médicaments contenant de l'aluminium. Les études en laboratoire sur animaux (rats et souris) montrent également que l'aluminium est néfaste pour le développement du système nerveux.
L'exposition à l'aluminium a récemment été revue par l'EFSA (2008) et par le JECFA (2008 et 2011). Ces opinions ont conclu que le développement du système nerveux était la finalité toxicologique critique sur laquelle baser l'évaluation du risque.

En 2008, le JECFA a établi une dose hebdomadaire tolérable à titre provisoire (PTWI - *Provisional tolerable weekly intake*) de 1 mg/kg pc/j en appliquant un facteur d'incertitude de 300 au LOAEL de 50 mg/kg pc/j (neurotoxicité développementale chez la souris).

Le *Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food* (AFC) de l'EFSA (2008) a considéré que s'il utilisait les valeurs les plus basses des LOAELs de 50 mg/kg pc/j pour la neurotoxicité développementale chez la souris une dose tolérable journalière (DTJ) de 0,17 mg d'aluminium/kg pc/j pouvait être établie en appliquant un facteur d'incertitude de 300.
L'EFSA a noté qu'en appliquant le facteur standard d'incertitude de 100 au NOAEL de 10 mg/kg pc/j de l'étude de neurotoxicité développementale chez la souris on obtenait une DTJ de 0,1 mg aluminium/kg pc/j.
Du fait de la nature cumulative de l'aluminium dans l'organisme après exposition via l'alimentation, le Panel a considéré qu'il était plus approprié d'établir une dose tolérable hebdomadaire (DTH) pour l'aluminium plutôt qu'une dose journalière. Quand l'approche sur base du LOAEL est utilisée cela donnerait une DTH de 1,2 mg/kg pc/semaine, alors que si l'approche se basant sur le NOAEL était utilisée on aurait une DTH de 0,7 mg/kg pc/semaine. Toutefois, étant donné les incertitudes pour définir des NOAELs et LOAELs fiables, le Panel a conclu qu'une valeur arrondie de 1 mg d'aluminium/kg pc/semaine pouvait être fixée.

En 2011, le JECFA s'est basé sur de nouvelles données y compris des études de toxicité pour la reproduction sur deux générations et une étude de neurotoxicité développementale. Les LOAELs identifiés dans ces études étaient en accord avec les données revues précédemment et l'étude de neurotoxicité développementale a fourni un NOAEL souhaitable et robuste pour l'évaluation du risque (30 mg/kg pc/j). En appliquant le facteur standard de 100 à ce NOAEL, le JECFA a fixé une DTH de 2 mg/kg pc/semaine.

Dans le cadre de l'évaluation du risque lié à l'exposition aux produits cosmétiques, l'Afssaps en 2011 a quant à lui considéré un NOAEL systémique de 22 µg/kg pc/j sur base d'un NOAEL plus élevé dans une étude sur 26 semaines chez le chien (22 mg/kg pc/j) en appliquant un facteur de

correction pour la faible absorption orale de 0,1 %. Si l'on applique le facteur d'incertitude standard, la dose de référence serait de 0,22 µg/kg pc/j.

En 2014, le SCCS s'est accordé sur le NOAEL de 30 mg/kg pc/j utilisé par le JECFA en 2011 pour baser son évaluation du risque.

Le CSS s'accorde également sur le fait que le développement du système nerveux est la finalité toxicologique critique et que le NOAEL de 30 mg/kg pc/j est le plus approprié pour baser son évaluation du risque. Ce NOAEL étant établi dans une étude par voie orale, le NOAEL systémique correspondant est de 30 µg Al/kg pc/j en appliquant un facteur de correction pour l' absorption orale de 0,1%.

3.2.7.3 Estimations de l'exposition à l'aluminium lors de l'utilisation d'antitranspirants

Dans le rapport de l'Afssaps (2011), les quantités estimées d'aluminium absorbé via l'exposition journalière aux antitranspirants contenant 20 % de chlorohydrate d'aluminium (5 % d'aluminium) étaient de 2,1 µg Al/kg pc/j en considérant une absorption de 0,5 % à 75 µg Al/kg pc/j en considérant une absorption de 18 %. En comparant ces valeurs au NOAEL systémique qu'ils avaient établi (22 µg Al/kg pc/j), les marges de sécurité étaient respectivement de 10,5 et 0,3. Sur base de ces estimations, le rapport recommandait que les concentrations d'aluminium dans les produits cosmétiques soient restreintes à 0,6 % et que les cosmétiques contenant de l'aluminium ne soient pas appliqués sur une peau lésée.

Dans le rapport Norvégien (2013), l'utilisation de rouges et brillants à lèvres, d'antitranspirants et de dentifrices ont été considérés. L'exposition totale aux rouges et brillants à lèvres dans un scénario standard était de 0,51 à 0,89 µg Al/kg pc/semaine respectivement pour une exposition moyenne ou élevée. Dans les cas les plus défavorables elle était de 4,5 à 4,9 µg Al/kg pc/semaine. Si l'on considérait la contribution supplémentaire des antitranspirants, l'exposition totale dans un scénario standard était de 31 à 32 µg Al/kg pc/semaine respectivement pour une exposition moyenne ou élevée. Dans les cas les plus défavorables elle était de 600 µg Al/kg pc/semaine. La contribution de l'utilisation de dentifrices ne changeait pas l'exposition totale.

Le SCCS en 2014 a considéré qu'en l'absence de données adéquates d'absorption percutanée afin d'estimer les doses internes d'aluminium lors de l'utilisation de produits cosmétiques, il ne pouvait réaliser une estimation du risque.

Il faut distinguer les antitranspirants des déodorants. Les déodorants sont des produits cosmétiques qui préviennent les odeurs corporelles provoquées par la décomposition de la sueur par des bactéries au niveau des dessous de bras, pieds et autres zones du corps. Les déodorants sont typiquement composés de parfums, substances antibactériennes et substances qui neutralisent les odeurs déplaisantes ou une combinaison de ces ingrédients. Les antitranspirants sont des produits cosmétiques qui diminuent ou réduisent fortement la quantité de sueur en formant des bouchons d'un gel polymère d'hydroxyde d'aluminium insoluble au niveau des canaux sudoripares qui empêchent temporairement la sueur d'atteindre la surface de la peau.

En l'absence de données valables d'absorption percutanée de l'aluminium, en particulier, concernant les antitranspirants, le CSS ne peut estimer valablement l'exposition interne à l'aluminium résultant de l'usage de ces produits.

A titre indicatif, l'exposition à 1,5 g d'aluminium/j dans des antitranspirants résulterait en une dose interne (P95) de 495 ou 594 µg Al/personne/j (= **8,3 ou 9,9 µg/kg pc/j**) (voir tableau 9 : absorption percutanée de 0,5 % (Afssaps peau normale) ou 0,6 % (Pineau par VKM peau normale) comparé au NOAEL systémique utilisé comme point de départ de 1800 µg Al/personne/j (ou 30 µg Al/kg pc/j). Il y a lieu de rappeler que pour fixer une valeur toxicologique de référence relative à des effets sur la santé humaine, on applique généralement un facteur d'incertitude de 100 (10 variabilité interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique) sur la NOAEL retenue. La **valeur toxicologique systémique de référence pour les effets sur la santé** serait donc de **0,3 µg Al/kg pc/j.**

4. REFERENCES

Abd el-Fattah AA, al-Yousef HM, al-Bekairi AM, al-Sawaf HA. Vitamin E protects the brain against oxidative injury stimulated by excessive aluminum intake. Biochem Mol Biol Int 1998;46(6):1175-80.

Afssaps /Afssa /INVS - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Institut de veille sanitaire. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. Eaux, aliments, produits de santé ; 2003. Internet : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5478

Afssaps - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques. Rapport d'expertise; 2011. Internet: http://ansm.sante.fr/content/download/36959/484513/version/3/file/Rapport-evaluation-aluminium-Cosmetiques-2011.pdf

Albina ML, Belles M, Sanchez DJ, Domingo JL. Evaluation of the protective activity of deferiprone, an aluminum chelator, on aluminum-induced developmental toxicity in mice. Teratology 2000;62(2):86-92.

Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, et al. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1972;18(0):257-61, 66-7.

Alfrey AC. Aluminum metabolism. Kidney Int Suppl 1986;18:S8-11.

Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. N Engl J Med 1976;294(4):184-8.

Altmann P, Al-Salihi F, Butter K, Cutler P, Blair J, Leeming R, et al. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. N Engl J Med 1987;317(2):80-4.

Anane R, Bonini M, Creppy EE. Transplacental passage of aluminum from pregnant mice to fetus organs after maternal transcutaneous exposure. Hum Exp Toxicol 1997;16(9):501-4.

Anane R, Bonini M, Grafeille JM, Creppy EE. Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. Arch Toxicol 1995;69(8):568-71.

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999. Toxicological Profile for Aluminum. Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1999. Internet: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Aluminium. Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.

Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, Adamowska K, Lisowska H, Wojcik A. Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. Environ Toxicol 2005;20(4):402-6.

Basketter DA, Lea LJ, Cooper KJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ, et al. Identification of metal allergens in the local lymph node assay. Am J Contact Dermat 1999;10(4):207-12.

Bataineh HN, Bataineh ZM, Daradka H. Short-term exposure of female rats to industrial metal salts: Effect on implantation and pregnancy. Reprod Med Biol 2007;6:179-83.

Beekhuijzen MEW. A combined 28-day repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of aluminium chloride basic in rats by oral gavage; 2007. 's-Hertogenbosch, the Netherlands, Notox B.V. Notox Project 446941. Submitted to FAO/WHO by the International Aluminium Institute.

Benett RW, Persaud TV, Moore KL. Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. Anat Anz 1975;138(5):365-78.

Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat. Neurobehav Toxicol Teratol 1986;8(2):115-9.

Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Developmental alternations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. Teratology 1989;40(1):21-7.

Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Effects of postnatal aluminum lactate exposure on neuromotor maturation in the rat. Bull Environ Contam Toxicol 1989;42(3):451-5.

Bourdeau AM, Plachot JJ, Cournot-Witmer G, Pointillart A, Balsan S, Sachs C. Parathyroid response to aluminum in vitro: ultrastructural changes and PTH release. Kidney Int 1987;31(1):15-24.

Clayton RM, Sedowofia SK, Rankin JM, Manning A. Long-term effects of aluminium on the fetal mouse brain. Life Sci 1992;51(25):1921-8.

Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1992;77(1):95-106.

Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Corbella J. Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminium hydroxide and ascorbic acid during gestation. Pharmacol Toxicol 1994;74(4-5):236-9.

Colomina MT, Roig JL, Torrente M, Vicens P, Domingo JL. Concurrent exposure to aluminum and stress during pregnancy in rats: Effects on postnatal development and behavior of the offspring. Neurotoxicol Teratol 2005;27(4):565-74.

Cosmetics Europe. Scientific discussion paper on systemic exposure to aluminium from dermal exposure to soluble salts; 2012.

Crapper DR, Krishnan SS, Quittkat S. Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. Brain 1976;99(1):67-80.

Crapper DR, Quittkat S, Krishnan SS, Dalton AJ, De Boni U. Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy, and experimental aluminum encephalopathy. Acta Neuropathol 1980;50(1):19-24.

Darbre PD. Underarm cosmetics and breast cancer. J Appl Toxicol 2003;23(2):89-95.

Darbre PD. Aluminium, antiperspirants and breast cancer. J Inorg Biochem 2005;99(9):1912-9.

Deloncle R, Guillard O. Mechanism of Alzheimer's disease: arguments for a neurotransmitter-aluminium complex implication. Neurochem Res 1990;15(12):1239-45.

Deloncle R, Guillard O, Huguet F, Clanet F. Modification of the blood-brain barrier through chronic intoxication by aluminum glutamate. Possible role in the etiology of Alzheimer's disease. Biol Trace Elem Res 1995;47(1-3):227-33.

Dinman BD. Aluminium In Patty's toxicology. Bingham E,Cohrssen B, Powell C, editors. 5thEd. Wiley J;2001;2:353-415.

Dollinger HC, Holzberg E. [Do antacids with high acid binding ability modify mineral homeostasis?]. Med Klin (Munich) 1986;81(1):15-9.

Domingo JL, Llobet JM, Gomez M, Tomas JM, Corbella J. Nutritional and toxicological effects of short-term ingestion of aluminum by the rat. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1987;56(3):409-19.

Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. The effects of aluminium ingestion on reproduction and postnatal survival in rats. Life Sci 1987;41(9):1127-31.

Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1987;57(1):129-32.

Domingo JL, Gomez M, Bosque MA, Corbella J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. Life Sci 1989;45(3):243-7.

Donald JM, Golub MS, Gershwin ME, Keen CL. Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. Neurotoxicol Teratol 1989;11(4):345-51.

Drueke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002;17 Suppl 2:13-6.

EFSA - European Food Safety Agency. Safety of aluminium from dietary intake-Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). The EFSA Journal 2008;754:1-34.Internet: http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir2948/pdf/754.pdf.

EFSA - European Food Safety Agency. Annex of the opinion on Safety of aluminium from dietary intake-Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). Annex to the EFSA Journal 2008;754:1-34 opinion "Safety of aluminium from dietary intake".

EFSA - European Food Safety Agency EFSA. Statement of EFSA on the Evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food, EFSA Journal 2011;9(5): 2157.

Ellis H, Scurr JH. Axillary hyperhidrosis - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. Postgrad Med J 1979;55(654):868-9.

FAO – WHO - Food and Agriculture Organization of the United Nations – World Health Organisation.

Fischer T, Rystedt I. A case of contact sensitivity to aluminium. Contact Dermatitis 1982;8(5):343.

Flarend R, Bin T, Elmore D, Hem SL. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. Food Chem Toxicol 2001;39(2):163-8.

Fournier A, Oprisiu R, Said S, Sechet A, Ghazali A, Marie A, et al. Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1997;6(4):333-48.

Fujii S. Two-generation toxicity study of aluminium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07181). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; 2009.

Fujii S. Two-generation toxicity study of aluminium ammonium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07180). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; 2010.

Gallego H, Lewis EJ, Crutchfield CE, 3rd. Crystal deodorant dermatitis: irritant dermatitis to alum-containing deodorant. Cutis 1999;64(1):65-6.

Gardner MJ, Gunn AM. Speciation and bioavailability of aluminum in drinking water, Chem. Spec. Bioavail 1995;7(1): 9-16.

Garg S., Loghdey S., Gawkrodger JD. Contact Dermatitis 2010;62:57-8.

Goh CL. Aluminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. Evaporimeter assessment. Int J Dermatol 1990;29(5):368-70.

Golub MS, Gershwin ME, Donald JM, Negri S, Keen CL. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. Fundam Appl Toxicol 1987;8(3):346-57.

Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Corbella J. Short-term oral toxicity study of aluminium in rats. Arch Farmacol Toxicol 1986;12(2-3):145-51.

Gomez M, Bosque MA, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminum from high doses of aluminum hydroxide in rats. Vet Hum Toxicol 1990;32(6):545-8.

Gomez-Alonso C, Menendez-Rodriguez P, Virgos-Soriano MJ, Fernandez-Martin JL, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB. Aluminum-induced osteogenesis in osteopenic rats with normal renal function. Calcif Tissue Int 1999;64(6):534-41.

Goodman WG. The differential response of cortical and trabecular bone to aluminum administration in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 1985;179(4):509-16.

Goodman WG. Experimental aluminum-induced bone disease: studies in vivo. Kidney Int Suppl 1986;18:S32-6.

Goodman WG. Thyroparathyroidectomy modifies the skeletal response to aluminum loading in the rat. Kidney Int 1987;31(4):923-9.

GR – Gezondheidsraad Nederland. Aluminium and aluminium compounds, Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Den Haag: Gezondheidsraad Nederland, 2009. Publication no. 2009/02OSH.

GR – Gezondheidsraad Nederland. Aluminium and aluminium compounds, Health-based recommended occupational exposure limit. Den Haag: Gezondheidsraad Nederland, 2010. Publication no. 2010/05OSH.

Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. Occup Environ Med 1998; 55(9): 627-633.

Greger JL, Donnaubauer SE. Retention of aluminium in the tissues of rats after the discontinuation of oral exposure to aluminium. Food Chem Toxicol 1986;24(12):1331-4.

Greger JL. Aluminum metabolism. Annu Rev Nutr 1993;13:43-63.

Guo CH, Lu YF, Hsu GS. The influence of aluminum exposure on male reproduction and offspring in mice. Environ Toxicol Pharmacol 2005;20(1):135-41.

Hackenberg U. Chronic ingestion by rats of standard diet treated with aluminum phosphide. Toxicol Appl Pharmacol 1972;23(1):147-58.

Hänninen H, Matikainen E, Kovala T, Valkonen S, Riihimäki V. Internal load of aluminium and the central nervous system function of aluminium welders. Scand J Work Environ Health 1994; 20(4): 279-285.

Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? J Appl Toxicol 2004;24(3):167-76.

Hermenegildo C, Saez R, Minoia C, Manzo L, Felipo V. Chronic exposure to aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in the rat in vivo. Neurochem Int 1999;34(3):245-53.

Hicks JS, Hackett DS, Sprague GL. Toxicity and aluminium concentration in bone following dietary administration of two sodium aluminium phosphate formulations in rats. Food Chem Toxicol 1987;25(7):533-8.

Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al. Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. Reprod Toxicol 2011;31(2):219-30.

Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al. Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats. Food Chem Toxicol 2011;49(9):1948-59.

Hosovski E, Mastelica Z, Sunderic D, *et al.* 1990. Mental abilities of workers exposed to aluminum. Med Lav 81:119-123.

IAI - International Aluminium Institute. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. Expert Panel: Krewski, D., Yokel, RA, Nieboer E, Borchelt D, Joshua Cohen J, Harry J, Kacew, S, Lindsay J, Mahfouz AM, Rondeau V.; 2007.

IARC - International Agency for Research on Cancer. Polynuclear aromatic compounds, Part 3, industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 1984.

IPCS - International Programme on Chemical Safety. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. Geneva, World Health Organization; 1997.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives . Aluminium from all sources, including food additives 2007. Internet: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Aluminium from all Sources, Including Food Additives Benford DJ, Thatcher N, Mason DR, Street D Leclercq C, DiNovi M, Bend J, Whitehouse B. Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives, Safety evaluation of certain food additives and contaminants series: 58; 2008.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO technical Report series, 74th report of the Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives 7-17; 2011.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Aluminium-containing food additives, Benford et al., Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives, Safety evaluation of certain food additives and contaminants series: 65. 2012.

Katyal R, Desigan B, Sodhi CP, Ojha S. Oral aluminum administration and oxidative injury. Biol Trace Elem Res 1997;57(2):125-30.

Katz AC, Frank DW, Sauerhoff MW, Zwicker GM, Freudenthal RI. A 6-month dietary toxicity study of acidic sodium aluminium phosphate in beagle dogs. Food Chem Toxicol 1984;22(1):7-9.

Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. Int J Alzheimers Dis 2011;2011:276393.

Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kuszewski T, et al. A comet assay study reveals that aluminium induces DNA damage and inhibits the repair of radiation-induced lesions in human peripheral blood lymphocytes. Toxicol Lett 2006;161(1):27-36.

Lauwerys RR., Hoet P. Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring. Lewis publishers. 3rd Ed; 2001.

Lee AH. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. Breast 2005;14(2):151-2.

Llansola M, Minana MD, Montoliu C, Saez R, Corbalan R, Manzo L, et al. Prenatal exposure to aluminum reduces expression of neuronal nitric oxide synthase and of soluble guanylate cyclase and impairs glutamatergic neurotransmission in rat cerebellum. J Neurochem 1999;73(2):712-8.

Llobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ, Domingo JL, Corbella J. Reproductive toxicology of aluminum in male mice. Fundam Appl Toxicol 1995;25(1):45-51.

Loretz L, Api AM, Barraj L, Burdick J, Davis de A, Dressler W, et al. Exposure data for personal care products: hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. Food Chem Toxicol 2006;44(12):2008-18.

McDermott JR, Smith AI, Ward MK, Parkinson IS, Kerr DN. Brain-aluminium concentration in dialysis encephalopathy. Lancet 1978;1(8070):901-4.

McLaughlin AI, Kazantzis G, King E, Teared, Porter RJ, Owen R. Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. Br J Ind Med 1962;19:253-63.

McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. Eur J Cancer Prev 2003;12(6):479-85.

McGrath KG. Apocrine sweat gland obstruction by antiperspirants allowing transdermal absorption of cutaneous generated hormones and pheromones as a link to the observed incidence rates of breast and prostate cancer in the 20th century. Med Hypotheses 2009;72(6):665-74.

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

Moulin JJ, Clavel T, Buclez B, Laffitte-Rigaud G. A mortality study among workers in a French aluminium reduction plant. Int Arch Occup Environ Health 2000;73(5):323-30.

Muller G, Bernuzzi V, Desor D, Hutin MF, Burnel D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. Teratology 1990;42(3):253-61.

Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M. [The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer]. Bull Cancer 2008;95(9):871-80.

NILU - Norwegian Institute for Air Research. Metaller i næringsmidler, kroppspleieprodukter og kosmetikk. Bestemmelse av aluminium, kadmium og barium. Oppdragsrapport. Kjeller, NILU (NILU OR 16/2011). ISBN: 978-82-425-2377-8 ; 2011.

Oneda S, Takasaki T, Kuriwaki K, Ohi Y, Umekita Y, Hatanaka S, et al. Chronic toxicity and tumorigenicity study of aluminum potassium sulfate in B6C3F1 mice. In Vivo 1994;8(3):271-8.

Ott SM, Feist E, Andress DL, Liu CC, Sherrard DJ, Alfrey AC, et al. Development and reversibility of aluminum-induced bone lesion in the rat. J Lab Clin Med 1987;109(1):40-7.

Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Embryotoxic and teratogenic effects of aluminum nitrate in rats upon oral administration. Teratology 1988;38(3):253-7.

Pettersen JC, Hackett DS, Zwicker GM, Sprague GL. Twenty-six week toxicity study with KASAL(R) (basic sodium aluminum phosphate) in beagle dogs. Environ Geochem Health 1990;12(1-2):121-3.

Pineau A, Guillard O, Favreau F, Marrauld A, Fauconneau B. In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz diffusion cell. J Inorg Biochem 2012;110:21-6.

Platt B, Fiddler G, Riedel G, Henderson Z. Aluminium toxicity in the rat brain: histochemical and immunocytochemical evidence. Brain Res Bull 2001;55(2):257-67.

PMIC – Podesta Marty International Consultants. *In vitro* percutaneous absorption of aluminium chlorohydrate through human skin. , PMIC , Antony, France; 2007.

Poirier J, Semple H, Davies J, Lapointe R, Dziwenka M, Hiltz M, et al. Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. Neuroscience 2011;193:338-62.

Quarles LD, Gitelman HJ, Drezner MK. Induction of de novo bone formation in the beagle. A novel effect of aluminum. J Clin Invest 1988;81(4):1056-66.

Rajwanshi P, Singh V, Gupta MK, Kumari V, Shrivastav R, Ramanamurthy M, et al. Studies on aluminium leaching from cookware in tea and coffee and estimation of aluminium content in toothpaste, baking powder and paan masala. Sci Total Environ 1997;193(3):243-9.

Rifat SL, Eastwood MR, McLachlan DR, *et al.* 1990. Effect of exposure of miners to aluminum powder. Lancet 336(8724):1162-1165.

Roy AK, Talukder G, Sharma A. Similar effects in vivo of two aluminum salts on the liver, kidney, bone, and brain of Rattus norvegicus. Bull Environ Contam Toxicol 1991;47(2):288-95.

Salib E, Hillier V. 1996. A case-control study of Alzheimer's disease and aluminum occupation. Br J Psychiatry 168:244-249.

Sarin S, Gupta V, Gill KD. Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminium exposure. Biol Trace Elem Res 1997;59(1-3):133-43.

SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety (2014), opinion on the safety of aluminium in cosmetic products, adopted on 27 March 2014. Internet: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_153.pdf

Scholes KT, Crow KD, Ellis JP, Harman RR, Saihan EM. Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminium chloride hexahydrate. Br Med J 1978;2(6130):84-5.

Schroeder HA, Mitchener M. Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. J Nutr 1975;105(4):421-7.

Schroeder HA, Mitchener M. Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. J Nutr 1975;105(4):452-8.

Schrooten I, Cabrera W, Goodman WG, Dauwe S, Lamberts LV, Marynissen R, et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats. Kidney Int 1998;54(2):448-56.

Sedman AB, Alfrey AC, Miller NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminum-related osteomalacia in the pig. J Clin Invest 1987;79(1):86-92.

Semple H. One-year developmental and chronic neurotoxicity study of aluminiumcitrate in rats. Vegreville, Alberta, Canada, Alberta Research Council Inc. (Study TEH-113;Report No. TOA02982.03.rpt). Submitted to FAO/WHO by the International AluminiumInstitute; 2010.

Sharma P, Mishra KP. Aluminum-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: response to combined administration of Tiron and glutathione. Reprod Toxicol 2006;21(3):313-21.

Short AI, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1980;17:226-33.

Sim M, Dick R, Russo J, *et al.* 1997. Are aluminum potroom workers at increased risk of neurological disorders? Occup Environ Med 54:229-235.

Sjögren B, Ljunggren KG, Almkvist O, *et al.* 1996. A follow-up study of five cases of aluminosis. Int Arch Occup Environ Health 68:161-164.

Somova LI, Khan MS. Aluminium intoxication in rats. II. Chronic toxicity: effects on aluminium balance, aluminium plasma and tissue levels and haematology. S Afr J Food Sci and Nutrition 1996; 8(3):102-5.

Somova LI, Missankov A, Khan MS. Chronic aluminum intoxication in rats: dose-dependent morphological changes. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1997;19(9):599-604.

Spofforth J. Case of aluminium poisoning. Lancet 1921;2:1301.

Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Cogliano V. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. Lancet Oncol 2005;6(12):931-2.

Tosti A, Vincenzi C, Peluso AM. Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Finn Chambers. Contact Dermatitis 1990;23(1):48-9.

Valkonen S, Aitio A. Analysis of aluminium in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. Sci Total Environ 1997;199(1-2):103-10.

Verbeeck RM, Driessens FC, Rotgans J. Aluminium in tooth pastes and Alzheimer's disease. Acta Stomatol Belg 1990;87(2):141-4.

Verstraeten SV, Keen CL, Golub MS, Oteiza PI. Membrane composition can influence the rate of Al^{3+}-mediated lipid oxidation: effect of galactolipids. Biochem J 1998;333 (Pt 3):833-8.

VKM - Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Risk assessment of the exposure to aluminium through food and the use of cosmetic products in the Norwegian population; 2013.

Weberg R, Berstad A. Gastrointestinal absorption of aluminium from single doses of aluminium containing antacids in man. Eur J Clin Invest 1986;16(5):428-32.

White DM, Longstreth WTJ, Rosenstock L, *et al.* 1992, Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminum smelting plant. Arch Intern Med 152:1443-1448.

WHO – World Health Organisation. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. IPCS. Aluminium. First draft prepared by H. Habs, B. Simon, K.U. Thiedemann and P. Geneva; 1997. Internet: http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm.

Yokel RA, McNamara PJ. Influence of renal impairment, chemical form, and serum protein binding on intravenous and oral aluminum kinetics in the rabbit. Toxicol Appl Pharmacol 1988;95(1):32-43.

Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. Pharmacol Toxicol 2001;88(4):159-67.

Yousef MI. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. Toxicology 2004;199(1):47-57.

Yousef MI, El-Morsy AM, Hassan MS. Aluminium-induced deterioration in reproductive performance and seminal plasma biochemistry of male rabbits: protective role of ascorbic acid. Toxicology 2005;215(1-2):97-107.

Zatta P, Kiss T, Suwalsky M, Berthon G. Aluminium(III) as a promoter of cellular oxidation. *Coord. Chem. Rev.* 228, 271-84.

Zumkley H, Bertram HP, Brandt M, Roedig M, Spieker S, Kisters K. [Aluminum concentration in the bones and brain following the administration of antacids]. Fortschr Med Suppl 1987;19:15-8.

5. ANNEXE(S)

Annexe 1* : Summary of neurodevelopmental toxicity and neurotoxicity of aluminium (EFSA, 2008b)
Annexe 2** : Summary of reproductive toxicity studies of aluminium (GR, 2009)
Annexe 3*** : Liste de produits

6. RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE

Le CSS recommande que des études d'absorption percutanées de l'aluminium soient réalisées chez l'homme dans des conditions réelles d'exposition aux antitranspirants afin de pouvoir estimer l'exposition interne et donc d'établir si l'aluminium dans les anti-transpirants présente ou non le caractère d'innocuité requis par la législation relative aux cosmétiques.

* Repris tel quel d'après EFSA, 2008b
** Repris tel quel d'après GR, 2009
*** Repris tel quel d'après http://contactallergy.uzleuven.be (27/07/2014)

7. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé ***à titre personnel*** au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège, et les déclarations générales d'intérêts de ces derniers sont disponibles sur notre site web www.hgr-css.be (page : composition et fonctionnement - page : Conflits d'intérêts).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BAECK Marie	Médecine, dermatologie	UCL
BAURAIN Jean-François	Médecine, oncologie	UCL
BOLLE Fabien	Toxicologie	ISP
LAPERRE Hilde	Médecine, allergologie	UGent
MALOTEAUX Jean-Marie	Médecine, neurologie	UCL
PEPIN Jean-Louis	Médecine, neurologie	ULg
VLEMINCKX Christiane	Toxicologie	ISP
TAS Saïd	Médecine, allergologie	ULB

Le groupe de travail a été présidé par Marie BAECK et le secrétariat scientifique a été assuré par Anne-Madeleine PIRONNET.

Les membres suivants du groupe permanent «cosmétologie et appareils cosmétiques y compris la chirurgie esthétique» ont également approuvé l'avis.

BEELE Hilde	Médecine, dermatologie	UGent
BORIES Yvon	Art infirmier, hygiène hospitalière	AZ Nikolaas, Sint
de CUYPER Christa	Médecine, dermatologie	Niklaas AZ Sint-Jan, Brugge

L'administration était représentée par :

BERTHOT Carl	Chef de service Denrées Alimentaires, Aliments pour Animaux et Autres Produits de Consommation	DG4 - FOD Service Public Fédéral Santé Publique Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement
DE SMET Karen	Toxicologue	AFMPS – DG pré autorisation
MEUNIER Joëlle	Chef de cellule cosmétique	DG4 - FOD Service Public Fédéral Santé Publique Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement
PASTEELS Karine	Expert technique	DG2 – Service des inspections
VRINDTS Els	Chef de cellule inspection des produits de consommation-NL	DG4 – Inspection produits de consommation

Les personnes suivantes ont été entendues :

DELGOFFE Daniel	Ingénieur, conseiller technique	UNEB-NUBE - Union Nationale des Esthéticiennes de Belgique
SALEMBIER Nadine	Présidente	UNEB-NUBE - Union Nationale des Esthéticiennes de Belgique

Annexe 1 : Summary of neurodevelopmental toxicity and neurotoxicity of aluminium (EFSA, 2008b)

Species	Route	Compound	Doses	Duration	NOAEL/LOAEL	Reference
Mouse (Swiss CD1, 10-13/group)	Diet	Al lactate	25 (control), 500 and 1000 mg Al/kg diet (concentration according to bodyweight, see text)	GD 0 to weaning	LOAEL: Highest dose (increased landing foot splay, increased hindlimb grip strength, decreased temperature sensitivity)	(Donald *et al.*, 1989)
Swiss Webster Mice (males and females, 8/group)	Diet	Al lactate	7 (control), 500 or 1000 mg Al/kg diet 50 or 100 mg Al/kg bw/day	Conception through weaning or; Conception through adulthood	LOAEL: 50 mg/kg bw/day (reduced grip strength) (100 mg/kg bw/day)	(Golub *et al.*, 1995)
Swiss Webster Mice (20/group)	Diet	Al Lactate	7 (control), 100, 500 or 1000 mg/kg diet <1, 10, 50 or 100 mg/kg/bw/day	Conception to 35 days age	LOAEL: 50mg/kg/bw per day (weighed significantly less than controls (only at 11 weeks)) 100mg/kg/bw per day. Impaired learning in a maze in high dose	(Golub & Germann 2001)
Swiss Webster mic(female)	Diet	Al lactate	25 mg/kg or 1000 mg/kg diet.	Conception through weaning	Decreased forelimb grasp strength	(Golub *et al.*, 1992b)
Swiss Webster mice (males and females, n = 18)	Diet	Al lactate	7 (control) and 1000 mg Al /kg diet <1 and 100 mg/kg bw/day in adults	Conception through lifespan	LOAEL: 100mg/kg red eyes, fur loss, circling)	(Golub *et al.*, 2000)
Wistar rats (13-14/group)	Diet	$AlCl_3$	160 or 200 mg Al/kg bw/day [a]	GD 8 to parturition	LOAEL: 160 mg/kg/day (pre-weaning mortality, delay in neuromotor development)	(Bernuzzi, Desor, & Lehr 1986)
Wistar rats (6-12/group)	Diet	Al lactate or $AlCl_3$	100, 200 or 300 mg Al/kg bw/day ($AlCl_3$) 100, 200 or 400 mg Al/kg bw/day (Al lactate)	GD 1 - 21	LOAEL: 200 mg Al/kg bw/day as $AlCl_3$ (grip strength) 100 mg Al/kg bw/day as Al lactate (grip strength)	(Bernuzzi, Desor, & Lehr 1989a)
Wistar rats (6-9/group)	Diet	Al lactate	400 mg Al/kg bw/day [a]	GD 1-7; or GD 1-14; or conception to parturition	LOAEL: 400 mg Al/kg bw/day (locomotor co-ordination)	(Muller et al. 1990)
Wistar rats (25-38/group)	Oral gavage	Al lactate	100, 200 or 300 mg Al/kg bw/day [a]	Postnatal day 5-14	LOAEL: 100 mg Al/kg bw/day (negative geotaxis test)	(Bernuzzi, Desor, & Lehr 1989b)
Wistar rats (4/group; multiple groups per dose)	Oral gavage	Al lactate	100 or 200 mg Al/kg bw/day [a]	Postnatal days 5-14	LOAEL: 200 mg/kg bw/day (increased brain Al, decreased choline acetyltransferase & general activity)	(Cherroret *et al.*, 1992)
Swiss Webster Mice (femal 10-12/group)	Diet	Al lactate	25 (control) or 1000 mg Al/kg 2.5 and 100 mg/kg bw/day	90 days 3-4 weeks at start	LOAEL: 100 mg/kg bw/day (Decreased grip strength)	(Golub *et al.*, 1992a)
Swiss Webster Mice (female, numbers not given)	Diet	$AlCl_3$	3 mg/kg or 1000 mg/kg (0.3 or 100 mg/kg bw/day)	5-7 weeks Animals were 42 days of age at start	LOAEL: Al chloride 100 /mg/kg bw/day. Decreased grip strenght	(Oteiza *et al.*, 1993)
Swiss Webster Mice (males 10/group, 22 in control)	Diet	Al lactate	7 (control), 100, 500 or 1000 mg/kg diet <1, 10, 50 or 100 mg/kg/bw/day	4 or 8 weeks. Animals were 45 days of age at start	LOAEL 100 mg/kg bw/day Decrease brain weight (4 weeks only). Grip strength affected but no dose-response	(Golub & Keen 1999)
Wistar rats males in total 270 animals	Drinking water	AlCl3	20, 30 and 52 mg Al/kg bw/day (measured)	30, 60and 90 days starting at a age of 3, 10 and 24 month	LOAEL 52 mg/kg bw/day Effects on the vestibulo-ocular reflex. NOAEL 30 mg/kg bw/day	(Mameli *et al.*, 2006)

Annexe 2 : Summary of reproductive toxicity studies of aluminium (GR, 2009)

Table 1 Fertility studies in animals with water-insoluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Effects on reproductive organs/effects on reproduction
Pettersen (1990)	Beagle dogs (n=4/sex/group)	Dogs were treated for 26 w.	0, 3, 10, 30 g KASAL/kg diet (KASAL = basic sodium aluminium phosphate) (including Al in basal diets, mean elemental Al levels were 4, 10, 27, 75 mg Al/kg bw/d in males, and 3, 10, 22, 80 mg Al/kg bw/d in females	Decreased food consumption and body weights in 30 g/kg group.	In 30 g/kg group decreased absolute testis weight and histopathological effects in testes of 2 of 4 males.

Table 2 Developmental toxicity studies in animals with water-insoluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Developmental toxicity	Remarks
Domingo (1989)	Swiss mice (n=18-20/ group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	0, 66.5, 133, 266 mg/kg bw/d $Al(OH)_3$ (i.e., 0, 23, 46, 92 mg Al/kg bw/d); gavage.	No effects on food consumption, body weights, organ weights, appearance and behaviour.	No effects on number of implanation sites, resorptions, number of live and dead foetuses, sex ration, foetal weights, foetal lengths, and external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	-
Gomez (1990)	Wistar rats (n=18-19 / group)	Rats were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 20 for foetal examinations.	0, 192, 384, 768 mg/kg bw/d $Al(OH)_3$ (i.e., 0, 66, 133, 266 mg Al/kg bw/d); gavage.	No effects on body weight. Food consumption slightly decreased. No effects on liver and kidney weights.	No effects on pregnancy rate, implantation sites, resorptions, live- and dead foetuses, foetal weight, and external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	No differences in aluminium concentration of liver, brain and bone of dams and placentas. No aluminium detected in foetuses
Gomez (1991)	Sprague-Dawley rats (n=15-18 / group)	Rats were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 20 for foetal examinations.	384 mg/kg bw/d $Al(OH)_3$; 1064 mg/kg bw/d Al citrate (i.e., 133 mg Al/kg bw/d for both compounds); gavage	No effects on body weights, food consumption, liver, kidney and brain weights.	No effects on pregnancy rate, implantations, resorptions, live- and dead foetuses, foetal weight. Except for increased incidence of foetuses treated with aluminium citrate of which xiphoides was absent no effects on external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	No aluminium was detected in foetuses. Effects on foetal weights and skeletal abnormalities were observed after concurrent citric acid and aluminium hydroxide treatment.
Colomina (1992)	Swiss mice (n=10-13 / group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	166 mg/kg bw/d of $Al(OH)_3$; 627 mg/kg bw/d of Al lactate (i.e, 57 mg Al/kg bw/d for both compounds); gavage.	$Al(OH)_3$: No effects in body weights and food consumption Al lactate: decreased food food consumption and body weights.	No effects on pregnancy rate, implantations, resorptions, live and dead foetuses. Al lactate: Foetal weight decreased, increased incidence if cleft palate, delayed ossification.	Concentration of Al in foetuses of Al lactate group was higher than in $Al(OH)_3$ foetuses of group.
Colomina (1994)	Swiss mice (n=not specified)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	300 mg/kg bw/d of $Al(OH)_3$ (i.e., 104 mg Al/kg bw/d) with or without ascorbic acid (85 mg/kg bw/d); gavage.	Decreased food consumption of dams treated with Al alone. No effects on body weights	No effects on number of implantations, resorptions, live foetuses, implantation loss, sex ratio, foetal body weights, and external, soft-tissue, skeletal abnormalities	Concentration of Al in foetuses was not increased. No effects of ascorbic acid.

Table 3 Fertility studies in animals with water-soluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Effects on reproductive organs/effects on reproduction
Ondriecka (1966)	Dobra Voda mice (n=10/group)	Mice were treated from 4 w of age for several generations.	0, 19.3 mg Al/kg bw/d as $AlCl_3$; drinking water	No effects on body weights in first 2 generations. In subsequent generations decreased growth. No effects on red blood cell count and histopathology of liver, spleen and kidneys.	No effects on number of litters of offspring.
Dixon (1979)	Male Sprague Dawley rats (n=31/group)	Rats were treated for up to 90 d. On day 30, 60 and 90 seven rats/group were sacrificed. From day 90 onwards remaining rats were not treated and used for 10 serial matings with untreated females.	0, 44.8, 447.6, 4476 mg $AlCl_3.6H_2O$/L in drinking water (0, 5, 50, 500 mg Al/L)	No histopathological effects in liver, lung, spleen, kidneys, brain, heart.	No histopathological effects in testes. Reproductive capacity of male was not affected. No effect on plasma concentration of LH and FSH.
Llobet (1995)	Male Swiss mice (n=18/group)	Mice were treated for 4 w. and mated with untreated females or sacrificed.	0, 50, 100, 200 mg/kg bw/d $Al(NO)_3.9H_2O$ (i.e., 0, 3.6, 7.2, 14.4 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injections.	Decreased body weights in all treatment groups.	Decreased number of pregnant females in 100 and 200 mg/kg groups. No effects on implantations, resorptions, live and dead foetuses. Absolute weight of testes and epididymal weight decreased. No effects on relative weights. Sperm cell concentration decreased in testes (100 and 200 mg/kg) and epididymides (200 mg/kg). No effects on sperm motility and morphology. Histopathological changes in testes (100 and 200 mg/kg)
Bataineh (1998)	Male Sprague Dawley rats (n=10-13/group)	Rats were treated for 12 weeks and mated with untreated females	0, 1000 mg $AlCl_3.6H_2O$/L drinking water (i.e., 0, 9 mg Al/kg bw/d, calculated from a bw of 309 g and an assumed water intake of 25 mL/d)	Decreased body weights	Sexual- and aggressive behaviour was suppressed. No effects on reproduction. Absolute weight of testes and seminal vesicles decreased. No effects on relative weights.

Table 4 Prenatal developmental toxicity studies in animals with water-soluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Developmental toxicity	Remarks
McCormack (1979)	Sprague Dawley rats (n=6-8/ group)	Rats were treated from GD 6-19 and sacrificed on GD 19 for foetal examinations.	119 (control), 500, 1000 mg $AlCl_3$/kg diet	Not described	No effects on the number of live foetuses, resorptions, foetal weight, foetal crown-rump length, whole carcass aluminium concentration and external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	-
Wide (1984)	NRMI mice (n=8-28/ group)	Mice were treated on GD 3 or GD 8 and sacrificed on GD 17 for foetal examinations.	0, 50, 100 mM and 0, 50 mM of $AlCl_3.6H_2O$ on GD 3 and GD 8, respectively (i.e., 0, 4.5, 9 mg Al/kg bw, assuming a bw of 30 g); intravenous injection	Not described	No effects on pregnancy rate, resorptions, number of foetuses per litter, foetal weight, external abnormalities. GD 3, 100 mM: increased incidence of foetuses with abdominal haemorrhages. GD 8, 50mM: Increased incidence of foetuses with retarded skeletal ossification and abdominal haemorrhages.	-
Golub (1987)	Swiss Webster mice (n=10/ group)	Mice were treated on GD 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	0, 10, 20, 40 mg Al/kg bw (as Al lactate); subcutaneous injection.	No effects on body weight, food consumption, mortalities. (Severe) necrotic skin lesions near injection sites. Increased spleen and liver weight in 20 mg/kg bw group.	Dose-related decreased pregnancy rate. No effects on foetal resorptions, number of foetuses per litter, uterine weight, foetal weight, and external, soft-tissue, skeletal examinations. Crown-rump length decreased in 20 mg/kg bw group.	Due to severe necrotic skin lesion sand very low pregnancy rate data from highest dose group not presented.
Paternain (1988)	Sprague Dawley rats (n=7-10)	Rats were treated from GD 6-14 and sacrificed on GD 20 for foetal examinations.	0, 180, 360, 720 mg/kg bw/d $Al(NO)_3.9H_2O$ (i.e., 0, 13, 26, 52 mg Al/kg bw/d); gavage.	Bodyweight gain decreased in all treatment groups.	No effects on implantations, resorptions, live- and dead foetuses. Foetal body weight decreased and effects on skull, ribs, sternebrae in all treatment groups. Increased incidence of foetuses with haematomas in abdomen, thorax and limbs in 720 mg/kg bw group.	-

Colomina (1998)	Swiss mice (n=10-14 / group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for for foetal examinations	0, 37.5, 75 mg/kg bw/d of $AlCl_3$ (i.e., 0, 7.6, 15 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injection.	No effects on food consumption and body weight. One and 2 mice died in 37.5 and 75 mg/kg bw/d groups, respectively. No effects on liver and kidney weights.	Gravid uterine weight and foetal weights was decreased in both groups. No effects on pregnancy rate, implantations, resorptions, live and dead foetuses. No effects on external, soft-tissue, skeletal examinations.	-
Bellés (1999)	CD 1 mice (n=10-32 / group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	0, 398 mg/kg bw/d of $Al(NO)_3.9H_2O$ (i.e., 0, 29 mg Al/kg bw/); gavage.	Decreased food consumption and body weight gain during gestation. Incidence of dead females in treatment group was 56%.	No effects on resorptions, live- and dead foetuses and sex ratio. Foetal weights were decreased. No effects on external, soft-tissue examinations. Retarded ossification of various bones.	-
Albina (2000)	CD1 mice (n=10-14 / group)	Mice were treated on GD 8, 9, 10, 11, or 12 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	995 mg/kg bw/d of $Al(NO)_3.9H_2O$ (i.e., 72 mg Al/kg bw/d); gavage.	Decreased body weight gain during gestation.	Except for females treated on GD 11 the number of females with live foetuses was decreased. No effects on resorptions, live- and dead foetuses, and sex ratio. Foetal weights decreased. No effects on external, soft-tissue examinations. Retarded skeletal ossification.	-
Yumoto (2001)	Wistar rats (n=3)	Rats were treated on GD 16 and sacrificed on GD 21 for determination of placental transfer.	705 pg of $^{26}AlCl_3$ and 0.28 mg $^{27}AlCl_3$; subcutaneous injection	No maternal toxicity	No foetal toxicity. About 0.23% of the aluminium injected into the dam was transferred to the foetus by placental transfer.	-

Table 5 Post-natal developmental toxicity studies in animals with water-soluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Developmental toxicity
Yokel (1985)[34]	New Zealand White rabbits (n=8-23 / group)	Rabbits were treated on GD 2-6, 9-13, 16-20, 23-27. On PN day 2, litters were culled to 6 and pups were cross fostered from control to treated dams and vice versa. Pups were used for testing of effects on learning and memory.	0, 25, 100, 400 µmol Al/kg bw/ injection (i.e., 0, 0.7, 2.7, 10.8 mg Al/kg bw/ injection) as Al lactate; subcutaneous injection	Body weight of dams of 100 and 400 µmol groups were decreased.	Incidence of stillborn pups and pups that died before PN 2 was increased. Pups body weights increased in 25 µmol group and decreased in 400 µmol group. Milk consumption was dose-related decreased. Learning and memory were facilitated in the 25 µmol group and impaired in the 400 µmol group.
Bernuzzi (1986)	Wistar rats (n=12-14 / group)	Rats were treated from GD 8-21 and pups were used in a series of neuromotor developmental tests.	0, 160, 200 mg Al/kg bw/d as $AlCl_3$; diet.	No maternal toxic effects.	No effect on litter size at birth. Pup mortality from PN 1-18 increased in both treatment groups. Pup weights decreased between PN 1-7. Decreased performance in righting reflex, negative geotaxis test. No effects in grasping reflex, suspension test and locomotor coordination test.
Domingo (1987)	Sprague Dawley rats (n=10/ group)	Rats were treated from GD 14-PN 21.	0, 180, 360, 720 mg/kg bw/d of $Al(NO)_3.9H_2O$ (i.e., 0, 13, 26, 52 mg Al/kg bw/d); gavage	Not described	No effect on pregnancy rate and live pups/litter. Decreased pup weights and tail length in all groups. Decreased pup length in 360 and 720 mg/kg groups. No effects on relative organ weights.
Golub (1987)	Swiss Webster mice (n=6-14 / group)	Mice were treated during gestation and lactation. Pups were used for neurobehavioural testing. Pair-fed control group included.	100 (control), 500, 1000 mg Al/kg diet (i.e., 15-60, 95-275, 170-390 mg Al/kg bw/d, calculated from data provided by Golub) as Al lactate.	No effects on body weight at parturition. 500 and 1000 mg/kg: Decreased food consumption and body weight gain during lactation. Ataxia. 1 and 4 dead dams.	No effect on litter size. Dose-dependent effects on pup weights and crown-rump length. Weight of liver and spleen decreased in 1000 mg/kg group. Slight reduced performance in neurobehavioural performance.
Bernuzzi (1989)	Wistar rats (n=5-12 / group)	Rats were treated during the entire gestation period. Pups were used for neuromotor development testing within 2 weeks after birth.	0, 100, 300, 400 mg Al/kg bw/d as $AlCl_3$ or Al lactate; diet.	On GD 18, decreased body weights in 300 and 400 mg/kg chloride and 400 mg/kg lactate groups.	No effect on litter size. Pup mortality increased and pup weights decreased in 300 and 400 mg/kg chloride and 400 mg/kg lactate groups. Neuromotor development delayed.

Donald (1989)	Swiss Webster mice (n=16 in 3 groups)	Mice were treated during gestation and lactation and pups were used for (neurobehavioural) development testing.	25 (control), 500, 1000 mg Al/kg diet (i.e., 5-10, 100-210, 200-420 mg Al/kg bw/d; according to Donald) as Al lactate	No maternal toxicity.	No effects on pregnancy rate, litter size, sex ratio, birth rate. Pre-weaning: No effects on pup mortality, pup growth. 1000 mg/kg: effect in climbing test. Post-weaning: Effects in foot splay test, fore- and hind limb grip strength, thermal sensitivity. No effects in startle response.
Muller (1990)	Wistar rats (n=6-9 / group)	Rats were treated from GD 1-7, GD 1-14 or GD 1-21. Pups were tested for neuromotor development and learning ability.	400 mg Al/kg diet as Al lactate.	GD 1-21: decreased food consumption and body weight gain.	No effects on litter size, mortality, pup weights. Performance in negative geotaxis test (GD 1-7 and GD 1-14), locomotor coordination test and operant conditioning test (all groups) was decreased.
Misawa (1992)	THA rats (n=4 / group)	Rats were treated from GD 8-20 and male pups were used for (neuro)developmental and behavioural examinations.	0, 90, 180, 360 mg/kg bw/d of $AlCl_3$ (i.e, 0, 18, 36, 72 mg Al/kg bw/d); gavage.	No effects on body weights and maternal behaviour.	No effects on reproductive parameters. No effects on pup developmental parameters. Effects on neuromotor development (180, 360 mg/kg groups)
Golub (1992)	Swiss Webster rats (n=9-14 / group)	Rats were treated during gestation and lactation and pups were used for neurodevelopmental testing. At birth pups were cross-fostered.	25 (control); 1000 mg Al/kg diet (ca. 250 mg Al/kg bw/d; according to Golub) as Al lactate.	No effects during gestation. Food intake and body weights decreased during lactation. Neurotoxic effects in 1 dam. 4 dams died after weaning.	PN day 10 onwards: decreased pup weights. Neurobehavioural effects in all foster groups. No effect on aluminium concentration in liver and brain but concentrations of manganese and iron concentrations decreased in liver.
Misawa (1993)	THA rats (n=3-4/group)	Rats were treated on GD 15 and pups were tested for (neuro)developmental and behavioural effects at an age of 4 weeks.	0, 900, 1800 mg/kg bw of $AlCl_3$ (i.e., 0, 180, 360 mg Al/kg bw); gavage.	1800 mg/kg: 2 rats died after dosing. Remaining rats: no toxic effects.	No effects on implantations, birth rate, litter size. Effects on pup body weights, pinnan detachment, eye opening. Performance in auditory startle test was impaired.
Rankin (1993)	CBA mice (n=not specified)	Mice were treated from GD 10-13. Pups were cross fostered and tested for (neuro)behavioural development.	0, 200 mg/kg bw/d of $Al_2(SO_4)_3$ (i.e., 32 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injection.	Decreased body weight during exposure period. Impaired maternal care.	No effects on reproduction. Decreased pup weights that persisted in pups reared by treated mothers only. Impaired (neuro)behavioural development. Decreased activity of choline acetyltransferase in brain.
Santucci (1994)	C57B1/6J mice (n=not specified)	Mice were treated from GD 10-13 and pups were cross-fostered and used for neurodevelopmental testing.	0, 200 mg/kg bw/d of $Al_2(SO_4)_3$ (i.e., 32 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injection.	Not described	Male offspring performed less in a radial 8-arm maze test at PN day 70.

Golub (1994)	Swiss Webster mice (n=not specified)	Mice were treated during gestation and lactation. At weaning half of the pups of the 1000 mg/kg group were fed control diets, the other half the same diet as their parents. Pups were studied for effects on neurodevelopment.	7 (control), 1000 mg Al/kg diet as Al lactate (i.e., ca. 200-420 and 130 mg Al/kg bw/d in maternal mice and adult offspring, respectively; according to Golub).	No effects.	Reduced auditory startle response on PN 22 and 52. Effect on PN 52 was more pronounced in pups continuously treated with aluminium as compared to pups that were fed control diets after weaning.
Golub (1995)	Swiss Webster mice (n=40/ group)	Mice were treated from GD 1 until weaning. At weaning, pups were given the same diet as their parents or were fed control diets. Pups were studied for effects on neurobehaviour.	7 (control), 500, 1000 mg Al/kg diet as Al lactate (i.e., ca. 1.4-2.9, 100-210, 200-420 mg Al/kg bw/; according to Golub)	No effects	No effects on gestation length, litter size, pup weights, pup organ weights. 1000 mg/kg: increased cage mate aggression. Long-term, not dose-dependent effects on neurobehaviour.
Agarwal (1996)	Charles River CD rats (n = 3/group)	Rats were treated from GD 5-15 and pups were studied for effects on (sexual) development.	0, 5, 25, 50, 250, 500, 1000 mg Al/ kg bw/d as Al lactate; gavage.	Not described.	Transient disturbance in oestrous cycle regularity. No effects on birth weight, anogenital distance, testes weight, vaginal opening, duration of pseudopregnancy, number of superovulated oocytes and ovarian weight.
Gonda (1996)	SPRD rats (n=7-10 / group)	Rats were treated from GD 7-15. Male pups were tested in a taste aversion test and a passive avoidance learning test.	0, 2.45, 4.9, 9.8 mg/kg bw/d of Al lactate (i.e., 0, 0.2, 0.4, 0.9 mg Al/kg bw/d); subcutaneous injection	No effects	No effects on litter size, pup weights at birth, mortalities, eye and ear opening. Pup weights gain during lactation decreased in all treatment groups. No effects in taste version test. Passive avoidance test was impaired in pups of 9.8 mg/kg bw group.
Golub and German (2001)	Swiss Webster mice (n=30-40 / group)	Mice were treated from GD 1 until weaning. Offspring was fed the same diets as their parents. Female pups were evaluated in a cognitive task test and male pups in a motor developmental test battery.	7 (control), 100, 500, 1000 mg Al/ kg diet as Al lactate (ca. <1, 10, 50, 100 mg Al/kg bw/d; according to Golub/German).	No effects	No effects on litter size or birth weight. 500 and 1000 mg/kg groups: Pup weight gain decreased during lactation. 1000 mg/kg group: Decreased performance in Morris Maze test and motor activity tests.

Annexe 3 : Liste de produits

Cette liste a été générée le 23/07/2014 via http://contactallergy.uzleuven.be

Cosmetische producten met :

Aluminium (& zouten)
ALUMINIUM CHLOROHYDRAAT
ALUMINIUM MAGNESIUM SILICAAT
ALUMINIUM STARCH OCTENYLSUCCINATE
ALUMINIUM STEARAAT
ALUMINIUMCHLORIDE
ALUMINIUMOXIDE
ALUMINIUMPOEDER

CNK	Product naam	Merk	Producent	Groeperingscategorie	Galenische vorm	Datum verwerking
2371-326	EUCERIN ANTI-REDNESS CORRIGERENDE FLUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-roodheid	Emulsie	12/05/2014
	REDNESS SOLUTIONS DAILY PROTECTIVE BASE SPF15 BESCHERMENDE BASIS	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-roodheid	Crème	30/10/2012
2611-382	EUCERIN DERMODENSIFYER DAGCREME SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
2488-575	EUCERIN DERMODENSIFYER OOG EN LIPCONTOUR SFP15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
2754-638	EUCERIN HYALURON-FILLER DAGCREME - NORMALE TOT GEMENGDE HUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
2754-653	EUCERIN HYALURON-FILLER OOGCONTOUR SPF10	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
	REPAIRWEAR UPLIFTING SPF15 FIRMING CREAM GEMENGD/DROOG EN GEMENGD/VETTE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	05/11/2012
	REPAIRWEAR UPLIFTING SPF15 FIRMING CREAM ZEER DROGE TOT DROGE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	05/11/2012
2681-930	SERENAGE NACHT CREME	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	09/11/2012
2874-725	SUBSTIANE UV	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	18/04/2013
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT DROGE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	23/10/2012
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT VETTE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	23/10/2012
3093-606	EUCERIN ONDER DE DOUCHE BODYLOTION	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Bad/douche (schuim, olie, gel, 2-in-1, melk)	Emulsie	12/05/2014
2675-346	GALENCO BABY ATOPICARE RE-LIPIDERENDE BADMELK V01	Galenco Baby	Omega Pharma Belgium NV	Bad/douche (schuim, olie, gel, 2-in-1, melk)	Melk	17/08/2012
2409-845	KELUAL P LICHAAMSGEL	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Bad/douche (schuim, olie, gel, 2-in-1, melk)	Gel	16/09/2012
2542-918	BODYSOL NORMAL PROTECT ZACHTE DEOCREME V03	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	17/08/2012
2542-934	BODYSOL SENSITIVE PROTECT DEO ROLL-ON V02	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	17/08/2012
2912-509	DEO AEROSOL SPRAY		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	20/03/2014
0635-763	DEO CRÈME ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	20/03/2014
1697-838	DEO DRY STICK ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Stick	20/03/2014
2375-806	DEO ROLL-ON ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	20/03/2014
1333-319	DEO SPRAY ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	20/03/2014
3049-327	DEODORANT BEAUTY DEO	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	26/05/2014
2026-656	DEODORANT GEVOELIGE HUID CREME	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013

2026-664	DEODORANT GEVOELIGE HUID ROLLER	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2026-680	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE 7 DAGEN	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2025-682	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE AEROSOL	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	29/05/2013
2973-220	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE ANTI-STREPEN ROLL ON	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2026-755	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE ROLL ON	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2899-664	DEODORANT STRESS RESIST	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	26/05/2014
2879-369	EUCERIN ANTI-TRANSPIRANT ROLL-ON 48U	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	12/05/2014
1424-845	EUCERIN PH5 DEODORANT ROLL-ON 24U GEVOELIGE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	12/05/2014
1424-852	EUCERIN PH5 DEODORANT SPRAY 24U GEVOELIGE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	12/05/2014
2030-559	PODEXINE ANTI-TRANSPIRATIE	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	30/05/2013
1426-261	DEPIDERM SOIN INTENSIF	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Depigmenterend	Crème	18/02/2013
2440-444	MELASCREEN ZONNECREME SPF 50+	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Depigmenterend	Crème	06/09/2012
2652-360	SQUANORM ANTI-SCHILFERSHAMPOO	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Haarreiniging (shampoo)	Shampoo	13/09/2012
2942-753	CICALFATE HANDEN	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Handcrème	Crème	09/05/2014
2942-756	CICALFATE HANDEN HERSTELLENDE BARRIÈRECRÈME		SA Pierre Fabre Benelux NV	Handcrème	Crème	16/08/2013
2730-695	ANAPHASE	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Shampoo	06/09/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS CONCEALER (4 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	02/08/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS POST-BLEMISH FORMULA	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	26/07/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS TALG-ABSORBEREND MASKER	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	26/07/2012
2034-270	AQUALIA THERMAL UV	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	14/05/2013
1713-940 2416-014	CICALFATE CREME	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/11/2012
2753-929 2753-937	CICAPLAST BAUME B5	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Balsem, conditioner	19/06/2013
2749-497	CLEANANCE LOKALE VERZORGING	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Potlood/stift	13/09/2012
2688-471	CU-ZN+ SPRAY	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Spray	30/10/2012

2903-987	DERMACONTROL HYDRATERENDE GEZICHTSVERZORGING SPF30	Cetaphil	Galderma Benelux Belgian Branch	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	15/11/2012
2026-441	EFFACLAR A.I.	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/04/2013
2371-326	EUCERIN ANTI-REDNESS CORRIGERENDE FLUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	12/05/2014
2611-382	EUCERIN DERMODENSIFYER DAGCREME SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2488-575	EUCERIN DERMODENSIFYER OOG EN LIPCONTOUR SFP15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2383-491	EUCERIN HERSTELLENDE VOETCREME 10% UREA	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2754-638	EUCERIN HYALURON-FILLER DAGCREME - NORMALE TOT GEMENGDE HUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2754-653	EUCERIN HYALURON-FILLER OOGCONTOUR SPF10	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
3093-606	EUCERIN ONDER DE DOUCHE BODYLOTION	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	12/05/2014
1583-913 1583-921	EUCERIN PH5 BODY LOTION		SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Lotion	12/05/2014
1583-996	EUCERIN PH5 HANDCREME	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2491-223	HYDRANCE OPTIMALE UV LEGERE	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	30/10/2012
0128-256	HYDRANORME	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	08/05/2013
2761-492	HYDRAPHASE INTENSE UV LIGHT	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/04/2013
2761-484	HYDRAPHASE UV INTENSE RICHE	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	30/05/2013
2969-327 2969-319	IDEALIA BB CREAM	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	21/05/2013
2921-534	IDEALIA PRO VLEKKENCORRECTOR	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	21/05/2013
2336-311	KELYANE HD LIPPENBALSEM	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Balsem, conditioner	20/09/2012
2082-543	KERACNYL STOP BOUTON	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	14/09/2012
1696-640	KERATOSANE 15	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Melk	18/02/2013
1085-125	LIPPENVERZORGING STICK UV		Louis Widmer NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Stick	20/03/2014
2027-688	MELA-D	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/04/2013
2935-492	MUSTELA M9 SPECIFIEKE BUSTEVERZORGING	Mustela	Laboratoires Expanscience	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	07/02/2013
2027-779	NORMADERM CAMOUFLERENDE STICK	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	15/05/2013

2966-398	NUTRITIC INTENSE	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	26/06/2013
2854-180	PRIMALBA BILLETJESCREME	A-Derma	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	14/09/2012
1662-030	PRURICED GEL	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Gel	18/02/2013
	REDNESS SOLUTIONS DAILY PROTECTIVE BASE SPF15 BESCHERMENDE BASIS	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	30/10/2012
2766-467	SENSIPHASE AR CREME ANTI-ROODHEID	A-Derma	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/09/2012
2025-807	TOLERIANE RIJK	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	24/06/2013
0303-362	TOLERIANE SPA	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	25/06/2013
2037-893	TOLERIANE ULTRA	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	29/10/2013
2995-785	VOLUME-FILLER DAGCREME DROGE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	17/09/2013
2295-801	VOLUME-FILLER DAGCREME NORMALE TOT GEMENGDE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	17/09/2013
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT DROGE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	23/10/2012
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT VETTE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	23/10/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS CONCEALER (4 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Crème	02/08/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS VLOEIBARE MAKE-UP VOOR DE HUID MET PUISTJES (6 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Emulsie	28/08/2012
3091-857 3091-865 3091-881	CC CREAM (COMPLETE CORRECTIE)	Les Couleurs de Noir	Pharma More bvba	Make-up/corrigerende make-up	Crème	12/12/2013
2689-057	COUVRANCE BEIGE CORRECTIEPENSEEL	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	30/10/2012
2446-128 2446-136	COUVRANCE CORRECTIEPOTLOOD (2 TINTEN)	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	25/10/2012
0246-959 1224-021 2688-166	COUVRANCE CORRECTIESTICK (3 KLEUREN)	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Make-up/corrigerende make-up	Stick	24/10/2012
	EVEN BETTER MAKE-UP SPF15 (12 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Emulsie	23/10/2012
2918-928 2918-936	HYDREANE BB CREME	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	05/07/2013
	MASCARA HIGH IMPACT	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Mascara	22/04/2013
	MASCARA HIGH IMPACT EXTREEM VOLUME	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Mascara	22/04/2013
	MASCARA HIGH LENGTH	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Mascara	22/04/2013

2902-518 2902-526 2902-534 2902-542	OOGSCHADUW DUO	Les Couleurs de Noir	Pharma More bvba	Make-up/corrigerende make-up	Poeder	09/04/2013
	QUICK LINER FOR EYES AUTOMATISCH POTLOOD VOOR DE OGEN (6 KLEUREN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	22/12/2012
	QUICK LINER FOR EYES INTENSE AUTOMATISCH OOGPOTLOOD INTENSE KLEUREN (5 KLEUREN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	22/12/2012
2037-356 2037-364 2037-372 2037-380	RESPECTISSIME OMBRE DOUCE	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Poeder	25/06/2013
2761-518 2761-534 2761-559 2761-500	TOLERIANE FOND DE TEINT CORRECTEUR COMPACT CREME	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	26/06/2013
2038-008 2031-151 2031-169 2031-177 2031-326 2037-315	TOLERIANE FOND DE TEINT FLUIDE	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	24/06/2013
2969-111 2969-251 2969-244 2969-236 2969-228	TOLERIANE TEINT FOND DE TEINT CREME D'EAU HYDRATANTE	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	25/06/2013
2969-160	TOLERIANE TEINT POUDRE DE SOLEIL	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Poeder	29/05/2013
2934-404	VICHY HOMME CODE PURETE SCHEERSCHUIM	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Scheerproduct	Schuim	19/05/2014
2737-872	ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS 50+ MELK	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	08/11/2012
2737-864	ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS MELK SPF30	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	29/05/2013
2877-637	ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS SPF50+ EASY APPLICATION	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Spray	30/05/2013
2035-368	ANTHELIOS GEL SPF 30	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Gel	25/06/2013
2035-434	ANTHELIOS SPRAY SPF 20	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Spray	08/05/2013
2035-350	ANTHELIOS SPRAY SPF 30	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Spray	08/05/2013
2738-334	ANTHELIOS XL CREME SPF50+ GEZICHT MET PARFUM	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	03/04/2014
2738-342	ANTHELIOS XL CREME SPF50+ ZONDER PARFUM	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	03/04/2014
2836-294	BARIESUN CREME MINERALE SPF 50	Uriage	Laboratoires	Zonneproduct	Crème	04/03/2013

			Dermatologiques d'Uriage			
2848-927	BARIESUN STICK LARGE SPF 50+	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Zonneproduct	Stick	04/03/2013
3011-947	BARIESUN XP 50+	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Zonneproduct	Crème	25/07/2013
2658-011	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK FOR KIDS SPF30 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-037	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK FOR KIDS SPF50+ LICHAAM	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-045	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK SPF20 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-052	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK SPF30 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-060	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK SPF50+ LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2468-338	BODYSOL SUN SUNMILK "ANTI-DARK SPOT" SPF30 GELAAT V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-110	BODYSOL SUN SUNMILK "LIGHT TOUCH" SPF10 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2730-059 2468-288	BODYSOL SUN SUNMILK "LIGHT TOUCH" SPF20 LICHAAM	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2468-296	BODYSOL SUN SUNMILK "LIGHT TOUCH" SPF30 LICHAAM	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
3062-825	CAPITAL SOLEIL BB CREAM	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	12/06/2014
2973-147 2748-572 2875-789	CAPITAL SOLEIL DRY TOUCH	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	20/05/2014
2875-805	CAPITAL SOLEIL GEZICHT SPF 30		L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	30/05/2013
2875-821	CAPITAL SOLEIL KIDS MELK	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	11/06/2014
2036-309	CAPITAL SOLEIL MELK	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	11/06/2014
2038-081	CAPITAL SOLEIL MELK SPRAY	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	20/05/2014
2889-954	CAPITAL SOLEIL STICK LIPPEN SPF 30	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Stick	31/05/2013
	CITY BLOCK SHEER SPF25 DAGELIJKSE ZONBESCHERMING	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Zonneproduct	Crème	05/11/2012
2934-891	CLEANANCE SOLAIRE 30	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Emulsie	22/05/2014
3038-056	CREME MATIGE BESCHERMING SPF 20	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	09/05/2014
2934-909	CREME ZEER HOGE BESCHERMING SPF 50+	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	22/05/2014

2934-917	CREME ZEER HOGE BESCHERMING SPF 50+ ZONDER PARFUM	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	06/08/2013
2660-249	CREME ZONES SENSIBLES SPF 50+	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	09/11/2012
3038-072	EMULSIE MATIGE BESCHERMING SPF 20	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Emulsie	09/05/2014
2934-933 2934-941	EMULSIE ZEER HOGE BESCHERMING SPF 50+ (MET/ZONDER PARFUM)	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Emulsie	22/05/2014
3042-801	GETINTE CREME HOGE BESCHERMING SPF 30	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	09/05/2014
2563-633	KIDS SKIN PROTECTION CREAM 25		Louis Widmer NV	Zonneproduct	Crème	12/03/2014
2440-444	MELASCREEN ZONNECREME SPF 50+	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	06/09/2012
3038-080	MELK SPF 30 HOGE BESCHERMING	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Melk	22/05/2014
2832-996	MINERALE CREME 50+	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	30/10/2012
2934-982	REFLEXE SOLAIRE 50+ HOGE BESCHERMING VOOR GEVOELIGE HUID	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	22/05/2014
3038-049	SPRAY MATIGE BESCHERMING SPF 20	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Spray	09/05/2014
2600-781	SUN CREAM 25 + LIPPENVERZORGING STICK UV 30		Louis Widmer NV	Zonneproduct	Crème	12/03/2014

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.