

# **Pourquoi la propagande industrielle et l'ingérence politique ne peuvent dissimuler le rôle indéniable joué par l'exposition de l'être humain à l'aluminium sur les maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer.**

**Christopher Exley**

Original : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209859/>

## **Résumé**

À l'ère de l'aluminium, il est clairement dérangeant que l'aluminium, le métal le plus profitable au monde, puisse être impliqué dans la maladie humaine. C'est embarrassant, parce que depuis environ 100 ans, les êtres humains ont récolté les fruits du métal le plus abondant de la croûte terrestre, sans envisager sérieusement les conséquences potentielles sur la santé humaine. L'industrie de l'aluminium est un pilier des pays développés et en voie de développement, et indépendamment de la tyrannie de l'exposition humaine à l'aluminium, il ne peut être contesté sans conséquences importantes pour les entreprises, les économies et les gouvernements. Toutefois, peu importe l'importance de la dépendance ou le fait qu'il soit impensable de nous passer de ce métal, la science continue à documenter, sans doute trop lentement, une charge corporelle en aluminium en plein essor chez les êtres humains.

Ici, je montrerai qu'il est inévitable, à la fois aujourd'hui et dans l'avenir, que l'exposition d'un individu à l'aluminium ait un impact sur sa santé et contribue, si ce n'est déjà le cas, à provoquer des maladies chroniques telles que la maladie d'Alzheimer. C'est la conséquence logique, aussi dérangeante soit-elle, de vivre à l'ère de l'aluminium.

Mots-clés: aluminium, la maladie d'Alzheimer, l'exposition humaine, les maladies neurodégénératives, la charge corporelle

## **Introduction**

En 1970, il a été estimé que la phosphorylation du glucose par l'hexokinase en présence d'ATP, nécessite certains "activateurs", tel que le citrate, et en particulier à pH circumneutre (1). En 1979, l'activité dite allostérique du citrate (et d'autres activateurs) s'est révélée être la conséquence de la contamination des fournitures de laboratoire en ATP par l'aluminium (2). Les mêmes problèmes de contamination existent encore aujourd'hui (3, 4) et si le niveau de contamination n'est habituellement pas supérieur à 0,1% (une pour chaque 1 000 Al ATP) l'avidité avec laquelle l'ATP

se lie à l'Al (III) par rapport à son co-facteur habituel le Mg (II) (~ 103 fois plus élevé) signifie que lorsque l'Al-ATP remplace le Mg-ATP comme source de phosphate, l'activité de l'hexokinase sera diminuée de manière significative. Dans les mêmes conditions, mais en outre, en présence de citrate (un concurrent important de l'Al (III) se liant à  $\text{pH} \geq 7$ ) l'Al-ATP se dissocie et la formation de complexes d'Al-citrate protège le complexe enzyme-substrat des actions inhibitrices de l'Al-ATP. Cette prise en compte de la conséquence de la contamination des réserves commerciales de l'ATP par l'Al (III) est en soi une leçon importante, mais elle a aussi des implications plus larges en ce qui concerne l'arrivée de l'Al (III) dans le biote et plus spécifiquement celui des êtres humains. Il y a peu de réactions biochimiques chez l'être humain plus fondamentales que la phosphorylation du glucose en utilisant l'ATP et il devrait être clair pour tous qu'une telle réaction n'aurait pas été sélectionnée par la biochimie humaine en présence d'Al (III) biologiquement disponible (5).

L'avènement insidieux de l'âge de l'aluminium a été et continuera d'être annoncé par des exemples de plus en plus nombreux de la disponibilité biologique de l'Al (III) et il est d'une importance cruciale que nous reconnaissons tous ce fait et, de manière concomitante, que nous nous préparions pour contrer tout rôle que l'Al (III) pourrait jouer dans la maladie humaine. Actuellement, les aspects politiques de l'utilisation de l'aluminium empêchent une approche de bon sens face à la vie à l'âge de l'aluminium, et la complaisance assure une exposition accélérée à celui-ci dans notre vie quotidienne et une charge corporelle aluminique en augmentation pour chacune et chacun d'entre nous. En étendant le paradigme de la contamination de l'ATP par l'aluminium, on pourrait dire que les fournitures du laboratoire Terre, des êtres humains, sont déjà contaminées de manière significative avec l'aluminium et il est maintenant un participant actif de l'évolution humaine.

## **La complaisance et l'aluminium**

Le facteur le plus déterminant de la complaisance sur les dangers potentiels de l'aluminium est son omniprésence dans la vie moderne. Beaucoup auront assisté à des réunions scientifiques où l'un des "ambassadeurs de l'aluminium » pour l'industrie, donne une présentation sur la façon dont l'omniprésence de l'aluminium est un signe certain de son essentialité. La logique est que, puisqu'il est présent dans chaque cellule, alors il doit être bénéfique, seulement nous ne savons pas comment il est bénéfique. Aujourd'hui, nous avons tous de l'aluminium dans notre corps et il est probable qu'il soit présent dans chaque compartiment physique et chimique du corps humain. Il est également vrai de dire que ce n'est que le début et que la génération de demain aura une charge corporelle plus élevée en aluminium (6). Cependant, nous avons encore à identifier un rôle bénéfique de l'aluminium dans un organisme vivant contemporain, même s'il ne s'agit pas d'un être humain, et ainsi, extrapoler l'utilité de sa présence sans qu'aucun mécanisme ne soit connu, pourrait se révéler être plus optimiste que réaliste. Optimiste, parce que les conséquences d'une charge corporelle de plus en plus élevée en écotoxine la plus abondante de la biosphère, et une neurotoxine connue chez l'homme, ne peuvent qu'être préjudiciables, au moins à court terme. L'argument concernera le degré de gravité et ne dira pas si l'aluminium est toxique. Un autre facteur qui permet aussi une certaine complaisance à propos de l'exposition humaine à l'aluminium est le fait que l'aluminium provoque rarement de toxicité aiguë chez l'être humain. Il y a eu des cas de graves et mortelles intoxications par l'aluminium et plus particulièrement ceux collectivement connus comme l'encéphalopathie des dialysés (7). Cependant, dans la vie quotidienne, les êtres humains ne sont pas exposés à des niveaux d'aluminium biologiquement disponible, qui auraient des effets aigus immédiats. J'ai décrit

l'aluminium comme étant un visiteur silencieux du corps humain qui peut être remarqué que lorsque les seuils spécifiques de toxicité sont atteints. En effet, le rôle de l'aluminium dans un tel cas ne sera pas remarqué immédiatement, voire pas du tout. Si l'aluminium n'est pas soupçonné d'être un agent étiologique dans un état en particulier, il est peu probable que son rôle dans la maladie soit étudié.

## **Quels sont les symptômes d'une intoxication chronique à l'aluminium chez les êtres humains?**

Il est probablement correct de supposer que l'intoxication à l'aluminium n'aura pas un seul mode d'expression ou la même empreinte, ce qui est spécifique de son mode d'action. Cela signifie qu'en l'absence de tout soupçon d'un rôle joué par l'aluminium, il est peu probable qu'un médecin (immédiatement) diagnostique une intoxication à l'aluminium chez les individus affectés. L'absence de symptômes, immédiatement reconnaissables, en tant qu'issus de la toxicité de l'aluminium concerne sa réactivité biologique et son importante propension à se lier à des groupes fonctionnels à base d'oxygène, associés à une myriade de biomolécules (8). Ces réactions comprennent le remplacement des métaux essentiels par l'aluminium, la liaison de novo d'aluminium à des sites de liaison non spécifiques sur les biomolécules à base de protéines et des réactions de réticulation impliquant des biopolymères. L'aluminium sera également lié par des molécules labiles, autant dans le milieu intracellulaire qu'extracellulaire, et certaines de ces interactions impliqueront son transport comme des complexes à haut et faible poids moléculaire, dans tout le corps et, finalement, une partie de l'aluminium sera excrétée du corps (9). Le potentiel de l'aluminium à interagir et influencer tant de voies biochimiques, signifie que les symptômes d'une intoxication pourraient être la carence ou la suffisance, agoniste ou antagoniste, et toutes combinaisons de cela et d'autres événements physiologiques. La littérature scientifique documente les liens entre l'exposition à l'aluminium et la maladie humaine et j'ai récemment compilé une liste de ces conditions et celle-ci pourrait être un point de départ dans le diagnostic d'une possible intoxication à l'aluminium (10). Cependant, pour que l'on puisse reconnaître que l'aluminium joue un rôle important dans la maladie, un seuil de toxicité doit avoir été atteint. Essentiellement, la vitesse de liaison aux ligands cibles doit être suffisante pour surpasser la robustesse intrinsèque des systèmes qui sont attaqués. Pour atteindre ce seuil, soit l'aluminium doit s'être accumulé au fil du temps au sein d'un compartiment particulier, ou éventuellement l'administration d'une certaine dose unique d'aluminium, pourrait atteindre un tel seuil instantanément. Ce seuil est probablement rarement atteint lors de l'exposition usuelle des individus, à l'exception par exemple, de l'aluminium qui est administré comme adjuvant dans la vaccination et en immunothérapie (11, 12).

## **Comment l'aluminium entre dans le cerveau?**

La barrière hémato-encéphalique sépare le cerveau des autres organes du corps. C'est une barrière sélective et son contrôle sur le transport des substances dans et hors du cerveau, entraîne une population de cellules post-mitotiques ou de neurones hautement spécialisés. Que la poule ou l'œuf

soit arrivé en premier, le résultat est qu'il est un organe unique, d'une importance capitale pour le fonctionnement général du corps humain. L'observation montrant que l'aluminium pénètre dans le cerveau et s'y accumule avec l'âge, nous rappelle que le cerveau doit avoir évolué en l'absence d'aluminium biologiquement disponible, et que c'est seulement maintenant avec l'avènement de l'ère de l'aluminium que le cerveau doit faire face à un fardeau d'aluminium de plus en plus important (13). L'on sait très peu sur la façon dont l'aluminium pénètre dans le cerveau et très peu à propos des mécanismes d'entrée possibles les plus significatifs (14). Il y aura un mouvement d'aluminium du sang vers le cerveau et ainsi toute activité, qui entraîne une entrée l'aluminium dans la circulation sanguine, viendra faire grossir la charge d'aluminium du cerveau. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique vis à vis de l'aluminium sera influencée par la physiologie, par exemple, le degré de sélectivité est inférieur chez le fœtus et le nouveau-né et il peut aussi être affecté dans certains états pathologiques, y compris ceux liés à l'aluminium tels que la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques. En effet, l'aluminium est connu pour augmenter la perméabilité des barrières épithéliales et endothéliales et de cette manière peut augmenter de façon concomitante le passage de l'aluminium du sang vers le cerveau (15). Le passage de l'aluminium du sang vers le cerveau est une pression constante sur la charge en aluminium du cerveau et son impact global peut dépendre de la charge corporelle en aluminium d'un individu ainsi que de son état général de santé. Une autre voie d'entrée de l'aluminium dans le cerveau est le système olfactif et l'aluminium en suspension dans l'air rejoint directement l'hippocampe (16). Cette façon dont le cerveau absorbe l'aluminium est de plus en plus courant chez les personnes exposées à des aérosols d'aluminium particulaire, par exemple, ou l'exposition professionnelle à des poussières d'aluminium (17).

Alors que l'exposition sanguine est susceptible d'être plus sporadique que continue, elle est également susceptible d'être plus aigüe avec la forte possibilité d'absorption significative sur des périodes de temps relativement plus courtes, par exemple, des années par opposition à des décennies d'exposition. L'aluminium pourrait également entrer dans le cerveau par diapédèse. Par exemple, grâce aux adjuvants aluminiques utilisés par les cellules immunitaires durant la vaccination ou l'immunothérapie, lesquels sont infiltrés sur le site d'injection. Ces cellules sont connues pour absorber l'aluminium particulaire par endocytose et par translocation dans tout le corps, y compris dans le cerveau, par l'intermédiaire de deux processus paracellulaire et transcellulaire (18). Le résultat est l'arrivée potentielle de quantités importantes d'adjuvant aluminique dans le cerveau, dont le sort reste à élucider.

## **Pourquoi le cerveau est-il probablement un organe cible dans l'intoxication à aluminium de l'être humain?**

Les neurones ont la plus longue espérance de vie du corps humain, et survivent au processus de vieillissement, qui ravage le reste du corps humain (19). L'évolution par la sélection naturelle a conféré des avantages biochimiques aux neurones, ainsi que le micro-environnement des neurones, qui a à son tour permis aux êtres humains de vivre plus longtemps. Je soutiens que l'évolution de ce qui est une lignée cellulaire ostensiblement immortelle n'aurait pas eu lieu en présence d'aluminium biologiquement disponible. En effet, l'avènement de l'ère de l'aluminium doit maintenant avoir de graves conséquences pour la santé et la longévité d'une telle lignée cellulaire. La durée de vie des neurones les prédispose à une vie entière d'accumulation d'aluminium.

La preuve de l'aluminium intraneuronale est incontestable bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le mécanisme de son absorption à partir du micro-environnement des neurones (13). Alors que toute une gamme de mécanismes possibles sont posés, aucun d'entre eux n'a été démontrés chez les neurones et l'endocytose est seulement confirmée chez d'autres types de cellules (20). Le sort de l'aluminium intraneuronale est similairement obscur avec des preuves existantes de son accumulation dans les compartiments nucléaires, y compris les nucléoles, son dépôt dans les lysosomes et d'autres sites d'accumulation comme les vésicules et sa présence probable dans un certain nombre de compartiments chimiques tels que les réserves cytosoliques de l'ATP et de citrate (13). Tandis que les neurones vont accumuler l'aluminium, il est également possible qu'une partie d'aluminium intraneuronale puisse être sécrété à partir de corps neuronaux sous forme de complexes avec des ligands tels que l'ATP (21) et les neurotransmetteurs, en particulier le glutamate (22).

Il est probable que l'accumulation d'aluminium dans les neurones s'effectue sur toute la durée de vie. L'aluminium extraneuronale va revenir s'installer dans la périphérie à partir du système nerveux central, soit par feroutage sur les systèmes de transport des substances en mouvement en dehors du cerveau ou simplement par perméabilité résiduelle et drainage lymphatique à travers la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, l'aluminium intraneuronale est à la fois un réservoir pour l'aluminium et une source d'aluminium réactif biologiquement. Ce dernier peut être efficace à la fois sur des cibles intraneuronales et, surtout, extraneuronales. Ce qui signifie que la puissance de l'aluminium comme une neurotoxine (concomitante à une exposition chronique à vie à l'aluminium) sera dictée par un seuil intraneuronale agissant à l'intérieur et/ou à l'extérieur des neurones engendrant des effets vraiment dégénératifs (23). Le cerveau humain est exposé à l'aluminium du fœtus à la tombe. Tant que la proportion de cet aluminium, qui est biologiquement disponible, reste à un certain niveau qui peut être supporté, sans précipiter d'effets biologiques délétères notoires, une intoxication significative à l'aluminium ne sera pas manifestée. Cependant, à un certain moment, qui sera fortement influencé par des circonstances individuelles, la toxicité sera exercée, les systèmes cérébraux deviendront dysfonctionnels et des cascades d'événements qui aboutissent éventuellement à une perte accélérée de cellules et de neurones, commenceront à dominer. C'est alors que l'aluminium devient une neurotoxine (24).

## **Quels sont les mécanismes de neurotoxicité?**

Pour apprécier le potentiel neurotoxique de l'aluminium, il faut reconnaître les multiples façons dont l'aluminium biologiquement disponible, pourra et interférera avec le métabolisme normal du cerveau. L'aluminium, est un généraliste, il aura une incidence sur plusieurs systèmes qui vont entraîner des changements globaux, influant la fonction neuronale et en fin de compte la survie. Par exemple, l'aluminium biodisponible par la potentialisation de l'activité dommageable d'oxydoréduction(25) ou la perturbation de la signalisation du calcium intracellulaire (26) épuisera petit à petit systématiquement les défenses cellulaires. Le mécanisme de la toxicité de l'aluminium est toujours biphasique avec des concentrations inférieures produisant des effets toxiques à travers des actions de stimulation, et des concentrations plus élevées, entraînant une inhibition des processus et des voies (27) essentiels. L'omniprésence d'un ion métallique « escroc », qui est capable de rivaliser et remplacer d'autres métaux dans les processus essentiels, signifie que tout défaut de la cuirasse des systèmes cellulaires essentiels, sera exacerbé par la présence supplémentaire d'aluminium.

L'aluminium initie un processus alors que le système est affaibli et potentiellement l'empêche de

remonter à nouveau. La présence d'aluminium dans le cerveau doit signifier qu'il est inévitable qu'il contribuera à toutes conditions dégénératives en cours, telles que la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques, résultant finalement, à une apparition précoce et/ou à l'apparition de formes plus agressives de la maladie (17, 28). Il est impossible avec les données actuellement disponibles, d'être précis sur les mécanismes sous-jacents concernant le rôle de l'aluminium dans les maladies neurodégénératives. Il est probable que l'aluminium affectera les premiers stades des maladies, par exemple, en influençant l'expression des gènes (29), avec des effets concomitants sur le fonctionnement des neurones. Cependant, il est peu probable que l'exposition chronique à l'aluminium induise directement la mort cellulaire nécrotique et plus vraisemblablement cette exposition exercera une action toxique par stimulation et incitation des mécanismes de mort cellulaire sur le continuum, qui comprend des processus tels que l'autophagie et éventuellement l'apoptose (30, 31).

L'aluminium aide à convaincre les organelles et les cellules (neurones) qu'ils vaut mieux se suicider que de continuer à lutter contre les perturbations et dysfonctionnements. Alors que la destruction programmée d'organites et de cellules impliquera des résidus discrets d'aluminium qui seront utilisés pour le métabolisme et que le sort de l'aluminium dans ces processus est largement inconnu, il est peu probable qu'il quittera le cerveau et une partie de cet aluminium pourra être trouvé dans des structures telles que les plaques séniles, les dégénérescences neurofibrillaires, le corps de Lewy, et la lipofuscine. Tout ceux-ci sont des exemples ou des empreintes (pierres tombales) de la maladie neurodégénérative (23).

## **Solutions**

L'avènement de l'ère de l'aluminium et la conséquence de l'omniprésence de l'aluminium, non seulement dans l'environnement, mais aussi dans le corps humain, signifie que nous sommes tous soumis à l'intoxication chronique à l'aluminium. Chaque minute de chaque jour, nous dépensons de l'énergie face à la présence d'aluminium biologiquement réactif dans notre corps. Plus la charge corporelle d'aluminium est élevée et plus ce mécanisme d'adaptation se manifeste en maladie. Dans le cerveau, l'aluminium va contribuer à des maladies neurodégénératives, comprenant la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose en plaques. Il y a maintenant un besoin clair concernant la thérapie ou le traitement, ce qui pourrait réduire la charge corporelle d'aluminium, et en particulier la teneur en aluminium du cerveau (32). Il pourrait donc être surprenant de constater qu'il n'y a pas de médicaments ou de chélateurs, qui ont été développés et approuvés cliniquement dans le but spécifique d'éliminer l'aluminium du corps.

Le sidérophore de fer, le desferrioxamine (MPO) a été utilisé pour traiter la surcharge en aluminium, et avec succès, dans un essai sur la maladie d'Alzheimer (33), et l'EDTA, chélateur métallique général a une certaine efficacité dans la facilitation de l'excrétion urinaire de l'aluminium (34). Cependant, aucun de ces traitements est spécifique pour l'aluminium et ils n'ont pas été utilisés dans le but déclaré de réduire la charge corporelle d'aluminium chez des individus sains. Surprenant, car pourtant il y a un besoin réel et urgent de traitements, qui faciliteraient l'élimination de l'aluminium du corps et de préférence sans perturber les métaux essentiels, tel que le fer. Le traitement devrait être aussi non-invasif que possible car il devra se prêter à des individus sains et aussi des personnes ayant des conditions symptomatiques liées à l'aluminium. Il est également

important que le succès du traitement puisse être mesuré quantitativement, ce qui signifie que nous devons également comprendre les voies d'excrétion de l'aluminium du corps et l'impact du traitement sur ces voies. Nous avons besoin de mesures fiables et reproductibles de la charge corporelle d'aluminium afin que l'impact de celui-ci, étant réduit, puisse être relié à des changements ultérieurs de l'état de santé (6).

À la fin des années 1980, ma thèse de doctorat a démontré l'amélioration de l'intoxication aiguë en aluminium chez les poissons grâce au silicium (35). La chimie inorganique unique de la réaction de l'aluminium avec de l'acide silicique [Si (OH)<sub>4</sub>], la seule forme de silicium biologiquement disponible, est resté le travail de ma vie et fait maintenant l'objet d'une étude comme traitement possible pour faciliter l'élimination de l'aluminium du corps humain (36). Cette thérapie est basée sur l'observation que la consommation d'eaux minérales riches en silicium augmente l'excrétion urinaire de l'aluminium (37). Le silicium dans l'eau minérale (et d'ailleurs la plupart des eaux potables) se trouve principalement sous forme d'acide silicique, qui dans l'intestin est immédiatement absorbé et pénètre dans le sang avant d'être excrété par les reins dans les urines. Imitant l'excrétion urinaire de l'acide silicique, l'excrétion d'aluminium augmente et cette relation de proximité indique que l'acide silicique d'une manière quelconque facilite l'excrétion de l'aluminium par voie rénale. Le mécanisme d'action reste à élucider, mais l'on pense qu'il implique un pic de la concentration d'acide silicique dans le sang, et qu'il facilite le passage des formes d'aluminium de bas poids moléculaire (<18kDa) à travers les glomérules du rein. La facilitation pourrait impliquer la formation d'hydroxyaluminosilicates (HAS) car notre plus récente recherche sur la spéciation de l'aluminium dans le sang identifie une phase de non-équilibre d'hydroxyde d'aluminium (38), qui est un précurseur nécessaire à la formation de la HAS. Alors que nous avons démontré cet effet des eaux minérales riches en silicium chez des personnes en bonne santé, et chez des personnes malades de tout âge, il reste un certain nombre de questions non résolues par rapport à l'efficacité de ce traitement comme une thérapie à long terme pour réduire la charge corporelle d'aluminium. Il nous faut établir s'il existe une limite inférieure pour la teneur en silicium, en dessous de laquelle il n'y a pas d'élimination concomitante de l'aluminium à partir du corps. À l'heure actuelle, nous avons mis cette limite à 30 mg/L de "silice" (comme habituellement écrit sur les bouteilles) ou 14 mg/L (0,5 mM) de silicium (acide silicique). Nous devons également comprendre le volume d'eau, qui doit être bu chaque jour et si oui ou non ce volume doit être pris en petites fractions ou en plusieurs grandes aliquotes.

Notre position par défaut à l'heure actuelle, est de penser qu'un minimum de 1L doit être bu chaque jour et qu'il devrait être consommé en quelques aliquotes. Bien que la majorité des personnes qui commencent à boire de l'eau minérale, tel que recommandé ci-dessus, montre des augmentations immédiates de leur excrétion urinaire de l'aluminium, nous n'avons pas de données sur l'excrétion au delà de sept semaines pour les volontaires en bonne santé et nous ne savons pas combien de temps il faudra pour que les données sur l'excrétion puissent indiquer des réductions statistiquement significatives dans les charges corporelles individuelles en aluminium. S'il est important que nous obtenions ces données, notre position par défaut, est que pour atteindre un maximum de protection contre l'exposition quotidienne à l'aluminium, la consommation d'une eau minérale riche en silicium devrait devenir un élément quotidien de l'alimentation et de mode de vie d'un individu. Dans une petite cohorte de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, nous avons pu démontrer une réduction statistiquement significative de leur charge corporelle en aluminium sur 12 semaines de traitement, alors que chez une population témoin du même âge et du même genre, les réductions de la charge corporelle en aluminium n'ont pas égalé les résultats statistiquement significatifs sur la même période (39). Nous ne savons, bien sûr pas, si l'aluminium est enlevé de l'ensemble du corps,

par exemple, ou s'il est purgé à partir du cerveau.

La meilleure hypothèse que nous puissions faire pour le moment, est que toutes les réserves corporelles d'aluminium sont en quelque sorte en équilibre dynamique avec le sang, et ainsi, l'élimination de l'aluminium du sang par les reins conduira à l'excrétion d'aluminium à partir d'autres tissus, y compris le cerveau. Cette hypothèse concernant l'excrétion de l'aluminium du cerveau vient de notre récente étude sur la maladie d'Alzheimer où 3 individus sur 15 atteints de la maladie ont montré à la fin de l'étude des améliorations cliniquement significatives de performance cognitive(39). Jusqu'à très récemment, nous avons supposé que la principale voie d'élimination de l'aluminium systémique était urinaire. Cependant, notre récente observation de fortes concentrations d'aluminium dans la transpiration (40) peut exiger une modification de cette hypothèse et exigera également de mieux comprendre si les eaux minérales riches en silicium pourraient également faciliter l'élimination de l'aluminium du corps par la sueur.

## **Perspectives d'avenir**

Nous vivons à l'âge de l'aluminium et il est fort probable que notre utilisation de l'aluminium va augmenter à l'avenir (6). Les histoires parallèles récentes des pluies acides et de l'agriculture intensive sont des témoignages immédiats de l'écotoxicité d'un fardeau biotique aluminique en plein essor et il est inévitable que notre exposition croissante à l'aluminium va (continuer à) impacter la santé humaine. Il y a eu et il continue d'y avoir, des tentatives systématiques de l'industrie de l'aluminium pour supprimer les recherches sur l'aluminium et la santé humaine. Bien que la recherche indépendante dans ce domaine, empêche les questions relatives à la toxicité humaine, de rester sans réponse. Le manque de recherches nécessaires n'équivaut pas à l'absence d'effet ou à la sécurité biologique et n'implique pas non plus l'aluminium comme une cause de la maladie humaine. Cependant, alors que notre exposition quotidienne à l'aluminium peut ne pas être la cause d'un certain nombre de maladies humaines chroniques, il peut très certainement être et est probablement un contributeur à de telles maladies.

L'évolution des êtres humains modernes a commencé en l'absence d'aluminium biodisponible et progresse maintenant en présence d'une charge corporelle en pleine croissance et d'après nos connaissances, l'aluminium est l'écotoxine la plus omniprésente et abondante sur Terre. L'âge de l'aluminium est là pour rester et il est maintenant de la responsabilité des organismes chargés de protéger la santé des nations, de présenter une loi pour limiter l'exposition humaine à l'aluminium et ainsi faire en sorte que nous puissions vivre en toute sécurité, aux côtés de notre métal préféré au monde.

## **Déclaration de conflit d'intérêt**

L'auteur déclare que la recherche a été menée en l'absence de relations commerciales ou financières qui pourraient être interprétées comme un conflit d'intérêt potentiel.



## **Informations sur l'article**

Neurol avant. 2014; 5: 212.

Publié en ligne le 27 octobre, 2014. doi: 10,3389 / fneur.2014.00212

PMCID: PMC4209859

Christopher Exley1, \*

1) Le Centre Birchall, Lennard-Jones laboratoires, l'Université de Keele, Stoke-on-Trent, Royaume-Uni

Edité par: Christopher Ariel Shaw, Université de la Colombie-Britannique, Canada

Commenté par: Nelson Silva Filho, Universidade Estadual Paulista, Brésil; Lucija Tomljenovic, Université de la Colombie-Britannique, Canada

\* Correspondance: Christopher Exley, Le Centre Birchall, Lennard-Jones laboratoires, l'Université de Keele, Staffordshire ST5 5BG, Royaume-Uni e-mail: ku.ca.eleek@yelxe.c

Cet article a été soumis à « Neurodégénérescence », une section de la revue *Frontiers in Neurology*.

Reçu le 30 Juillet 2014; Accepté 5 Octobre 2014.

Cet article est en accès libre, distribué sous les termes de la licence Creative Commons Paternité (CC BY). L'utilisation, la distribution ou la reproduction dans d'autres forums sont autorisées, à condition que l'auteur (s) d'origine ou de concédant soit crédités et que la publication originale dans ce journal soit citée, conformément à la pratique académique acceptée. Aucune utilisation, distribution ou reproduction n'est autorisée si elle n'est pas conforme à ces termes.

Articles de *Frontiers in Neurology* sont fournis ici avec l'aimable autorisation des frontières Media SA

## **References**

1. Kosow DP, Rose IA.. Activators of yeast hexokinase. *J Biol Chem* (1971) 246:2618–25 [[PubMed](#)]

2. Womack FC, Colowick SP.. Proton-dependent inhibition of yeast and brain hexokinases by aluminium in ATP preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1979) 76:5080–4.10.1073/pnas.76.10.5080 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

3. Exley C, Price NC, Birchall JD.. Aluminium inhibition of hexokinase activity *in vitro*; a study in biological availability. *J Inorg Biochem* (1994) 54:297–304.10.1016/0162-0134(94)80035-9 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

4. Exley C, Birchall JD.. Biological availability of aluminium in commercial ATP. *J Inorg Biochem* (1996)63:241–52.10.1016/0162-0134(95)00225-1 [[Cross Ref](#)]
5. Exley C.. Darwin, natural selection and the biological essentiality of aluminium and silicon. *Trends Biochem Sci*(2009) 34:589–93.10.1016/j.tibs.2009.07.006 [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
6. Exley C.. Human exposure to aluminium. *Environ Sci Process Impacts* (2013) 15:1807–16.10.1039/c3em00374d[[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
7. Alfrey AC, Legendre GR, Kaehnu WD.. Dialysis encephalopathy syndrome – possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* (1976) 294:184–8.10.1056/NEJM197601222940402 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
8. Exley C.. Elucidating aluminium’s exposome. *Curr Inorg Chem* (2012) 2:3–7.10.2174/1877944111202010003[[Cross Ref](#)]
9. Berthon G.. Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity. *Coord Chem Rev* (2002) 228:319–41.10.1016/S0010-8545(02)00021-8 [[Cross Ref](#)]
10. Exley C.. Aluminium and medicine. In: Merce ALR, Felcman J, Recio MAL, editors. , editors. *Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry: Applications in Medical Sciences*. New York, NY: Nova Science Publishers Inc. (2009). p. 45–68
11. Exley C, Siesjö P, Eriksson H.. The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol* (2010) 31:103–9.10.1016/j.it.2009.12.009[[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
12. Exley C.. Aluminium adjuvants and adverse events in sub-cutaneous allergy immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2014) 10:4.10.1186/1710-1492-10-4[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
13. Exley C, House E.. Aluminium in the human brain.*Monatsh Chem* (2011) 142:357–63.10.1007/s00706-010-0417-y [[Cross Ref](#)]
14. Banks WA, Kastin AJ.. Aluminium-induced neurotoxicity – alterations in membrane-function at the blood-brain-barrier. *Neurosci Biobehav Rev* (1989) 13:47–53.10.1016/S0149-7634(89)80051-X [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
15. Suwalsky M, Norris B, Kiss T, Zatta P.. Effects of Al(III) speciation on cell membranes and molecular models. *Coord Chem Rev* (2002) 228:285–95.10.1016/S0010-8545(02)00022-X [[Cross Ref](#)]

16. Perl DP, Good DF.. Uptake of aluminium into central-nervous-system along nasal-olfactory pathways. *Lancet*(1987) 1(8540):1028.10.1016/S0140-6736(87)92288-4[[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
17. Exley C, Vickers T.. Elevated brain aluminium and early onset Alzheimer's disease in an individual occupationally exposed to aluminium: a case report. *J Med Case Rep* (2014)8:41.10.1186/1752-1947-8-41 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
18. Khan Z, Combadière C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med*(2013) 11:99.10.1186/1741-7015-11-99 [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
19. Magrassi L, Leto K, Rossi F.. Lifespan of neurones is uncoupled from organismal lifespan. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2013) 110:4374–9.10.1073/pnas.1217505110[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
20. Mold M, Eriksson H, Siesjö P, Darabi A, Shardlow E, Exley C.. Unequivocal identification of intracellular aluminium adjuvant in a monocytic THP-1 cell line. *Sci Rep*(2014) 4:6287.10.1038/srep06287 [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
21. Exley C.. A molecular mechanism of aluminium-induced Alzheimer's disease? *J Inorg Biochem* (1999)76:133–40.10.1016/S0162-0134(99)00125-7 [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
22. Provan SD, Yokel RA.. Aluminium inhibits glutamate release from transverse rat hippocampal slices – role of G-proteins, Ca-channels and protein-kinase-C. *Neurotoxicology* (1992) 13:413–20. [[PubMed](#)]
23. Exley C.. The coordination chemistry of aluminium in neurodegenerative disease. *Coord Chem Rev* (2012)256:2142–6.10.1016/j.ccr.2012.02.020 [[Cross Ref](#)]
24. Exley C.. What is the risk of aluminium as a neurotoxin? *Expert Rev Neurother* (2014) 14:589–91.10.1586/14737175.2014.915745 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
25. Exley C.. The prooxidant activity of aluminium. *Free Radic Biol Med* (2004) 36:380–7.10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.017 [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
26. Mundy WR, Freudenrich TM, Kodavanti PRS..Aluminium potentiates glutamate-induced calcium accumulation and iron-induced free radical formation in primary neuronal cultures. *Mol Chem Neuropathol* (1997)32:41–57.10.1007/BF02815166 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
27. Exley C, Birchall JD.. The cellular toxicity of aluminium. *J Theor Biol* (1992) 159:83–98.10.1016/S0022-5193(05)80769-6 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

28. Exley C, Esiri M.. Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2006) 77:877–9.10.1136/jnnp.2005.086553 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
29. Bhattacharjee S, Zhao YH, Hill JM, Percy ME, Lukiw WJ.. Aluminium and its potential contribution to Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci* (2014)6:62.10.3389/fnagi.2014.00062 [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
30. Zeng KW, Fu H, Liu GX, Wang XM.. Aluminium maltolate induces primary rat astrocyte apoptosis via overactivation of the class III PI3K/Beclin 1-dependent autophagy signal. *Toxicol In vitro* (2012) 26:215–20.10.1016/j.tiv.2011.11.010 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
31. Zhang QL, Li MQ, Jiao X, Xu L, Guo WL, Ji XL, et al. Necrostatin-1 inhibits the degeneration of neural cells induced by aluminium exposure. *Restor Neurol Neurosci*(2013) 31:543–55.10.3233/RNN-120304 [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
32. Toso L, Crisponi G, Nurchi VM, Crespo-Alonso M, Lachowicz JI, Mansoori D, et al. Searching for new aluminium chelating agents: a family of hydroxypyronone ligands. *J Inorg Biochem* (2014) 130:112–21.10.1016/j.jinorgbio.2013.09.022 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
33. McLachlan DRC, Dalton AJ, Kruck TPA, Bell MY, Smith WL, Kalow W, et al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimers-disease. *Lancet* (1991)337:1304–8.10.1016/0140-6736(91)92978-B [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
34. Fulgenzi A, Zanella SG, Mariani MM, Vietti D, Ferrero ME.. A case of multiple sclerosis improvement following removal of heavy metal intoxication. Lessons learnt from Matteo's case. *Biometals* (2012) 25:569–76.10.1007/s10534-012-9537-7 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
35. Birchall JD, Exley C, Chappell JS, Phillips MJ.. Acute toxicity of aluminium to fish eliminated in silicon-rich acid waters. *Nature* (1989) 338:146–8.10.1038/338146a0[[Cross Ref](#)]
36. Exley C.. Reflections upon and recent insight into the mechanism of formation of hydroxyaluminosilicates and the therapeutic potential of silicic acid. *Coord Chem Rev* (2012) 256:82–8.10.1016/j.ccr.2011.06.022 [[Cross Ref](#)]
37. Exley C, Korchazhkina O, Job D, Strekopytov S, Polwart A, Crome P.. Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminium in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* (2006) 10:17–24. [[PubMed](#)]

38. Beardmore J, Exley C.. Towards a model of non-equilibrium binding of metal ions in biological systems. *J Inorg Biochem* (2009) 103:205–9.10.1016/j.jinorgbio.2008.10.003 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
39. Davenward S, Bentham P, Wright J, Crome P, Job D, Polwart A, et al. Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the ‘aluminium hypothesis’ in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* (2013) 33:423–30.10.3233/JAD-2012-121231 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
40. Minshall C, Nadal J, Exley C.. Aluminium in human sweat. *J Trace Elem Med Biol* (2014) 28:87–8.10.1016/j.jtemb.2013.10.002 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

Traduction effectuée par Gwénola Le Dref pour l'association e3m