



POURQUOI LA PROPAGANDE INDUSTRIELLE ET L'INGERENCE POLITIQUE NE PEUVENT DISSIMULER LE ROLE INDENIABLE JOUE PAR L'EXPOSITION HUMAINE A L'ALUMINIUM DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES, NOTAMMENT LA MALADIE D'ALZHEIMER.

Christopher Exley*

Centre Birchall, laboratoires Lennard-Jones, Université de Keele, Stoke-on-Trent, Royaume-Uni

Edité par :

*Christopher Ariel Shaw,
Université de Colombie-
Britannique, Canada*

Revu par:

*Nelson Silva Filho,
Universidade Estadual
Paulista, Brésil;
Lucija Tomljenovic,
Université de Colombie-
Britannique, Canada*

*** Correspondance:**

*Christopher Exley,
Centre Birchall,
laboratoires Lennard-
Jones, Université de
Keele, Staffordshire ST5
5BG, Royaume-Uni
e-mail:
c.exley@keele.ac.uk*

À l'âge de l'aluminium, il est clairement difficile d'entendre que l'aluminium, le métal qui a le plus de succès au monde, puisse être impliqué dans une maladie humaine. C'est anormal, car depuis environ 100 ans, l'homme a profité des avantages du métal le plus abondant de la croûte terrestre, sans envisager sérieusement les conséquences potentielles que cela pouvait avoir 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 exercée par l'exposition humaine à l'aluminium, celui-ci ne peut être contesté sans conséquences importantes pour les entreprises, les économies et les gouvernements. Toutefois, peu importe notre degré de dépendance vis-à-vis de ce métal, ou le fait qu'il soit impensable de nous en passer, la science continue à documenter, sans doute trop lentement, une charge corporelle en aluminium croissante chez l'homme. Je vais démontrer ici 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, bien que désagréable, du fait de vivre à l'âge de l'aluminium.

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

Publication originale : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209859/>
Traduction E3M – Gwenola Le Dref

INTRODUCTION

En 1970, il était admis que la phosphorylation du glucose par l'hexokinase en présence d'ATP nécessitait certains "activateurs", tels que le citrate, et en particulier à pH proche de la neutralité (1). En 1979, l'activité dite allostérique du citrate (et 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 bien que le niveau de contamination ne soit habituellement pas supérieur à 0,1% (un Al pour chaque 1000 ATP) l'avidité avec laquelle l'ATP se lie à l'Al (III) par rapport à son co-facteur habituel le Mg (II) 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 de plus en présence de citrate (un concurrent important de l'Al (III) se liant à 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 des conséquences de la

contamination, par l'Al (III), des approvisionnements commerciaux en ATP 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 de l'homme. Il y a peu de réactions biochimiques chez l'être humain plus fondamentales que la phosphorylation du glucose par l'utilisation de l'ATP et il devrait être clair pour tous qu'une telle réaction n'aurait pas été choisie 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 prévenir tout rôle que l'Al (III) pourrait jouer dans les maladies humaines. Actuellement, les aspects politiques de l'utilisation de l'aluminium empêchent une approche de bon sens sur le fait de vivre à l'âge de l'aluminium, et cette complaisance garantit une exposition accélérée à l'aluminium 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 approvisionnements en êtres humains du laboratoire Terre sont déjà contaminés de manière significative par l'aluminium et cela participe activement à l'évolution humaine.

COMPLAISANCE ET ALUMINIUM

Le facteur le plus déterminant entraînant 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 caractère essentiel. 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, il resterait à identifier un rôle bénéfique de l'aluminium dans un organisme vivant contemporain, même s'il ne s'agit pas d'un être humain ! Extrapoler l'utilité de sa présence sans qu'aucun mécanisme ne soit connu pourrait se révéler être plus un espoir qu'une réalité. Espoir, car les conséquences d'une charge corporelle de plus en plus élevée d'une écotoxine la plus abondante de la biosphère, qui est de plus une neurotoxine connue chez l'homme, ne peuvent qu'être préjudiciables, au moins à court terme. L'argumentation portera sur le degré de gravité et non pas sur la toxicité de l'aluminium. 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 une toxicité aiguë chez l'être humain. Il y a eu des cas graves et mortels d'intoxications par l'aluminium et plus particulièrement ceux connus par tous comme l'encéphalopathie des dialysés (7). Cependant, dans la vie quotidienne, les êtres humains ne sont pas exposés à des niveaux d'aluminium biologiquement disponibles qui auraient des effets aigus immédiats. J'ai décrit l'aluminium comme étant un visiteur silencieux du corps humain qui peut n'être remarqué que lorsque les seuils spécifiques de toxicité sont atteints. Le rôle de l'aluminium dans un tel cas peut ne pas être remarqué immédiatement, voire pas du tout. Si l'aluminium n'est pas soupçonné d'être un facteur étiologique dans une maladie particulière, il est peu probable que son rôle dans la maladie soit étudié.

QUELS SONT LES SYMPTOMES D'UNE INTOXICATION CHRONIQUE A L'ALUMINIUM CHEZ L'ETRE HUMAIN?

Il est probablement correct de supposer que l'intoxication à l'aluminium n'aura pas un type d'expression ou une signature unique, ce qui est spécifique de son mode d'action. Cela signifie qu'en l'absence de tout soupçon sur un rôle joué par l'aluminium, il est peu probable qu'un médecin diagnostique (immédiatement) une intoxication à l'aluminium chez les individus affectés. L'absence de symptômes immédiatement reconnaissables comme induits par la toxicité de l'aluminium est liée à la réactivité biologique de l' Al^{3+} et son importante propension à s'unir 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, par des sites de liaison non spécifiques, avec des biomolécules à base de protéines, et des réactions réticulaires impliquant des bio-polymères. L'aluminium sera également lié par des molécules labiles, à la fois dans le milieu intracellulaire et extracellulaire ; certaines de ces interactions entraîneront son transport en tant que complexe à poids moléculaire élevé - ou bas -, dans tout le corps et, finalement, une excrétion d'une partie de l'aluminium de l'organisme (9). Le potentiel de l'aluminium à interagir et influencer tant de voies biochimiques signifie que les symptômes d'une

intoxication pourraient être présents ou absents, agonistes ou antagonistes (et toute combinaison de cela), ou se manifester par d'autres événements physiologiques. La littérature scientifique présente des liens documentés entre l'exposition à l'aluminium et la maladie humaine et j'ai récemment compilé une liste de ces conditions et cela 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 une maladie, un seuil de toxicité doit avoir été atteint. Essentiellement, le taux de disponibilité de $Al^{3+}(aq)$ pour les ligands doit être suffisant pour surpasser la robustesse intrinsèque des systèmes qui sont attaqués. Pour atteindre ce seuil, soit l'aluminium doit s'accumuler au fil du temps au sein d'un site particulier, soit il est possible que l'administration d'une dose unique d'aluminium puisse atteindre un tel seuil instantanément. Ce seuil est probablement rarement atteint lors de l'exposition habituelle 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-T-IL 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 vers le cerveau et hors de celui-ci, a eu comme résultat de peupler le cerveau de cellules post-mitotiques ou de neurones hautement spécialisés. Que la poule ou l'œuf soit arrivé en premier, le résultat est qu'il s'agit d'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 a 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 une charge en aluminium de plus en plus importante (13). Nous savons très peu de choses sur la façon dont l'aluminium pénètre dans le cerveau et sur les mécanismes d'entrée potentiellement les plus significatifs (14). Nous avons un transfert d'aluminium du sang vers le cerveau et de ce fait, toute activité qui amène une entrée d'aluminium dans la circulation sanguine, viendra faire grossir la charge d'aluminium dans le cerveau. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique vis à vis de l'aluminium sera influencée par sa 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 représente une pression constante sur la charge aluminique du cerveau et son impact global peut dépendre de la charge corporelle en aluminium de l'individu ainsi que de son état général de santé. Une autre voie d'entrée de l'aluminium dans le cerveau est le système olfactif, l'aluminium en suspension dans l'air rejoignant directement l'hippocampe (16). Cette façon dont le cerveau absorbe l'aluminium est de plus en plus courante chez les personnes exposées à des aérosols d'aluminium particulaire, par exemple, lors de 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 aiguë avec une 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, lorsque les adjuvants aluminiques sont utilisés pour la vaccination ou l'immunothérapie, les cellules immunitaires, qui infiltrent le site d'injection, sont connues pour absorber l'aluminium particulaire par endocytose et le transporter dans tout l'organisme, y compris dans le cerveau, par l'intermédiaire des deux processus paracellulaire et transcellulaire (18). Le résultat est l'arrivée possible de quantités importantes d'adjuvant aluminique dans le cerveau, dont le devenir reste à élucider.

POURQUOI LE CERVEAU EST-IL PROBABLEMENT UN ORGANE CIBLE DANS L'INTOXICATION A L'ALUMINIUM CHEZ L'HOMME?

Les neurones sont les cellules humaines qui ont la plus longue espérance de vie, et elles 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 et au microenvironnement des neurones, ce qui a permis aux êtres humains de vivre plus longtemps. Je soutiens que cette 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'âge de l'aluminium va 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 la présence intraneuronale d'aluminium est incontestable, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le mécanisme de son

absorption à partir du microenvironnement neuronal (13). Alors que de nombreux mécanismes possibles sont envisagés, aucun d'entre eux n'a été démontré pour les neurones et l'endocytose est seulement confirmée pour d'autres types de cellules (20). De même, le sort de l'aluminium intraneuronal reste obscur, mais il existe des preuves de son accumulation dans des compartiments nucléaires, y compris les nucléoles, son dépôt dans les lysosomes et d'autres sites comme les vésicules et sa présence probable dans un certain nombre de compartiments chimiques tels que les réserves cytosoliques d'ATP et de citrate (13). Tandis que les neurones vont accumuler l'aluminium, il est également possible qu'une partie d'aluminium intraneuronal 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 représente une charge aluminique en constante progression dans le cerveau sur toute la durée de vie. L'aluminium extraneuronal va venir s'installer dans la périphérie à partir du système nerveux central, soit par utilisation des systèmes transportant les substances en dehors du cerveau ou simplement par perméabilité résiduelle et drainage lymphatique à travers la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, l'aluminium intraneuronal est un réservoir pour l'aluminium, et donc une source d'aluminium réactif biologiquement. Ce dernier peut agir à la fois sur des cibles intraneuronales et, surtout, extraneuronales. Ce qui signifie que la capacité de l'aluminium à être une neurotoxine (simultanément à une exposition chronique à l'aluminium) sera dictée par un seuil intraneuronal agissant à l'intérieur et/ou à l'extérieur du corps neuronal et engendrant des effets réellement 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 niveau supportable sans entraîner d'effets biologiques significatifs, la toxicité de l'aluminium ne sera pas manifeste. Cependant, à un moment donné, qui sera fortement influencé par des circonstances individuelles, la toxicité se déploiera, les systèmes cérébraux deviendront dysfonctionnels et des cascades d'événements aboutissant 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 MECANISMES DE LA NEUROTOXICITE?

Pour apprécier le potentiel neurotoxique de l'aluminium, il faut reconnaître les multiples façons dont l'aluminium biologiquement disponible, pourra interférer et interférera avec le métabolisme normal du cerveau. L'aluminium, agissant d'abord comme $Al^{3+}(aq)$, est un généraliste, il aura une incidence sur plusieurs systèmes qui vont entraîner des changements globaux influant sur la fonction neuronale et en fin de compte sur la survie. Par exemple, l'aluminium biodisponible, par la potentialisation de l'activité nuisible d'oxydoréduction (25) ou la perturbation des signaux du calcium intracellulaire (26), épuisera petit à petit systématiquement les défenses cellulaires. Le mécanisme de la toxicité de l'aluminium est toujours biphasique avec d'une part des concentrations faibles produisant des effets toxiques à travers des actions de stimulation, et d'autre part des concentrations plus élevées entraînant une inhibition des voies et processus essentiels (27). L'omniprésence d'un ion métallique « escroc », capable de rivaliser et remplacer d'autres métaux dans les processus essentiels, signifie que tout défaut dans la cuirasse des systèmes cellulaires essentiels, sera exacerbé par la présence 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 amène à considérer qu'il contribuera inévitablement à l'arrivée de maladies dégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques, avec en définitive une apparition précoce, et/ou sous une forme plus agressive, 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 nécrose cellulaire, et il est plus vraisemblable que cette exposition exerce une action toxique par stimulation et incitation des mécanismes de mort cellulaire dans le contexte d'un continuum qui comprend des processus tels que l'autophagie et éventuellement l'apoptose (30, 31). L'aluminium aide à convaincre les organites et les cellules (neurones) qu'il 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 leur déconstruction, ce qui permet l'élimination des discrets résidus d'aluminium lors d'un métabolisme ultérieur, le sort de l'aluminium dans ces processus est largement inconnu bien qu'il soit peu probable qu'il quitte le cerveau, et bien qu'une partie de cet aluminium puisse être trouvée dans des structures telles que les plaques séniles, les dégénérescences neurofibrillaires, le corps de Lewy, et la lipofuscine. Toutes sont des exemples ou des signatures (pierres tombales) d'une maladie neurodégénérative (23).

SOLUTIONS

L'avènement de l'âge 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 du fait de la présence d'aluminium biologiquement réactif dans notre corps. Plus la charge corporelle en aluminium est élevée et plus ce mécanisme d'adaptation se manifeste sous la forme d'une 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 de l'organisme. La déféroxamine (MPO) a été utilisée pour traiter la surcharge en aluminium, et avec succès dans un essai sur la maladie d'Alzheimer (33), et l'EDTA, chélateur métallique à objectif général, a une certaine efficacité dans la facilitation de l'excrétion urinaire de l'aluminium (34). Cependant, aucun de ces traitements n'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. Ceci est surprenant, car 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 convenir à des individus sains ainsi qu'à des personnes ayant des symptômes liés à l'aluminium. Il est également important que l'efficacité du traitement puisse être mesurée 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 en aluminium afin que la réduction de son impact, puisse être reliée 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 $[\text{Si}(\text{OH})_4]$, la seule forme de silicium biologiquement disponible, est restée 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 dans 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.

L'excrétion d'aluminium reflétant l'excrétion urinaire de l'acide silicique, cette relation étroite 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, ce qui faciliterait le passage des formes d'aluminium de bas poids moléculaire ($<18\text{kDa}$) à travers les glomérules du rein. Cette facilitation pourrait impliquer la formation d'hydroxy-aluminosilicates (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), 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 en tant que thérapie à long terme visant à 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 connaître le volume d'eau qui doit être bu chaque jour, et si ce volume doit être pris en de nombreuses petites quantités ou en quelques grandes quantités. 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 peu de prises. 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 d'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 indiquent des réductions statistiquement significatives de la charge corporelle individuelle en aluminium. Même 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 du mode de vie de tout 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 avec 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 atteint de résultats statistiquement significatifs sur cette 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 expurgé du cerveau. La meilleure hypothèse que nous puissions formuler pour le moment, est que toutes les réserves corporelles d'aluminium sont en quelque sorte en équilibre dynamique avec le sang, et qu'ainsi, l'élimination de l'aluminium du sang par les reins conduirait 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 de performance cognitive cliniquement significatives (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 nécessiter une révision de ce postulat et nécessitera également de mieux comprendre comment 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'une charge 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 aluminium et santé humaine, alors que la recherche indépendante dans ce domaine a empêché que les questions relatives à la toxicité sur l'homme ne restent sans réponse. L'absence de recherches nécessaires ne signifie pas qu'il y a une absence d'effet biologique ou une sécurité quelconque mais cela ne signifie pas non plus que l'aluminium soit une cause de la maladie humaine. Cependant, bien que notre exposition quotidienne à l'aluminium puisse ne pas être la cause d'un certain nombre de maladies humaines chroniques, elle peut très certainement être et est probablement un contributeur à de telles maladies. L'évolution de l'homme moderne a commencé en l'absence d'aluminium bio-disponible et elle se poursuit maintenant en présence d'une charge corporelle croissante de ce que nous savons être une écotoxine omniprésente et abondante sur Terre. L'âge de l'aluminium est là pour durer et il est maintenant de la responsabilité des organismes chargés de protéger la santé publique, 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 du métal le plus populaire au monde.

DECLARATION DE CONFLIT D'INTERET

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.

Reçu le 30 Juillet 2014; accepté le 5 Octobre 2014 ; publié en ligne le 27 octobre 2014.

Citation :Exley C (2014) - Why industry propaganda and political interference cannot disguise the inevitable role played by human exposure to aluminium in neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. - Front.Neurol. 5:212. doi: 10.3389/fneur.2014.00212

Cet article a été soumis à Neurodegeneration, une section de la revue Frontiers in Neurology.

Copyright © 2014 Exley.

Cet article est en accès libre, distribué sous les termes de la Creative Commons Attribution License (CC BY). L'utilisation, la distribution ou la reproduction dans d'autres forums sont autorisées, à condition que l'article soit porté au crédit de l'auteur (s) d'origine ou du titulaire des droits 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.

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 hydroxypyron 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](#)]