

Brigitte ENRIQUEZ  
Docteur vétérinaire  
Expert pharmaco-toxicologue  
Membre du collège européen  
de Pharmacologie-Toxicologie vétérinaire

EXPERTISE RELATIVE A L'EVALUATION DU RISQUE CHIMIQUE  
ALUMINIUM ET BARYUM  
Pour des bovins

*Je soussignée Brigitte Anna ENRIQUEZ , docteur vétérinaire et expert pharmacotoxicologie, déclare avoir été contactée par la société AREVA (Bessines-sur -Gartempe) afin de déterminer si les rejets en aluminium ( alumine et sulfate d'aluminium) et baryum (chlorure de) émanant de leurs installations (stations d'épuration d'eau du site d'Augeres) étaient susceptibles de constituer un risque sanitaire pour l'espèce bovine, des vaches au pâturage pouvant avoir accès à un cours d'eau (le Riford) en aval du lieu de déversement de ces rejets non dilués. En effet les rejets issus du bassin de décantation 3 ou du bassin de rejet s'écoulent jusqu'au Riford.*

Afin d'effectuer cette mission d'analyse de risque nous avons rassemblé les données disponibles et représentatives des éléments étudiés sans prétendre à l'exhaustivité :

-pour **caractériser ces dangers** : nous avons recherché dans la bibliographie puis exploité toute information relative à la toxicité de ces deux minéraux de façon générale et, si disponible, vis-à-vis de l'espèce bovine, depuis les années 40 (ouvrages de notre documentation personnelle) jusqu'à 2008.

- pour évaluer **l'exposition des bovins à ces dangers** : pour ce faire nous avons considéré que des bovins pouvaient être exposés à une consommation quotidienne et répétée de ces eaux pendant plusieurs mois (saison de pâture) en considérant une ingestion d'eau sans dilution et des concentrations en aluminium et baryum les plus élevées relevées par ailleurs, afin d'obtenir une estimation maximalisée de l'exposition et dans un second temps du risque. Nous avons ainsi exploité l'ensemble de la documentation fournie par Areva .

Puis nous établissons une démarche pour **caractériser le risque** sur la base des données existantes et de certaines hypothèses. En tant que vétérinaire nous nous devons de caractériser le risque tant pour les animaux exposés que pour le consommateur de denrées provenant de ces même animaux. Ce qui nécessite au préalable une caractérisation globale des dangers en exploitant l'ensemble des données animales, certains animaux de laboratoire pouvant montrer des effets éventuellement extrapolables aux effets potentiels chez l'être humain. Les maladies,

mortalités notées dans les élevages concernés et constatées par les vétérinaires ont été également étudiées par mes soins.

Enfin, nous concluons sur des propositions de **mesures destinées à « encadrer » ce risque.**

Par contre, n'ayant pas connaissance de la composition totale du rejet et n'ayant pas été mandaté en ce sens, nous ne pourrions conclure sur l'innocuité du rejet, hors effets dus à la présence de ces deux éléments.

## I- CARACTERISATION DES DANGERS / Aluminium et baryum : revue générale

- **Données fournies dans le dossier AREVA relatives à la toxicité des deux minéraux**

Les données toxicologiques relatives au baryum sont limitées .Cependant il est connu que le **chlorure de baryum** fait partie des sels solubles les plus toxiques (toxicité neuromusculaire). Une valeur de 0.1 mg/L a été référencée au niveau national et européen comme valeur guide chez l'Homme. Il est classé toxique(T) et toxique en cas d'ingestion (phrase de risque R25) et nocif par inhalation(R20).Le sulfate de baryum (issu ici de la précipitation d'un sel double de sulfate de baryum et de radium lors du process de traitement des eaux) non absorbé par le tube digestif est par contre considéré comme non toxique.

L'aluminium utilisé pour le traitement de l'eau (produit ALS) est un mélange d'alumine ( $Al_2 O_3$ ) et de **sulfate d'aluminium** ( $2 Al_3, 3 SO_4^{2-}$ ) en solution aqueuse (pH acide avoisinant une valeur de 2).

Le sulfate d'aluminium est classé irritant (Xi) de par son acidité avec une phrase de risque (R41) indiquant le caractère irritant pour les yeux et la peau.

En pratique, en solution aqueuse le sulfate d'aluminium forme des hydroxydes d'aluminium peu hydrosolubles. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'eau afin de précipiter l'uranium. La concentration résiduelle en sulfate d'aluminium dans le rejets n'est sans doute pas importante dans la mesure où, selon les observations de Bailey(1976), le sulfate d'aluminium a une palatabilité limitée chez les bovins.

Nous avons fait appel, dans un premier temps, aux ouvrages de Chimie, de Toxicologie en notre possession, aux bases de données informatisées (Pubmed, Science direct et Winspears), puis dans un second temps, afin d'obtenir des données complémentaires, en particulier d'ordre pharmacocinétique, à des périodiques anciens propres : bibliographie personnelle comportant des périodiques auxquels nous étions abonnés dans les années 80-90, une recherche sur la base de données Pascal (1983-86).

### **a. Données relatives à l'aluminium**

Les données toxicologiques relatives à l'aluminium sont riches, l'aluminium étant retrouvé dans l'ensemble de la biosphère et ayant la capacité de s'accumuler.

Au titre des données anciennes, le Précis de chimie toxicologique(1948) focalise sur les effets irritants de solutions concentrées de sels d'aluminium pouvant mener à la mort, nécessitant le recours à des antidotes le précipitant : solution d'un carbonate alcalin ou magnésie.

Mais l'attention des scientifiques se porte ces vingt dernières années surtout sur ses effets toxiques sur les plantes poussant en milieu acide qui compromettent ainsi la productivité dans la moitié des terres arables (Panda 2007).

Les études animales portent essentiellement sur les utilisations des animaux de laboratoire comme modèles animaux de maladies humaines éventuellement en lien avec cet élément. Ceux traitant de la toxicocinétique ou de la toxicité sur animaux non rongeurs sont rares et de méthodologie complexe.

Nous avons sélectionné des articles où le *chlorure*, sel le plus biodisponible, était le sel utilisé.

### i. Effets toxiques

En expérimentation animale, la majorité des articles concerne :

◇ les **effets neurologiques de l'aluminium** (voir références bibliographiques spécifiques) et son rôle dans le développement de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme sur la base de modèles animaux (rongeurs) .La question de la pertinence des modèles animaux est également abordée (Savory et Ghribi, 2007).

Une étude en particulier mérite d'être développée en matière de relation dose-effet : S.S Abd El-Rahman a étudié les effets neurotoxiques du sulfate d'aluminium  $[Al_2(SO_4)_3]$  par gavage réitéré d'eau supplémentée en Al (étude sur 35 jours) à des rats afin de « simuler » les effets sur les système nerveux central dus au sulfate d'aluminium résiduel issu du traitement des eaux. Les doses quotidiennes allaient de 530mg/kg PV à 2120 mg/kg PV soit de 1/20 ème à 1/5 ème de la DL50 (trois doses /lots et un lot témoin).

La concentration en aluminium du cerveau augmentait avec la dose (de 1.73 à 2.37mg/kg).A l'histologie des effets neurotoxiques sont apparus, dose-dépendants : congestion des vaisseaux cérébraux, épaississement des méninges, congestion des vaisseaux méningés et infiltrats cellulaires inflammatoires. Des zones de dégénérescence neuronale (spongiforme ou neurofibrillaire ou en plaque) étaient observées dans le cortex cérébral de tous les animaux traités, plus étendues dans les groupes recevant les deux doses les plus élevées. Par ailleurs l'auteur a montré une élévation dose-dépendante des concentrations en acides aminés à fonction excitatrice tels que le glutamate et la glutamine ainsi qu'une diminution des concentrations en GABA neuromédiateur inhibiteur. L'auteur conclut que l'aluminium agirait soit directement sur le système nerveux central soit indirectement (encéphalopathie hépatique).

La nature et la pathogénie des lésions sont développées dans de nombreux autres articles. L'étude de Savory(2006) insiste sur la présence des lésions de dégénérescence neurofibrillaire retrouvée également chez le Lapin. Yokel (1984 et 1988) avait déjà mis en évidence des troubles neurologiques du développement dans cette espèce, en particulier chez les jeunes.

Un stress oxydatif serait à l'origine des lésions du SNC, du foie et des reins, du moins chez les rats (Fyaid, 2007, Walton,2007)).L'oxyde d'azote serait un médiateur des effets toxiques de l'aluminium selon Satoh et al(2007).L'étude de Stevanovic et al le confirme en 2008.Rodella et al (2008) ont montré que l'exposition de *souris pendant 12 mois* à de l'eau de boisson contenant du sulfate d'aluminium pouvait engendrer un dépôt de substance amyloïde et une réduction de la concentration en GRP78, une protéine synthétisée lors de stress du réticulum endoplasmique, ces deux événements étant retrouvés chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Dans l'étude de Gomez et al(2008) les souris recevaient dans leur aliment 1mg Al/g pendant 6 mois.Dans des études plus anciennes, des rats recevaient pendant 90 jours par exemple de 30 à 100mg /kg de PV, de  $AlCl_3$  afin d'évaluer les effets de mémorisation (test du labyrinthe) ou de perturbation de l'activité de l'acetylcholinesterase (Bilkei-Gorzo,1993).Azzaoui (2008) décrit les effets délétères sur la mémoire dans des tests menés sur souris accompagnés d'une forte diminution de poids des sujets traités(3 mois de traitement via l'eau de boisson complémenté à 80mg/L).

◇ Egalement, **la toxicité de l'aluminium pour la fonction de reproduction:**

Mohamed et al (2008) ont montré que l'ingestion de chlorure d'aluminium pendant 12 semaines chez des souris femelles induisait une diminution du taux de fécondité et une augmentation significative du nombre de femelles présentant des résorptions fœtales et du nombre de fœtus résorbés. L'ovaire chez les femelles non gestantes présente un grand nombre de follicules en atresie à différents stades de développement. Yousef et al (2007) ont étudié les effets du chlorure d'aluminium sur la mobilité et la viabilité du sperme de Lapin. La diminution de ces deux paramètres serait à mettre en liaison avec l'induction d'un stress oxydatif (augmentation de la teneur en radicaux libres et altérations de certaines activités enzymatiques. Les auteurs observent un rôle protecteur de certains antioxydants (Vitamines C et E). Des lésions testiculaires peuvent se développer également chez les animaux de laboratoire après injection intrapéritonéale (Kutlubay et al, 2007). Enfin les interactions Aluminium /autres métaux et métalloïdes est mal connu et mériterait d'être recherchées (Diugaszek et al, 2000).

**Chez l'Homme** plus de 95% de l'apport provient de l'alimentation (hors médicaments antiacides) et environ 0.1% de l'apport subit l'absorption digestive (Pennington, 1987). On estime à 10 à 20 mg/J l'ingestion quotidienne d'un homme adulte. Comme rappelé dans le rapport d'activité de la commission européenne (1989-91), le JECFA (*Joint expert committee for food and agriculture*) a déterminé en 2006 une dose hebdomadaire provisoire de 1mg/kg pc pour un adulte. Le niveau d'Al autorisé dans l'eau de boisson est de 200µg/L (directive 80/778/EEC). La CEE estime à **5-10µg/L la concentration « normale » dans le sang chez l'Homme** et à 200 jours sa demi-vie biologique. L'aluminium (Al 3+) suit les mécanismes de cinétique intervenant pour l'ion ferrique, Fe<sup>3+</sup>. Dans le sang il existe sous forme Al(OH)<sub>3</sub> et en partie sous forme complexée aux citrates (Krewski, 2007).

Si Alfrey et al (1980) décrivent les effets néphrotoxiques de l'aluminium, actuellement ce sont d'abord les effets sur les autres minéraux (calcium en particulier) (Boyce et al, 1982) puis les effets neurotoxiques sur lesquels l'attention des spécialistes se dirige. Le rôle de l'aluminium dans le développement de la maladie d'Alzheimer est donc suspecté ; De plus, un article original (Nishida, 2003) imputerait à des fortes concentrations en aluminium et manganèse dans le sol et l'eau de certaines régions (Nouvelle Guinée, Iles Papouasie) l'apparition endémique de maladies neurodégénératives. Il se formerait du peroxyde d'hydrogène produisant des lésions sur l'ADN et certaines protéines (stress oxydatif) menant à un peptide cuivre (II) et manganèse(II), simple ou peroxydé capable de transformer la protéine Pr<sup>PC</sup> du prion en son isoforme anormale. Déjà dans les années 90, on formulait l'hypothèse d'un lien entre démence de type parkinsonienne et régions (iles du pacifique de Rota et Guam) à sol riche en aluminium et pauvre en calcium.

**Dans l'environnement**, des travaux témoignent de la toxicité de l'aluminium sur des espèces végétales en particulier les céréales de par la mise en solution de l'aluminium dans des sols acides (articles publiés aux USA, Australie, Russie, Chine non tous repris dans la bibliographie); une seule publication (van Dam, 2008) recherche les effets toxiques de métaux (Cuivre, zinc et aluminium) issus des eaux usées d'anciennes mines d'or dont l'exploitation a été abandonnée. Les organismes testés étaient des algues, hydres, escargots et poissons pour lesquels des concentrations d'inhibition ou des concentrations létales ont été déterminées. La problématique relative à une toxicité sur animaux terrestres n'y était pas abordée. *La nature du sol*

et en particulier son pH est donc importante à noter afin d'estimer l'exposition d'herbivores à cet élément par ingestion concomitante de terre.

**En pratique vétérinaire**, l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium sont utilisés depuis de nombreuses années comme adjuvants de vaccins. Dans les ouvrages de Toxicologie vétérinaire même en remontant dans les années 40, on ne trouve aucune monographie relative à l'aluminium. De plus, aucun article n'est mis en évidence par une recherche ciblée sur la base de données spécifiquement vétérinaire (Winspears) recouvrant la période allant de 1983 à 2008. Un article vétérinaire au titre prometteur sur les éléments en trace toxiques (Ammerman et al 1977) n'envisage que la toxicité des éléments suivants : Pb, As, Cd, Hg, Va, mais indique que le fer, le manganèse et le phosphates peuvent contenir de l'aluminium à titre de contaminant à des teneurs pouvant dépasser les 10 000ppm. Nous avons eu recours à notre fond de documentation personnelle et à la recherche d'articles anciens mentionnés dans les références des articles pertinents.

Les données de **Toxicologie de l'aluminium chez les ruminants** remontent aux années 80.

Jusque là, (Becker 1950) l'aluminium n'apparaissait dans les publications que de par son rôle protecteur dans la fluorose des ruminants. Allen, et al (1980, 1984 et 1986) ont étudié les interactions entre l'aluminium et des minéraux indispensables à l'homéostasie chez les petits et grands ruminants, en particulier le magnésium. Dans l'étude de Allen (1984), il note que l'ingestion d'une ration de 1200 mg/kg d'aluminium ne perturbe ni la consommation alimentaire des bovins, ni leur productivité, les concentrations en phosphore du sang et des tissus.

A partir de 1450 mg/kg d'Al dans la ration (Al Cl<sub>3</sub>) de moutons, se produisent une diminution de la phosphorémie, et des concentrations rénales en phosphore. Cette même concentration d'Al dans la ration a été utilisée par Rosa et al (1982) qui observent une diminution des concentrations rénales en phosphore et magnésium ainsi qu'une diminution de la teneur en magnésium des cendres osseuses. L'auteur recommande de rajouter du phosphore lorsque les rations des agneaux sont riches en aluminium.

Valdivia (1982) ne met pas en évidence une diminution de la calcémie chez des moutons recevant une ration contenant 2000mg/kg d'aluminium pendant 56 jours. Allen et Fontenot (1984) ne notent pas non plus de variation de la calcémie chez des agneaux recevant 20000mg/g d'aluminium (citrate de) pendant dix jours.

L'étude de Allen et al en 1986 a testé les conséquences –chez des vaches laitières de 8 à 10 ans et sur 56 jours d'un apport alimentaire en aluminium soit apporté seul (ration à 200 µg/g) soit avec de l'acide citrique ou du citrate d'aluminium (**1730 µg/g**) ou de sol seul (1870 µg/g) ou lui-même supplémenté en acide citrique (total de l'apport : 1935 µg/g). Le régime enrichi en citrates d'aluminium a engendré une **diminution des concentrations sériques en magnésium** (1.5 vs 2.2mg/100mL) et **phosphore inorganique** (3.8 vs 6.8mg/100mL), une augmentation du calcium sérique et urinaire (281 vs 11 µg/g) et une **diminution de la charge osseuse en magnésium**. Le sol seul (apportant par lui-même du Mg et Fe) et le sol supplémenté avec de l'acide citrique ne modifiaient ni les concentrations sériques en Mg et P ni la concentration urinaire en Ca. Le contenu ruminal passait de 800 µg/g de poids sec pour le régime de base à 2930 µg/g de poids sec pour celui enrichi en citrate d'aluminium. Le sol, s'il augmente aussi la teneur en Al du contenu ruminal (3410 µg/g de poids sec), ne modifie pas les teneurs sériques ou urinaires en minéraux sans

doute du fait d'une complexation de l'aluminium sous forme insoluble. Ainsi l'apport en aluminium des plantes et de l'eau doit être en priorité considéré dans le risque de modification de l'équilibre minéral et des conséquences au niveau osseux.

Chez les chevaux, herbivores non ruminants, des modifications similaires ont été rapportées en matière d'effets sur la phosphorémie et la calcémie lors que la ration passait de 336 ppm d'Al à 4500ppm : diminution de l'absorption du phosphore, augmentation de la calcémie et de l'excrétion urinaire du calcium par diminution de la formation de cristaux d'apatite. Par contre aucun effet délétère sur le métabolisme du magnésium n'a été noté dans cette étude (Scryver et al 1986).

## ii. Toxicocinétique

Les données de toxicocinétique sont complexes : on retient : pour une espèce donnée (rat) des variations énormes de la biodisponibilité suivant les auteurs : de 0.6 à 27% après administration orale! En comparaison les variations de biodisponibilité entre sels et à différents pH (1.7-7.0) varient de façon moins large : entre 0.27 et 2.18%! Une référence, citée dans l'article de Wilhem (1990), indique une biodisponibilité de 2 à 15% chez le Mouton recevant une dose de 1 à 2g par jour avec une absorption décroissante depuis le sulfate puis le citrate et enfin le chlorhydrate d'aluminium.

Dans le sang après absorption active en milieu acide (passage rapide dans les cellules gastriques puis relargage lent dans la circulation générale), l'aluminium se fixe sur les albumines plasmatiques, la transferrine et sur d'autres protéines ou molécules/ions de faible poids moléculaire (y compris les ions citrate, fluorures, phosphate, bicarbonate...).

Une étude de 1986 (Schenkel et al) montre qu'on le retrouve concentré dans le foie, la rate, les os et les reins. Une petite fraction atteint le cerveau. Chez le Rat et chez le Chien, l'excrétion biliaire de l'Al intervient pour environ 0.1% de la dose. Les temps de demi-vie chez les animaux sont mal connus. La cinétique de l'aluminium est de type dose-dépendante. Chez un chien intoxiqué (van Toor et al, 1990) par l'Al (lame de rasoir ingérée), les concentrations sériques en Al sont passées de 250µg/L trois jours après l'intervention chirurgicale, à 85µg/l puis 13µg/L respectivement deux et trois semaines après l'extraction du corps étranger.

Il existe également une élimination par le lait : ce dernier peut renfermer de 0.02 à 0.1 mg/L (rapport d'activité CEE, 1992). Les effets de cette élimination sur les jeunes allaités sont mal connus. Une seule étude (YOKEL, 1984) menée sur des lapines engendrant de faibles concentrations (6µg/g lait vs 1.3µg/g chez les témoins) montre une absence d'effets indésirables sur la portée.

L'article d'Oros (2006) se base sur les valeurs urinaires, sériques et tissulaires en aluminium et en plomb afin de rechercher une possible intervention dans l'ostéomalacie des vaches laitières.

### **b. Données relatives au baryum (PA = 137,36)**

La toxicologie du baryum est pauvre en données.

En expérimentation animale, le chlorure de baryum déclenche sur une patte de grenouille placée dans une solution à 8 à 10 p.mille des mouvements automatiques évoquant ceux du cœur (la nicotine, les sels de potassium agissent de même). Ces contractions sont également visibles sur les cellules pigmentaires de l'écaille de poisson ou les mélanophores de l'écaille de carpe.

Chez l'Homme, le baryum et ses sels sont connus comme extrêmement caustiques et toxiques.

La dose toxique est mal connue car dépendant de la fraction éliminée par les vomissements. On cite le cas d'empoisonnement d'une femme après absorption de 4g de chlorure de baryum et des doses de 10, 20 ou 30g ou plus ont été citées comme mortelles. Le baryum est éliminé par les vomissements (causticité), par les glandes salivaires, l'intestin (sous forme de sulfate) par l'urine en faible proportion.

En pratique vétérinaire le baryum a été utilisé en tant que rodenticide ( $BaCO_3$ ), souvent à l'origine d'intoxications d'animaux domestiques, en tant que médicament chez le Cheval, (**Ba Cl<sub>2</sub>** ; injection intraveineuse de 0.5g à effet purgatif intense). Cependant cet usage a été abandonné du fait du risque (mortel) de toxicité cardiaque. Les repas barytés à base de sulfate de baryum constituent le moyen le plus usité de marquage digestif par substance radio opaque.

En Toxicologie vétérinaire, seules sont décrites des intoxications des volailles par le carbonate de baryum (ingestion d'appâts raticides): à des doses variant entre 0.4 et 0.5 g par sujet (1kg PV). Les symptômes sont dominés par des signes digestifs : défécations fréquentes et aqueuses accompagnées de ténésme. Puis dans un second temps interviennent les symptômes neurologiques : incoordination motrice, tremblements, voire convulsions, faiblesse musculaire.

Dans les autres espèces l'hyper péristaltisme s'exprime par de l'hypersalivation, de la diarrhée et des vomissements, parfois des contractions utérines. En effet l'ion baryum stimule à la fois la musculature striée et lisse.

Le baryum ralentit le cœur et augmente l'amplitude de sa contraction; la mort peut intervenir par un effet sur le cœur de type digitalique (bloc auriculoventriculaire) précédé par des accès de tachycardie extrasinusal.

La rigidité cadavérique est précoce.

A l'autopsie, le tube digestif est enflammé avec lésions œdémateuses, avec présence d'ecchymoses ou de lésions érosives. Parfois le foie est stéatosique et les reins et vessies en état d'inflammation.

En général hyperhémie des organes parenchymateux.

A titre thérapeutique, il est conseillé lors d'intoxication d'administrer des sulfates (de sodium ou de magnésium) qui précipitent le baryum sous forme de sulfate insoluble et de s'opposer aux symptômes (atropine par exemple)...

L'espèce bovine ne pouvant éliminer les toxiques par vomissement, toute la dose peut être absorbée et atteindre ses cibles toxicologiques (muscles lisses et striés) et se retrouver dans le foie, les reins, les poumons, et le tissu osseux.



## II- DONNEES D' EXPOSITION : EXPLOITATION DES DONNEES FOURNIES PAR AREVA

- **Données relatives à l'effluent**

Nous avons retenu que l'eau rejetée après traitement (22AUG2) à la sortie du bassin de rejet présente un pH variant entre 5.1 et 7.2 et que sa teneur maximale en **Aluminium est de 1.60mg/L, en Baryum de 0.29mg/L** (en fer de 0.42mg/L, en Mn de 0.48mg/L) sur la base des valeurs de 2007 et 2008 relevées pendant la période de pâture : relevé mensuel pour le baryum, trimestriel pour l'aluminium. Les teneurs relevées de Novembre 2006 à Juillet 2007 (point B4) étant sensiblement inférieures ou au plus égales à celles-ci nous avons basé notre raisonnement sur les valeurs récentes.

- **Doses ingérées**

La consommation quotidienne en eau de boisson étant en moyenne d'environ 60 litres on déduit que les bovins ingèrent environ **18 mg de baryum et 100 mg d'aluminium** chaque jour pendant environ 6 mois par an.

## III- CARACTERISATION DU RISQUE

- **Pour les animaux exposés**

L'**aluminium** sous forme de chlorure est soluble et donc biodisponible. Il se fixe dans le tissus mous (rate, foie) et les tissus durs (tissu osseux) et peut perturber les métabolismes d'autres ions (fer, magnésium, phosphore, calcium etc...) et induire des maladies de déséquilibre minéral chez les bovins (hypomagnésémie et diminution de la biodisponibilité osseuses du magnésium en particulier).

Analyser le risque pour des bovins d'être exposés à une ration riche en aluminium revient à analyser le risque pour la santé de ces animaux mais aussi prévoir le risque en terme de santé publique c'est-à-dire de protection de la santé du consommateur, voire de l'environnement, l'aluminium étant essentiellement excrété par voie urinaire et pouvant donc contaminer les pâtures et interférer avec la flore et la faune locales. Nous envisagerons les deux premiers risques.

\*Si l'on se base sur l'ensemble des données de la littérature ayant pour objet de décrire la toxicité chez les animaux de laboratoire afin de protéger le consommateur humain et si l'on ose certaines hypothèses:

- Une eau potable pour l'Homme a une teneur de l'ordre de 0.2mg/L
- La DHT pour l'Homme est de 1mg/kg pc pour tenir compte des effets neurotoxiques et toxiques sur le développement ; anciennement (avant 2006) : 7 mg/kg pc étaient retenus.
- La consommation quotidienne estimée (1995, Pennington et Schoen cités dans Journal of toxicology and environmental health), comprend 8 mg par les aliments + 0.16 mg par l'eau soit 5 fois plus par les aliments que par l'eau

On pourrait postuler que les bovins sont 10 fois moins sensibles que l'Homme adulte de par l'existence d'un réservoir ruminal de grand volume (jusqu'à 200L), de pH élevé par rapport à celui des Monogastriques (entre 5 et 6 unités de pH) et qu'ils ne sont exposés à une concentration élevée dans l'eau de boisson que pendant 6 mois

environ sur douze ; ainsi, sur la base de 500 kg PV des bovins concernés, de la DHT ancienne de 7mg/kg pc pour l'Homme, 1400 mg (veaux d'environ 200 kg de PV) à 4200 mg (bovins adultes d'environ 600 kg de PV) correspondraient à la quantité hebdomadaire tolérée dans cette espèce. Elle pourrait se répartir entre les aliments et l'eau, sur la base que le sol ne serait qu'un pourvoyeur d'aluminium sous forme insoluble (silicates)(à vérifier) et que les végétaux constituant la pâture et la ration distribuée à l'étable aient des teneurs contrôlées. Un calcul de l'apport alimentaire total via la détermination de la concentration en aluminium dans les sources alimentaires des bovins concernés et l'estimation par les éleveurs de quantités consommées pourrait permettre de vérifier que l'apport aliments + eau (60 X 1.60 soit 96 mg d'Al) ne dépassent pas cette valeur hebdomadaire. Notons cependant que la teneur en aluminium de l'eau de rejet est donc environ 8 fois supérieure à celle d'une eau potable.

\*Si l'on se base sur l'étude de Allen et al, 1986 qui ont testé les effets sur les équilibres minéraux chez la vache laitière, par administration répétée sur 56 jours, il apparaît que ces équilibres ne sont pas modifiés par une ration basse apportant l'équivalent de 200µg/g de poids sec :

Un bovin ingérant environ 15 kg de matières sèches, **la quantité journalière possiblement tolérée serait de 3000mg d'Al**, soit 21 000 mg d'Al par semaine. Cette valeur étant surestimée puisque les travaux d'Allen ne portent que sur une durée inférieure deux mois.

Schenken et al (1986) affirment que des effets délétères sur les performances chez les bovins ne se manifestent qu' à partir de 1000mg/kg de ration, sans plus de précision. Il s'appuie sur une étude de Valdivia en 1978 qui mentionne l'absence de variation de la concentration sérique en aluminium lors d'addition dans la ration de bovins à l'engrais de 300, 600, et 1200mg Al/kg de ration(chlorure)soit au plus faible **4500mg** , au plus élevé de **18000mg d'ingéré quotidien en Al** sur la base du poids sec de la ration . Cette valeur et notre approximation de quantité journalière tolérée sont relativement compatibles.

Cette valeur apparaît élevée au regard (facteur minimal de 7) de notre hypothèse précédente basée sur une « sensibilité » dix fois moindre des bovins par rapport à l'Homme.

\*Si l'on se base sur les valeurs données par Robinson et al (1984), une teneur de 100 à 1200 µg/g de matière sèche n'a pas de répercussion néfaste sur des bovins à viande et correspond à des teneurs retrouvées en saisons de pâture (les teneurs les plus élevées si le temps devient sec et froid) .Des teneurs supérieures à 2000µg/g sont rencontrées sur des terrains où les animaux souffrent de tétanie d'herbage (hypomagnésémie) en même temps que les concentrations ruminales sont élevées : de 1000 à 8000mg Al /kg). Pour Kappel et al, (1982), les concentrations ruminales en Al des animaux souffrant de cette maladie sont en général supérieures à 2000mg/kg de matière sèche).

**Au bilan**, il est extrêmement difficile de conclure à l'absence de risque pour les bovins par ces données bibliographiques, compte tenu de l'absence de référentiel d'allométrie permettant de passer des animaux de laboratoire à des ruminants, et à l'inverse de l'Homme à des bovins ! Rappelons que des effets toxiques apparaissent à des doses de 100mg/kg chez des rats exposés pendant 35 jours et pour des ovins entre 1 à 2g /J (environ 40mg/kg).

**Pour le baryum** seule est disponible la dose de 0.5g par kg de poids vif comme possiblement mortelle pour des volailles (Monogastriques) ou 0.5g pour 500 kg de PV pour un cheval !! Aussi seules des mesures de surveillance du troupeau, comme exposé dans la suite de notre étude, peuvent contribuer à évaluer et maîtriser un éventuel risque chez des bovins exposés (18mg par jour et par animal soit 0.03mg/kg PV pour des adultes de 600 kg PV et environ le triple pour les veaux de 200kg PV)

- pour le consommateur de denrées

Afin de protéger le consommateur humain de denrées (viande, abats) provenant des animaux exposés, un contrôle vétérinaire à l'abattoir (avec consignes des carcasses en attente de résultats) devrait permettre d'en mesurer les concentrations résiduelles en aluminium (et baryum). La somme des apports véhiculés en ces minéraux par ces vecteurs alimentaires serait calculée sur la base des données de consommation quotidienne préconisées par l'OMS (300g de viande, 0.5kg de rein, etc...). Le total permettrait de comparer la quantité ingérée de façon hebdomadaire avec la DHT pour l'aluminium.

Pour le baryum il serait avisé de comparer les concentrations résiduelles en baryum des tissus provenant des bovins exposés avec les teneurs habituellement retrouvées sur des bovins non exposés (abattoirs d'autres régions à modalités d'élevage comparables).

La revue effectuée par Pennington (1987) est particulièrement intéressante : elle recense les niveaux de concentration en aluminium de multiples aliments. On peut retenir pour :

- la viande : environ 4.5mg/kg pour la viande de bovins, 2mg/kg pour la viande de veau
- le rein : 11mg/kg
- le foie : 22mg/kg
- (le lait) : 0.5 à 2mg/kg

Ces valeurs contrastent avec celles retrouvées sur des cadavres humains (Alfrey et al, 1980):

- 1.2 , et 4.1mg/kg poids sec respectivement pour le muscle et le foie.

#### **IV- MESURES CONSERVATOIRES**

**Aussi, préconisons-nous au titre des mesures à prendre de nature conservatoire, compte tenu du manque de données dans l'espèce bovine :**

- **Un suivi des animaux exposés :**

OPTION n°1 / OPTION NUTRITIONNELLE

1- Bilan alimentaire « Al » sur la base de nos hypothèses de relation dose-effets

- Par la mesure des taux d'aluminium dans les végétaux de la pâture et dans les aliments donnés en complément au pâturage puis à l'étable afin d'estimer l'apport réel par le biais des aliments solides,
- De calculer l'apport total « aliments + eau de boisson » sur la base de valeurs de consommation de nourriture et d'eau validées par les éleveurs concernés,
- De vérifier que l'apport quotidien ne dépasse pas la quantité ingérée par d'autres troupeaux pour l'aluminium et que le gain moyen quotidien des animaux est correct. .

2-Veiller à l'équilibre alimentaire et à la prévention de carence ou des effets de « stress oxydatif »

- Par la connaissance des apports en fluorures, fer, sodium, bicarbonates, **magnésium**, présents dans la ration en veillant à ce que ceux-ci se situent dans les normes de l'alimentation des bovins (éviter les carences voire les supplémenter en magnésium, et phosphore en particulier pour le jeunes ; risque pour les veaux à régime pauvre en fer méconnu),
- Par un apport en continu de substances à propriétés antioxydantes dans la ration comme la vitamine C.
- Théoriquement : par un apport d'acide silicique qui décroît la biodisponibilité de l'Al dans l'intestin de mammifères, même en présence de citrate, par formation d'hydroxyaluminosilicates au pH légèrement alcalin de l'intestin (OWEN, 1994)

OPTION n°2 /OPTION de BIOMONITORING et de SUIVI VETERINAIRE

- Par la mesure de la **teneur plasmatique /sérique en aluminium et en baryum (seule possibilité d'évaluation du risque pour ce dernier élément) d'un échantillon représentatif des animaux exposés ou d'échantillons individuels** ; la comparaison avec la concentration plasmatique d'animaux non exposés de même race, âge etc... et à ration similaire hormis les sources d'abreuvement sera nécessaire afin de juger de différences significatives en matière de concentrations circulantes.
- Par un suivi temporel : prélèvements effectués pendant et en dehors de la saison de pâture afin d'évaluer si l'apport par l'abreuvement modifie de façon significative la concentration sanguine en aluminium et en baryum et donc la fraction biodisponible pour les tissus cibles.
- Par la mise en œuvre via un contact entre le vétérinaire traitant et les services vétérinaires, d'analyses sur des prélèvements effectués à l'abattoir sur les productions consommables : viande et abats (foie, reins) par un laboratoire compétent (ou en cas de décès accidentel d'animaux du troupeau ou sur d'éventuels avortons). Ce, afin ,

- d'une part de comparer sur la base d'organes et tissus animaux les teneurs en aluminium et baryum par rapport à des animaux non exposés et éventuellement conclure à une sur exposition ou à une exposition compatible avec la contamination « naturelle » de l'environnement,
  - D'autre part, d'évaluer l'exposition du consommateur (calcul de la dose d'Al ingérée via ces denrées) et d'avertir les services vétérinaires en cas de dépassement de la dose hebdomadaire admissible. Le rôle de l'Al dans la modification de structure de la protéine à l'origine du prion chez l'Homme n'est pas à négliger.
- Par le suivi de pathologies de carence (tétanie d'herbage et hypo magnésiémie induite) dans l'élevage considéré au regard de l'incidence de telles maladies dans des élevages non exposés mais à conduite de troupeau similaire (avec éventuellement dosage de l'aluminium ruminal et de la magnésiémie comme effectué par Kappel et al, 1983, la phosphorémie, la calcémie ne semblant pas être modifiée contrairement à ce qui semble se produire chez l'Homme d'après Allain, 1988).
  - Par la surveillance et la consignation dans le carnet sanitaire du registre d'élevage des bovins - en collaboration avec les vétérinaires traitants - de tout épisode diarrhéique et de tout avortement, le baryum ayant une activité d'hyperpéristaltisme et /ou de toute manifestation neurologique afin de juger de leur incidence en regard des observations effectuées dans des troupeaux du voisinage non exposés.

Bien que l'étude de Schenkel et al sur l'aluminium soit ancienne, elle a l'énorme intérêt de donner un ordre de valeur des concentrations sériques retrouvées chez les bovins : Chez des bovins à l'engrais comme chez des vaches laitières, les concentrations moyennes se situaient entre 3ng Al /mL et 9 ng Al /mL avec des valeurs extrêmes de 3 à 18 ng Al /mL chez les bovins à viande. Les concentrations dans les os (diaphyse du canon) varient entre 325 et 1029 µg Al /kg poids frais ; les concentrations hépatiques sont faibles : ente 100 et 300 µg Al /kg de poids frais alors que d'autres auteurs trouvent des concentrations dix fois supérieures.

L'étude de OROS et al(2005) confirme ce même ordre de valeur. Ces valeurs biologiques pourront donc servir de références ou du moins compléter des données plus récentes obtenues auprès de bovins non exposés et entretenus dans des conditions d'élevage similaires à ceux vivant dans l'aire étudiée. Les dosages sanguins devront être réitérés sur la durée de l'engraissement des bovins afin de vérifier en continu qu'ils ne dépassent pas les valeurs « physiologiques ». Ce serait un des moyens de gestion du risque encouru par les animaux exposés par l'eau de boisson qui pourrait être effectué à moindre coût.

Remarquons qu'au titre de la protection de la santé du consommateur, qu'une analyse des taux d'aluminium et de baryum retrouvés dans les poissons pêchés à proximité du Ritord pourrait prévenir tout apport alimentaire supplémentaire.

Notons que ces options ne sont pas exclusives l'une de l'autre et que dans tous les cas la croissance des jeunes animaux doit être contrôlée. Aussi, une fois la teneur de la ration en aluminium déterminée, il faudra envisager si l'apport via l'eau de boisson est peu important en regard de celle apportée par la nourriture. Une valeur d'apport pour cette dernière de l'ordre de 1g par jour serait en faveur de cette hypothèse (1g vs 160mg). La comparaison avec l'apport nutritionnel d'autres troupeaux sera néanmoins nécessaire ainsi que le dosage de l'aluminium dans les denrées destinées à la consommation humaine. Des prélèvements réitérés de sang suivis de dosages d'aluminium et baryum toujours sur un mode comparé permettra de rassurer les éleveurs et les services vétérinaires. Les effets indésirables du baryum étant méconnus, tout avortement ou des manifestations répétées d'épisodes diarrhéiques devra donner lieu à mesure de la concentration plasmatique en baryum et comparaison avec celles d'animaux témoins si, comme vu dans les dossiers du laboratoire départemental, une recherche de germes infectieux aboutit à une analyse négative.

**Enfin, une étude coût/bénéfice** pourrait aussi être menée afin de comparer les coûts liés aux analyses biologiques préconisées à celui de la dilution des rejets à des niveaux similaires à ceux retrouvés dans une eau potable pour les humains.

Fait à Paris le 30 Novembre 2008

Dr B.Enriquez

## **BIBLIOGRAPHIE**

### **1.références relatives aux effets neurologiques de l'aluminium**

Yokel Robert A.

Toxicity of aluminium exposure during lactation to the maternal and suckling Rabbit  
TAP, 1984, 75, 35-43

Yokel Robert A.

Aluminium Produces Age Related Behavioral Toxicity in the Rabbit  
Neurotoxicology and Teratology, 1988, Vol. 11. pp. 237-242.

Van Toor et al,

Aluminium intoxication in a dog  
The Vet.Quarterly, 1990, 12, 4, 238-240.

Bilkei-Gorzo A.,

Neurotoxic effect of enteral aluminium  
Ed Chem. Toxic., 1993, Vol.31, No.5. pp. 357-361.

Abd El Rahaman Sahar S.

Neuropathology of aluminium toxicity in rats (glutamate and GABA impairment)  
Pharmacological Research, 2003, 47, 3, 189-194.

Savory,-J; Herman,-M-M; Ghribi,-O

Mechanisms of aluminium-induced neurodegeneration in animals: implications for  
Alzheimer's disease.  
JAD, Journal-of-Alzheimer'-s-Disease. 2006; 10 (2/3) : 135-144

Fyaid,-A-A

Aluminium toxicity and oxidative damage reduction by melatonin in rats.  
Journal-of-Applied-Sciences-Research.2007; (October); 1210-1217

Satah E, Yassuda I, Yamada T et al

Involvement of NO generation in aluminum-induced cell death.  
Bio Pharm Bull. 2007 Aug 30 (8): 1390-4

Walton J.R

An aluminium-based rat model for Alzheimer's disease exhibits oxidative damage,  
inhibition of PP2A activity, hyperphosphorylated tau, and granulovacuolar  
degeneration.  
J Inorg Biochem. 2007 Sep; 101 (9): 1275-84. Epub 2007 Jun 12.

Azzaoui, - F-Z; Ahami,-A-O-T ; Khadmaoui,-A

Impact of aluminium sub-chronic toxicity on body weight and recognition memory  
of wistar rat.  
Pakistan-Journal - of- Biological-Sciences, 2008;11 (14): 1830-1834

Gomez M, et al,

Aluminium exposure through the diet : Metal levels in A beta PP transgenic mice, a model for Alzheimer disease,  
Toxicology 2008, 249, 214-219

Rodella LF, Ricci F, Borsani, et al  
Aluminium exposure induces Alzheimer's disease-like histopathological alterations in mouse brain.  
Histol Histopathol. 2008, Apr; 23 (4) : 433-9.

---

## **2.références relatives aux effets de l'aluminium sur la fonction de reproduction**

Dlugaszek M, Fiejka MA, Graczyk A, et al  
Effects of various aluminium compounds given orally to mice on Al tissue distribution and tissue concentrations of essential elements.  
Pharmacol Toxicol, 2000 Mar; 86 (3): 135-9

Youssef MI, Kamel KI, El Guendi MI, et al  
An in vitro study on reproductive toxicity of aluminium chloride on rabbit sperm : the protective role of some antioxidants.  
Toxicology, 2007 Oct 8 ;239 (3): 213 -23.

Mohamed, -A; Mayyas,-I; Elbetieha, et al  
Toxicity evaluation of aluminium chloride on adult female mice  
Journal - of -Animal-and Veterinary-Advances, 2008. 7(5) : 552-556

## **3.références en matière d'exposition et de risque pour l'espèce humaine**

Alfrey, A.C., A. Hegg B.S, and Craswell P.,  
Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure  
Amer. J. Clin. Nutr., 1980, 33:1509-1516

Boyce B.F et al,  
Hypercalcaemic osteomalacia due to aluminium toxicity,  
THE LANCET, 1982, NOVEMBRE 6, 1009-1013.

---

Pennington JEAN A. T.  
Aluminium content of foods and diets  
Food Additives and Contaminants, 1987, vol. 5 NO. 2, 161-232

Van der Venne Th., Aresini G.,  
Scientific Advisory Committee to examine the Toxicity and ecotoxicity of chemical compounds  
Activity report 1989-91

Nishida,Y.,  
Elucidation of endemic neurodegenerative diseases - a commentary  
Zeitschrift-fur - Naturforschung-Section-C,-Biosciences. 2003; 58 (9/10): 752-758.



KACEW Sam,  
Journal of Toxicology and Environmental health,  
Part B-Critical reviews,  
2007, vol 10, supplement 1 : Human health risk assessment for aluminium, aluminium  
oxide and aluminium hydroxide.

#### 4..Références environnementales (seule la dernière a été exploitée ici)

Panda,-S-K; Matsumoto,-H  
Molecular physiology of aluminium toxicity and tolerance in plants  
Botanical – Review, 2007, 73'4):326-347

Rick van Dam, Alicia Hogan, Andrew Harford, Scott Markich  
Toxicity and metal speciation characterisation of waste water from an abandoned  
gold mine in tropical northern Australia  
Chemosphere 73 (2008) 305 - 313

#### 5.Références vétérinaires

Becker, D.E., J.M. Griffith, C.S Hobbs and W.H. MacIntire.  
The alleviation of fluorine toxicosis by means of certain aluminium compounds.  
J. Anim. Sci., 1950, 9: 647 (Abstr.)

C.B. Ammerman, S.M. Miller, K.R. Fick and S.L. Hansard, II  
Contaminating Elements in Mineral Supplements and their Potential Toxicity : a  
Review  
J. Anim Sci 1977. 44 : 485-508.

Bailey C.B.,  
Influence of aluminium hydroxyde on the solubility of silici acid in rumen fluid and the  
absorption of silici acid from the digestive tract,  
Can.J.Anim.Sci., 1977, 57: 239-244.

Allen, V.G. D. L. Robinson and F. G. Hembry. Aluminium in the etiology of grass  
tetany.  
J. Anim. Sci.,1980, 51 (suppl.): 44.

Rosa, I. V. P. R. Henry and C.B Ammerman.  
Interrelationship of dietary phosphorus, aluminium and iron on performance and  
tissue mineral composition in lambs.  
J. Anim. Sci.1982, 5: 1231.

L. C Kappel, P h D, Helen Youngberg, et al  
Effects of dietary aluminum on magnesium status of cows  
Am J vet Res, 1983, Vol 44, No. 5, 770-773.

Allen,VG.,  
Influence of dietary aluminium on nutrient utilization in ruminants.  
Journal of Animal Science, 1984, Vol. 59, No. 3, 835-844

Allen, V.G. and Fontenot J.P.,  
Influence of aluminium as sulfate, chloride and citrate on magnesium and calcium metabolism in sheep.  
J. Anim. Sci. 1984, 59:798-804

Robinson D.L., Hemkes O.J. and Kemp A.,  
Relation among forage aluminium levels, soil contamination on forages, and availability of elements to dairy cows  
Netherlands Journal of Agricultural Science 32 (1984) 73-80

L. C Kappel, P h D, Helen Youngberg, et al  
Effects of dietary aluminum on magnesium status of cows  
Am J vet Res, 1983, Vol 44, No. 5, 770-773.

Allen, V.G., Horn F.P, and Fontenot J.P.,  
Influence of ingestion of aluminium, citric acid and soil on mineral metabolism of lactating beef cows.  
J. Anim. Sci.1986. 62 :1396-1403

Allen, V.G. and Fontenot J.P.,  
Influence of aluminium as sulfate, chloride and citrate on magnesium and calcium metabolism in sheep.  
J. Anim. Sci. 1984, 59:798-804

---

NON disponibles au 30/11/08

Valdivia, R., Ammerman C. B., Wilcox C.J. and Henry P.R.,  
Effect of dietary aluminium on animal performance and tissue mineral levels in growing steers.  
J. Anim. Sci. , 1978, 47: 1351.

Valdivia, R., Ammerman C. B, Henry P.R., Feaster J.P and Wilcox C.J.,  
Effect of dietary aluminium and phosphorus on performance, phosphorus utilization and tissue mineral composition in sheep.  
J. Anim. Sci., 1982, 55: 402.

Hansard H. 1977.  
Contaminating elements in mineral supplements and their potential toxicity.  
A review. J. Anim. Sci. 44: 485.

Hutchinson, G.E. 1945  
Aluminum in soils, plants and animals  
Soil. Sci. 60: 2

Thompson, A., S.L. Hansard and M. C. Bell. 1959.  
The influence of aluminium and zinc upon the absorption and retention of calcium and phosphorus in lambs.  
J. Anim. Sci.18: 187.

---

6.Références de toxicocinétique

Schenkel H., Behrens P., Kluber J.,  
Aluminium in blood and different tissues of cattle,  
Prod. Spurenelem. Symp, Jena, 1986, 802 - 807

Allain P, Leblodel G, Mauras Y  
Effect of aluminium and deferoxamine on biliary iron elimination in the rat,  
Proceedings of the society for experimental biology and Medicin, 1988, 188, 471-473.

Wilhelm M, Jäger D.E, Ohnesorge F.K  
Aluminium toxicokinetics,  
Pharmacology and toxicology, 1990, 66, 4-9

Owen L. M. W, Crewst H.M et al  
Aluminium uptake from some foods by guinea pigs and the characterization of  
aluminium in vivo intestinal digesta by SEC-ICp-m  
Fd Chem. Toxic, 1994, Vol.32. No. 8 PP. 697-705

Oros, -A; Marcus,-I, Farcal et al  
Researches concerning the serum, urinary and tissue levels of lead and aluminium on  
cows with osteomalacia,  
Buletinul SAMV-CN-Universitatii-de-Stiinte-Agricole-si-Medicina-Veterinara-Cluj-  
Napoca,-Seria  
Medicina-Veterinara. 2005; 62:233-23

---

## 6.Ouvrages généraux de Toxicologie vétérinaire et humaine

VETERINARY TOXICOLOGY  
R.J. GARNER  
BAILLIERE TINDALL AND COX  
SECOND EDITION,1961, p58-59

Veterinary Toxicology  
E.G.C.Clarke and Myra L. Clarke.  
Baillière Tindall  
1972, p 43-44

VETERINARY TOXICOLOGY  
R.D. Radeleff  
Lea et Febiger  
1964, p 143

VETERINARY TOXICOLOGY  
Clarke, Harvey and Humphreys  
2nd Edition, 1975, p35

TOXICOLOGIE Clinique et analytique  
J.P. FREJAVILLE R. BOURDON  
FLAMMARION  
1970, p64

Actualités scientifiques et industrielles ; 294-979  
LECON DE TOXICOLOGIE  
RENE FABRE  
XI-TOXIQUES MINERAUX  
PARIS  
HERMANN ET Cie, Editeurs, 1945