

ÉVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DE L'ALUMINIUM DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES

OCTOBRE 2011



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Mots clés : aluminium, cancer, antitranspirant, produits cosmétiques, commission de cosmétologie, recommandations.

Résumé

En décembre 2000, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi les agences de sécurité sanitaire afin d'évaluer les risques de l'aluminium pour la population, en particulier ceux relatifs à la maladie d'Alzheimer. Au cours de la même période, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a mené une réflexion sur l'aluminium et les produits de santé. Les conclusions de ces travaux, ont été publiées conjointement en 2003 dans le rapport « Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium » (AFSSAPS/AFSSA/INVS 2003). Ce rapport soulignait le manque de données pertinentes quant à l'absorption cutanée de l'aluminium contenu dans les produits cosmétiques, initiant au sein de l'Afssaps une auto-saisine ayant pour objectif l'évaluation du risque par cette voie d'exposition.

En 2004, suite à la publication de Darbre *et al.* (2003), l'Afssaps a été interrogée par la DGS sur le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux produits antitranspirants à base d'aluminium.

Ainsi, la présente évaluation du risque tient compte d'une part de la récente étude d'absorption cutanée fournie par les industriels du secteur cosmétique, donnée manquante dans le rapport de 2003 suscité, et d'autre part d'une synthèse des données toxicologiques, en partie basée sur le récent avis émis par l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA, 2008b).

Plus de vingt-cinq composés de l'aluminium figurent parmi les substances susceptibles d'être utilisés dans les produits cosmétiques. Le chlorohydrate d'aluminium est l'un des plus utilisés, en particulier en tant qu'antitranspirant.

L'absorption de l'aluminium par voie orale est limitée et dépendante de très nombreux facteurs (type de composé, solubilité, co-administration avec de l'eau ou dans l'alimentation, etc.). Elle est estimée à 0,1 % lorsque l'aluminium est présent dans l'aliment. Largement distribué à travers l'organisme, l'aluminium peut atteindre le cerveau et franchir la barrière placentaire. Sa demi-vie d'élimination très variable selon les études, peut atteindre plusieurs années lorsqu'il est administré de façon chronique. Son élimination est principalement rénale.

Le devenir de l'aluminium après exposition par voie cutanée est très mal connu. Les études publiées sont de qualité insuffisante et ne répondent pas aux exigences actuelles. L'étude récente menée *in vitro* sur peau humaine a permis d'estimer cette absorption dans les conditions de l'étude. L'estimation des quantités d'aluminium absorbées via une exposition quotidienne à un antitranspirant contenant 20 % de chlorohydrate d'aluminium (soit 2,5 % en aluminium) a été réalisée en fonction de deux scénarios.

Le premier scénario correspond à l'exposition de peau normale, et conduit à un taux d'absorption cutanée de 0,5 %, le deuxième scénario correspond à l'exposition de peau lésée, et donne lieu à un taux d'absorption de 18 %. Elle est ainsi de 1,04 µg Al/kg pc./j. dans le premier scénario et de 37,5 µg Al/kg pc./j. dans le deuxième scénario. Dans le cas d'une peau normale, la marge de sécurité est de 20. Dans le cas d'une peau lésée, la marge de sécurité est inférieure à 1.

Le potentiel irritant de l'aluminium est insuffisamment étudié chez l'animal. Cependant, des cas d'irritations cutanées liés à des produits cosmétiques contenant des composés chlorés de l'aluminium ont été rapportés chez l'Homme. Des données complémentaires seraient nécessaires pour confirmer les risques d'irritation liés à ces produits. Les cas de sensibilisation sont également rares.

Après administration d'aluminium à dose répétée, des effets neurotoxiques ainsi que des effets sur les testicules, l'embryon et le développement du système nerveux sont observés chez l'animal. La NOAEL de 22 mg/kg pc./j. obtenue dans une étude chez le chien peut être retenue, sur la base d'une diminution du poids corporel et de modifications histopathologiques du rein et du foie.

Les effets chez l'Homme (neurotoxicité, atteinte osseuse, anémie) sont connus chez les insuffisants rénaux exposés de façon chronique à l'aluminium, ainsi que chez les prématurés alimentés par voie parentérale. La dose systémique de 5 µg Al/kg pc./j. est considérée sans risque par la FDA (Food and Drug Administration) pour l'utilisation de solutés par voie parentérale pour deux populations dont la fonction rénale est diminuée : les enfants prématurés et les insuffisants rénaux.

L'EFSA (European food safety agency) a considéré que les résultats de génotoxicité obtenus dans les essais avec l'aluminium ne sont probablement pas pertinents pour l'Homme exposé par la voie alimentaire. Les études chez l'animal ne mettent pas en évidence de potentiel cancérigène.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'établir un lien concluant entre l'exposition cutanée à l'aluminium et l'apparition d'un cancer.

Cette évaluation du risque montre que l'exposition à des produits antitranspirants avec des concentrations de 20 % de chlorohydrate d'aluminium ne permet pas d'assurer la sécurité sanitaire des consommateurs dans les conditions normale d'utilisation.

De plus, cette évaluation du risque ne prend pas en compte non plus l'exposition totale aux divers produits cosmétiques susceptibles de contenir de l'aluminium, les conclusions adoptées sont donc susceptibles d'évoluer par la suite en fonction d'une évaluation prenant en compte les différentes catégories de produits et leurs usages. Des données spécifiques aux autres conditions d'exposition (quantités, absorption cutanée, toxicité) pourraient permettre d'affiner l'évaluation du risque liée à l'utilisation d'aluminium dans d'autres produits cosmétiques.

En conclusion, afin de limiter le risque lié à l'exposition à l'aluminium, l'Afssaps **recommande** de :

- **restreindre** la concentration d'aluminium dans les produits antitranspirants ou déodorants à **0,6 %**. Cette valeur est volontairement exprimée en aluminium, afin qu'elle puisse s'appliquer aux différentes formes utilisées dans les produits cosmétiques ;
- **ne pas utiliser** les produits cosmétiques contenant de l'aluminium **sur peau lésée**. En effet, étant donné la forte absorption rapportée dans ces conditions, il serait nécessaire d'informer le consommateur que les produits antitranspirants ou déodorants ne doivent pas être utilisés après le rasage ou en cas de lésion de la peau de type microcoupures. L'Afssaps préconise que cette information figure sur les conditionnements.

Saisine 2004BCT001

Contact Afssaps : Madame Nessryne SATER (mail : nessryne.sater@afssaps.sante.fr)

Sommaire

Abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	8
I. Contexte et objectifs	9
2. Cadre réglementaire	10
2.1. Eau et alimentation	10
2.2. Médicaments	10
2.3. Produits cosmétiques	10
3. Méthodologie retenue pour l'évaluation du risque	12
3.1. Sources des données de toxicologie	12
3.2. Absorption cutanée	12
3.3. Exposition	12
4. Danger et exposition	13
4.1. Caractérisation du danger	13
4.1.1. Composés de l'aluminium	13
4.1.2. Toxicocinétique	14
4.1.2.1. Absorption par voie orale	14
4.1.2.2. Distribution	14
4.1.2.3. Élimination	15
4.1.2.4. Absorption par voie cutanée	15
■ Études publiées dans la littérature scientifique	15
■ Études non publiées fournies par l'industrie	16
4.1.3. Toxicité de l'aluminium	20
4.1.3.1. Tolérance locale	20
■ Chez l'animal	20
■ Chez l'Homme	21
■ Conclusion sur la tolérance locale	22

4.1.3.2. Toxicité aiguë	22
4.1.3.3. Toxicité à doses répétées	22
■ Chez l'animal	22
■ Chez l'Homme : effets osseux et neurologiques	23
■ Chez l'adulte insuffisant rénal	24
■ Chez l'adulte à fonction rénale normale	25
■ Chez l'enfant prématuré	25
4.1.3.4. Génotoxicité	26
4.1.3.5. Cancérogenèse	26
■ Données expérimentales	26
■ Données épidémiologiques	27
■ Relation avec le cancer du sein	27
4.1.3.6. Conclusion relative à la caractérisation du danger de l'aluminium	29
4.1.3.7. Conclusion sur le choix de la valeur toxicologique de référence (VTR)	29
■ VTR relative aux effets osseux et neurotoxiques	29
■ VTR relative aux autres risques systémiques	30
4.2. Exposition	30
4.2.1. Historique	30
4.2.2. Exposition par voie cutanée	31
4.2.2.1. Estimation des doses d'exposition externe	31
4.2.2.2. Calcul de la dose d'exposition systémique (SED) relative à l'utilisation d'antitranspirant	33
4.2.2.3. Estimation de l'exposition par l'eau et l'aliment	34
5. Evaluation du risque	35
5.1. Tolérance locale	35
5.2. Risques liés aux effets systémiques	35
5.2.1. Cancérogenèse	35
5.2.2. Autres effets systémiques	35
■ Effets osseux et neurotoxicité	35
■ Autres effets toxiques chez l'animal	36
6. Conclusion et recommandations	38
7. Bibliographie	40

Abréviations

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Afsset : Agence de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Al : Aluminium

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire : alimentation, environnement, travail

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire

CIRC : Centre international de recherches sur le cancer

CosIng : Base de données européenne relative aux ingrédients et substances cosmétiques

COSMED : Cosmétiques Méditerranée, l'association de la filière cosmétique

CSSC : Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs

DGS : Direction générale de la santé

DHT : Dose hebdomadaire tolérable

DHTP : Dose hebdomadaire tolérable provisoire

DJT : Dose journalière tolérable

EFSA : Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments

FDA : Food and drug administration

FEBEA : Fédération des entreprises de la beauté

FIP : Fédération des industries de la parfumerie

HCl : Chlorure d'hydrogène

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IU : Intraveineuse

Jecfa : Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires

MoS : Marge de sécurité

NOAEL : No observed adverse effect level : Dose sans effet adverse observé

OCDE : Organisation de coopération et de développement économique

PIE : Perte insensible en eau

PN : Peau normale

SED : Systemic exposure dose

UTR : Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Nom INCI des composés de l'aluminium pouvant être utilisés dans les produits cosmétiques, d'après CosIng</i>	<i>11</i>
<i>Tableau 2 : Élimination et dose absorbable de l'aluminium chez 2 volontaires après application cutanée de chlorohydrate d'aluminium, d'après Flarend et al. (2001)</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 3 : Formulations cosmétiques testées et quantités appliquées dans l'étude du Laboratoire PMIC (2007)</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 4 : Résultats des formulations émulsion « roll-on » sur peau normale</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 5 : Résultats des formulations « stick » sur peau « strippée »</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 6 : Études retenues pour établir la NOAEL chez l'animal, d'après EFSA (2008b)</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 7 : Concentration d'utilisation des sels d'aluminium dans les différentes catégories de produits cosmétiques, d'après les représentants des Industries du secteur cosmétique, donnés, 2007</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 8 : Exposition systémique à l'aluminium par un antitranspirant</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 9 : Marges de sécurité (MoS)</i>	<i>36</i>

Liste des figures

<i>Figure 1 : Mesure de l'aluminium dans le fluide récepteur au cours de l'exposition de peau humaine</i>	<i>18</i>
---	-----------

I. Contexte et objectifs

En décembre 2000, la DGS a saisi l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa, qui a depuis fusionné avec l'Agence de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) pour former l'Anses, l'Agence de sécurité sanitaire) et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) afin d'évaluer les risques sanitaires de l'aluminium pour la population, en particulier ceux relatifs à la maladie d'Alzheimer. Au cours de la même période, l'Afssaps a mené une réflexion sur l'aluminium et les produits de santé. Les conclusions de ces travaux ont été publiées conjointement en 2003 dans le rapport « Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium » (AFSSAPS/AFSSA/INVS 2003). Ce rapport soulignait le manque de données pertinentes quant à l'absorption cutanée de l'aluminium contenu dans les produits cosmétiques, initiant au sein de l'Afssaps une auto-saisine ayant pour objectif l'évaluation du risque par cette voie d'exposition.

En 2004, suite à la publication de Darbre *et al.* (2003), l'Afssaps a été interrogée par la DGS sur le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux produits antitranspirants à base d'aluminium.

L'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments a réalisé en 2008 une revue des données toxicologiques sur l'aluminium (EFSA 2008), afin de déterminer si la dose journalière tolérable (DJT) devait être modifiée.

Afin de mener une évaluation du risque de l'aluminium dans les produits cosmétiques, une étude d'absorption cutanée a été menée par les industriels du secteur cosmétique.

Le présent rapport traite d'une part, des données toxicologiques disponibles relatives à l'aluminium et d'autre part de l'étude d'absorption cutanée de l'aluminium menée par les industriels du secteur des cosmétiques. Par ailleurs, un bref rappel du cadre réglementaire de l'aluminium est présenté au début du présent rapport.

Ce rapport a été approuvé par la commission de cosmétologie du 28 janvier 2011.

2. Cadre réglementaire

2.1. Eau et alimentation

Une synthèse des dispositions réglementaires relatives aux teneurs en aluminium est disponible dans le rapport Afssa/Afssaps/InVS (2003). Seules sont reprises ici les dispositions les plus récentes.

Aucune teneur maximale n'est fixée pour l'aluminium présent dans les aliments. Il peut être utilisé comme additif alimentaire (colorant, antiagglomérant, etc.) et dans les matériaux au contact des denrées alimentaires. Utilisé comme agent de clarification des eaux (coagulation, floculation, etc.) on le retrouve dans l'eau destinée à la consommation humaine avec une concentration maximale admissible de 0,2 mg/L.

En 2006, le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (Jecfa)⁽¹⁾ a établi une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) de 1 mg/kg pc./semaine appliquée pour tous les produits alimentaires y compris les additifs alimentaires, soit 7 fois inférieure à la précédente DHTP. L'impact de cette nouvelle DHTP sur l'exposition alimentaire à l'aluminium est également en cours de discussion au niveau européen notamment en ce qui concerne l'apport d'aluminium *via* les additifs alimentaires. En mai 2008, l'EFSa a rendu un avis sur la sécurité sanitaire de l'aluminium de source alimentaire. Celui-ci conclut qu'il « *était plus approprié d'établir pour l'aluminium une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 1 mg d'aluminium/kg de pc./semaine, plutôt qu'une dose journalière tolérable (DJT)* ».

L'EFSa (2008b) rapporte qu'en Europe, les consommations d'aluminium par voie alimentaire sont estimées de 0,2 à 1,5 mg Al/kg pc./semaine pour un adulte de 60 kg. Les données françaises estiment, au 97,5^e percentile, l'exposition des enfants de 3 à 15 ans à 0,7 mg Al/kg pc./semaine et celle des adultes à 0,4 mg Al/kg pc./semaine (EFSa, 2008a, b).

2.2. Médicaments

L'aluminium entre dans la composition de nombreux médicaments à visée antiacide, sans restriction sur la quantité d'aluminium.

On le retrouve également dans les solutés de nutrition parentérale. Une réflexion est actuellement en cours au niveau européen pour fixer une valeur limite pour l'aluminium. La FDA (*Food and Drug Administration*) a proposé de limiter dorénavant la concentration en aluminium dans les solutés pour nutrition parentérale à 25 µg/L (FDA, 2010).

2.3. Produits cosmétiques

Parmi les composés de l'aluminium, plus de 25 sont utilisés dans des produits cosmétiques antitranspirants et apparaissent dans la base des données européenne CosIng⁽²⁾ (Tableau I). Huit d'entre eux figurent à l'annexe III de la directive 76/768/CE relative aux produits cosmétiques (repris à l'annexe III du règlement 1223/2009/CE relatif aux produits cosmétiques), fixant la liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues, limitant ainsi leur teneur à 20 % en hydroxychlorure d'aluminium et de zirconium anhydre. Les autres composés de l'aluminium peuvent être utilisés à des concentrations sans restriction.

(1) Jecfa ; JOINT FAO/WHO Expert committee on food additives. Sixty-seventh meeting, Rome, 20-29 June 2006.

(2) Base de données européenne de la Commission européenne sur les ingrédients et les substances cosmétiques (Cosmetic ingredients database (CosIng) <http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing/>

Les concentrations utilisées selon l'Industrie française dans les produits cosmétiques sont rapportées plus bas dans le paragraphe traitant de « l'exposition ».

Tableau I : Nom INCI des composés de l'aluminium pouvant être utilisés dans les produits cosmétiques, d'après CosIng

Ingrédients non restreints	Ingrédients restreints (Annexe III de la directive)
Aluminum Bromohydrate	Aluminum Zirconium Octachlorohydrate
Aluminum Chloride	Aluminum Zirconium Octachlorohydrate Gly
Aluminum Chlorohydrate	Aluminum Zirconium Pentachlorohydrate
Aluminum Chlorohydrate Gly	Aluminum Zirconium Pentachlorohydrate Gly
Aluminum Chlorohydrate Peg	Aluminum Zirconium Tetrachlorohydrate
Aluminum Chlorohydrate Pg	Aluminum Zirconium Tetrachlorohydrate Gly
Aluminum Citrate	Aluminum Zirconium Trichlorohydrate
Aluminum Dichlorohydrate	Aluminum Zirconium Trichlorohydrate Gly
Aluminum Dichlorohydrate Peg	
Aluminum Dichlorohydrate Pg	
Aluminum Sesquichlorohydrate	
Aluminum Sesquichlorohydrate Peg	
Aluminum Sesquichlorohydrate Pg	
Aluminum Sulfate	
Ammonium Alum	
Sodium Alum	
Sodium Aluminum Chlorohydroxy Lactate	

3. Méthodologie retenue pour l'évaluation du risque

3.1. Sources des données de toxicologie

Les nombreuses données de toxicologie, présentes dans la littérature scientifique et dans les rapports de synthèse de différentes instances réglementaires (Santé Canada, 1998; Environnement Canada, 2000; AFSSAPS/AFSSA/INNS, 2003; Krewski *et al.*, 2007; EFSA, 2008a) ont été utilisées afin de caractériser le danger et de retenir les valeurs toxicologiques de référence nécessaires à l'évaluation du risque. Dans le cas particulier de la cancérogenèse liée à l'exposition à l'aluminium, une analyse spécifique des publications relatives aux études épidémiologiques ayant suggéré le lien entre cancer du sein et antitranspirants a été confiée à la cellule « gestion de risque » au sein de l'Afssaps.

3.2. Absorption cutanée

Les premières études évaluées par le « groupe de travail Ingrédients » auprès de la Commission de cosmétologie de l'Afssaps, résumées dans ce rapport, n'ayant pas permis de retenir un taux d'absorption cutanée, la nécessité de mettre en place une étude appropriée a été discutée par ce groupe de travail. Le protocole de l'étude menée par la Fédération des entreprises de la beauté (FEBEA, à l'époque Fédération des Industries de la Parfumerie (FIP)) a été approuvé par les experts du groupe. Cette étude a été finalisée en 2007 (Laboratoire PMIC 2007). Les résultats de l'étude d'absorption cutanée ont été évalués par le « groupe de travail Ingrédients », et l'ensemble des résultats sont rapportés dans le présent document.

3.3. Exposition

L'alimentation est une source souvent considérée comme majeure en ce qui concerne l'exposition à l'aluminium. Les données d'exposition *via* l'eau et l'alimentation utilisées dans ce rapport sont celles établies par l'EFSA.

Généralement considérée comme mineure sans toutefois avoir fait l'objet d'une estimation quantitative, l'exposition à l'aluminium *via* les produits cosmétiques méritait d'être déterminée. En se fondant sur les recommandations du Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) relatives aux quantités d'exposition journalières aux cosmétiques, sur les informations fournies par les fabricants et sur les données de la littérature, l'exposition systémique à l'aluminium, dans les produits cosmétiques en général et dans le cas particulier des antitranspirants, a été estimée, permettant ainsi de caractériser le risque.

4. Danger et exposition

4.1. Caractérisation du danger

4.1.1. Composés de l'aluminium

L'aluminium est un élément chimique extrêmement répandu dans la nature. Il est issu de l'extraction de l'alumine (ou oxyde d'aluminium Al_2O_3) à partir de la bauxite, roche riche en alumine, et est utilisé dans de nombreux secteurs industriels.

En solution, on le trouve sous la forme Al^{3+} . En raison de sa forte réactivité, il se retrouve très rarement sous forme libre, s'associant à l'oxygène, au silicium, au fluor ou à d'autres composés. On distingue plusieurs composés de l'aluminium :

- sels inorganiques (chlorure, nitrate, sulfate, silicate...);
- sels organiques formant des complexes de coordinations (exemple : citrate et autres acides carboxyliques, sucralfate...).

Les sels inorganiques de l'aluminium (à l'exception du silicate) sont généralement solubles à très solubles. Les sels d'acides organiques de faible poids moléculaire conservent une certaine solubilité, tout comme les sels anioniques (exemple : aluminate de potassium et sodium). Les hauts poids moléculaires (par exemple les composés organiques) et le pH limitent la solubilité de l'aluminium. Il est généralement insoluble aux pH neutres (6–8), et peut se solubiliser dans des conditions acides ($\text{pH} < 6$) ou basiques ($\text{pH} > 8$). La présence de complexes ligands favorisent cette solubilité.

En règle générale, les composés chloro-aluminium sont instables en présence de source d'oxygène telle que l'eau et s'hydrolysent plus ou moins lentement jusqu'à la formation de $\text{Al}(\text{OH})_3$ et ses agrégats aux structures diverses et mal connues, avec une production de chlorure d'hydrogène (HCl). La force motrice thermodynamique de cette réaction est la formation de la liaison Al–O, l'une des plus fortes parmi celles connues. Cette propriété permet, le plus souvent, d'expliquer les différentes réactivités des dérivés aluminiques.

La réactivité de plusieurs composés chloro-aluminium permet de comprendre leurs potentiels irritants variables :

- la forme anhydre AlCl_3 est un composé très sensible à l'eau avec laquelle il réagit exothermiquement aboutissant à la production de HCl (produit de la réaction entre H_2O et AlCl_3). L'exothermie associée à la production d'HCl rend l' AlCl_3 très corrosif ;
- la forme hexahydrate- AlCl_3 est moins corrosive. En milieu aqueux, ce composé s'ionise en donnant $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{(3+)}$ et trois ions chlorure. Le cation $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{(3+)}$ est un acide faible, ce qui le rend corrosif, car en milieu physiologique (pH neutre), il donne une forme stable $\text{Al}(\text{OH})^3$ et $\text{Al}(\text{OH})^{4-}$ en libérant du HCl ;
- les formes chlorohydrate d'aluminium et sesquichlorohydrate, dont la formule générale est du type $\text{Al}_x(\text{OH})_y(\text{Cl})_z$ sont des composés déjà partiellement hydrolysés, ce qui explique leur caractère moins corrosif. De plus, ces formes ont tendance à s'agréger (agrégats polynucléaires) ce qui diminue leur réactivité et l'exothermie de la réaction. Elles finissent cependant, par s'hydrolyser dans l'eau avec production d'HCl.

4.1.2. Toxicocinétique

L'ensemble des données de toxicocinétique provient du rapport de l'EFSA (EFSA, 2008a). Toutefois, l'étude d'absorption cutanée fournie par l'Industrie cosmétique, qui a fait l'objet d'une analyse approfondie par l'Afssaps, est traitée dans un deuxième temps.

L'aluminium n'est pas soumis à un métabolisme au sens strict, cependant des variabilités interindividuelles peuvent apparaître, au niveau de l'absorption, la distribution et l'élimination de l'aluminium, en relation avec divers facteurs susceptibles de modifier chacune de ces étapes (complexation avec divers éléments, pH, solubilité, mécanismes de transport...).

4.1.2.1. Absorption par voie orale

L'absorption par voie orale de l'aluminium a été montrée dans de nombreuses études, cependant elle est faible (<1 %) et dépendante de très nombreux facteurs (type de composé, solubilité, co-administration avec de l'eau ou dans l'alimentation, etc.).

En solution acide, les composés de l'aluminium sont susceptibles de se dissocier et de libérer l'ion Al^{3+} . Dans l'estomac, l'ion se présente essentiellement sous forme hydratée $[Al(H_2O)_6]^{3+}$. L'augmentation du pH dans l'intestin induit la formation de complexes avec l'hydroxyde, reformant ainsi des formes insolubles d'hydroxyde d'aluminium $Al(OH)_3$. Seule une fraction de l'aluminium solubilisé est ainsi susceptible d'être absorbée.

La biodisponibilité de l'aluminium après administration par voie orale a été mesurée à l'aide de plusieurs méthodes, utilisant notamment les isotopes ^{26}Al et ^{27}Al , et à partir de doses élevées. Les résultats sont assez variables : on estime l'absorption à partir de l'eau de boisson à 0,3 % et à partir de l'alimentation à 0,1 %. Une forte variabilité (de l'ordre d'un facteur de 10) est cependant susceptible de moduler l'absorption, en fonction de la forme chimique concernée. La valeur de 0,1 % est celle retenue par l'EFSA (EFSA, 2008a) pour évaluer l'exposition systémique par voie orale.

4.1.2.2. Distribution

L'aluminium circule dans l'organisme sous différentes formes. Dans le plasma, l'ion Al^{3+} est transporté par la transferrine (90 %). La forme libre peut se lier au citrate, ou former des complexes de stabilité variable avec des acides, des amino-acides, des nucléotides ou des macromolécules. Chez l'Homme, l'aluminium se retrouve dans le plasma, à des taux dont les niveaux augmentent avec l'âge, mais également dans le squelette (la moitié de la charge), les poumons (le quart de la charge), la peau, le tractus gastro-intestinal, les ganglions lymphatiques, les glandes surrénales, les glandes parathyroïdes. Chez l'animal, après administration d'aluminium par voie orale, celui-ci est retrouvé dans la rate, le foie, les os, les reins, en quantités supérieures à celles mesurées dans le cerveau, les muscles, le cœur ou les poumons. Différents composés de l'aluminium ont montré leur capacité à atteindre le fœtus et le lait maternel.

4.1.2.3. Élimination

L'élimination de l'aluminium absorbé est majoritairement urinaire. Une très faible proportion est éliminée par voie biliaire. Le temps de demi-vie d'élimination de l'aluminium est dépendant de la durée d'exposition. L'aluminium est rapidement éliminé du compartiment sanguin, puis plus lentement des autres compartiments de stockage, probablement les os. Chez le rongeur, l'administration unique d'aluminium permet d'estimer la demi-vie d'élimination à quelques heures. Cependant, l'allongement du temps de recueil des urines montre un allongement parallèle du temps d'élimination, suggérant la présence d'un ou plusieurs autres compartiments. Chez le rongeur, les demi-vies d'élimination sont de l'ordre de la centaine de jours pour la rate, de plusieurs dizaines pour le foie, le poumon, le sérum, et quelques jours pour le rein. Chez l'Homme, la demi-vie d'élimination est estimée à plusieurs années.

4.1.2.4. Absorption par voie cutanée

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

Parmi les études qui ont permis de caractériser l'absorption cutanée de l'aluminium, certaines sont issues de la littérature scientifique, d'autres de rapports industriels non publiés, le dernier d'entre eux résultant d'une étude réalisée par l'Industrie. Certaines d'entre elles ne sont pas recevables pour être utilisées dans l'évaluation du risque lié à l'aluminium, cependant, leurs conclusions et limites sont rapportées ci-dessous.

■ Études publiées dans la littérature scientifique

Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice (Inane, et al., 1995)

Cette étude, menée avec du chlorure d'aluminium soluble $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ appliquée sur la peau de souris pendant 130 jours, n'est pas pertinente en raison de biais méthodologiques. Des travaux antérieurs sont cités dans cet article, et fournis ici à titre indicatif : ils ont été réalisés sur peau de souris *in vitro*, aboutissant à de forts taux d'absorption : 98 % pour la dose de 50 ng et 45 % pour la dose de 100 ng.

A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26 (Flarend, et al., 2001)

Après application répétée pendant 6 jours sous pansement occlusif de chlorhydrate d'aluminium à 21 % (soit environ 13 mg d'aluminium) au niveau de chaque aisselle de 2 volontaires (un homme et une femme), sur peau préalablement lésée par deux « strips », des échantillons sanguins et urinaires ont été prélevés. L'aluminium est détecté dans le sang 6 heures après la première application et reste détectable pendant 15 jours. Les urines montrent une élimination pendant les jours suivant l'application. Les résultats de cette étude estiment que la proportion d'aluminium absorbée est en moyenne de 0,012 %, et la proportion

absorbable correspondant à la dose absorbée additionnée aux quantités stockées dans la peau étant en moyenne de 0,04 %. La valeur la plus élevée de la dose absorbable est de 0,052 %. Les insuffisances de cette étude non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), sur 2 volontaires seulement, ne permettent pas d'utiliser ces résultats dans l'évaluation du risque.

Tableau 2: Élimination et dose absorbable de l'aluminium chez 2 volontaires après application cutanée de chlorohydrate d'aluminium, d'après Flarend et al. (2001)

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

■ Études non publiées fournies par l'industrie

Les études non publiées dont l'Afssaps a eu connaissance mais qui n'ont pas permis de caractériser l'absorption cutanée de l'aluminium, ne sont pas discutées dans ce rapport. Seule l'étude menée à la demande de l'Afssaps par la FEBEA est présentée.

In vitro percutaneous absorption of aluminium chlorohydrate through human skin (Laboratoire PMIC 2007)

L'étude est réalisée selon les recommandations OCDE 428 et celles du CSSC (SCCP, 2006). Trois formulations : base pour aérosol, roll-on et stick, contenant du chlorohydrate d'aluminium de formule $[Al_2(OH)_5Cl \cdot 2H_2O]$ sont appliquées *in vitro* sur peau humaine. Leurs concentrations en chlorohydrate d'aluminium, en aluminium et les quantités déposées sont indiquées dans le tableau 3.

Les échantillons de peau complète, dont l'épaisseur est de $1406 \pm 331 \mu m$, proviennent de 5 donateurs. La peau n'a pas été dermatomée dans le souci d'éviter la contamination par l'aluminium qu'aurait pu provoquer l'utilisation de l'appareil. Afin de se placer dans des conditions d'application similaires aux conditions d'application raisonnablement prévisibles d'utilisation (sur peau rasée, sous l'aisselle), l'une des formulations est testée en conditions occlusives, sur peau strippée (par l'application de 10 « strips » successifs). L'intégrité des échantillons est estimée par la mesure de la perte insensible en eau (PIE), considérée comme normale si elle est dans l'intervalle de 1 à 15 g/m²/h. Les résultats de chaque groupe sont reportés dans le tableau 3. La PIE de la peau « strippée » est élevée, comme attendu, démontrant la lésion voulue de la barrière que constitue le *stratum corneum*. Cependant, pour la peau lésée artificiellement par « stripping », une PIE minimale de 30 g/cm²/h avait été prévue dans le protocole, alors que tous les échantillons préparés sont conservés pour l'étude. Aucun n'atteint cette valeur. Seuls 3 d'entre eux ont une valeur de PIE supérieure à 15 g/m²/h.

Le test est ensuite réalisé sur cellule de Franz, sur une surface de 1,76 cm². La solubilité de l'aluminium dans le milieu récepteur (tampon phosphate + Azide de sodium + Brij) est vérifiée. Les prélèvements y sont effectués à 6, 12 et 24 heures. À l'issue de la période d'exposition de 24 heures, l'aluminium est analysé dans les différentes structures de la peau : *stratum corneum*, épiderme viable, derme, et dans le matériel de lavage. Des précautions particulières sont prises afin de limiter la contamination par l'aluminium présent dans l'environnement.

Les différentes couches du *stratum corneum* sont séparées par 3 « strips » (adhésifs) successifs⁽³⁾ (pression 33 g/cm², avec une masse de 100 g). Le premier « strip » est dénommé S1. Les suivants sont regroupés (désignés S2 à Sx). L'épiderme et le derme sont séparés mécaniquement.

L'aluminium est dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique avec effet Zeeman. L'analyse est apparue délicate du fait de la contamination potentielle de l'environnement par des traces d'aluminium.

Les résultats obtenus avec ces solutions de contrôle ont présenté une reproductibilité généralement satisfaisante. Les droites d'étalonnage n'ont cependant pas pu être validées. Les limites de détection (LD) et de quantification (LQ) sont calculées pour chaque type de prélèvement (LD de 0,87 à 0,90 µg/l et LQ de 2,90 à 3 µg/l). Les concentrations mesurées sont souvent en dehors des gammes d'étalonnage établies.

Les différentes limites de l'étude ne remettent pas en cause toute son utilisation. Le biais principal réside dans les balances massiques (indiquées dans le tableau 3), qui ne sont acceptables que dans l'intervalle 85-115 %.

Tableau 3: Formulations cosmétiques testées et quantités appliquées dans l'étude du Laboratoire PMIC (2007)

Type de formulation	Concentration en ACH* (%)	Concentration en Aluminium (%)	Quantité de formulation appliquée (mg.cm ⁻²)	Quantité d'aluminium appliquée (µg.cm ⁻²)	Épaisseur des échantillons de peau (µm)	PIE** (g/m ² /h)	Bilan Massique (%)
Aérosol	38,5	9,87	2,59±0,28	248,381	1 424±438	4,4±1,2	51±10
Émulsion « roll-on »	14,5	3,72	4,55±0,28	164,255	1 424±363	4,1±1,4	124±8
Stick peau normale	21,2	5,43	3,10±0,64	163,68	1 357±250	4,7±1,8	140±29
Stick peau strippée			3,61±0,72	190,608	1 341±299	13,7±5,4	80±15

* ACH : chlorohydrate d'aluminium

** PIE : perte insensible en eau

Les quantités d'aluminium absorbées sont obtenues par des mesures au cours de l'exposition dans le liquide récepteur, à 6, 12 et 24 h. Aucun prélèvement n'est fait lors du montage de la cellule. Les quantités d'aluminium augmentent au cours du temps, quel que soit l'échantillon. Ce résultat pourrait résulter d'une contamination provenant de l'environnement et s'accumulant au cours de l'étude. Aucune différence n'est mise en évidence entre les peaux traitées quelle que soit la formulation (à base d'aluminium ou

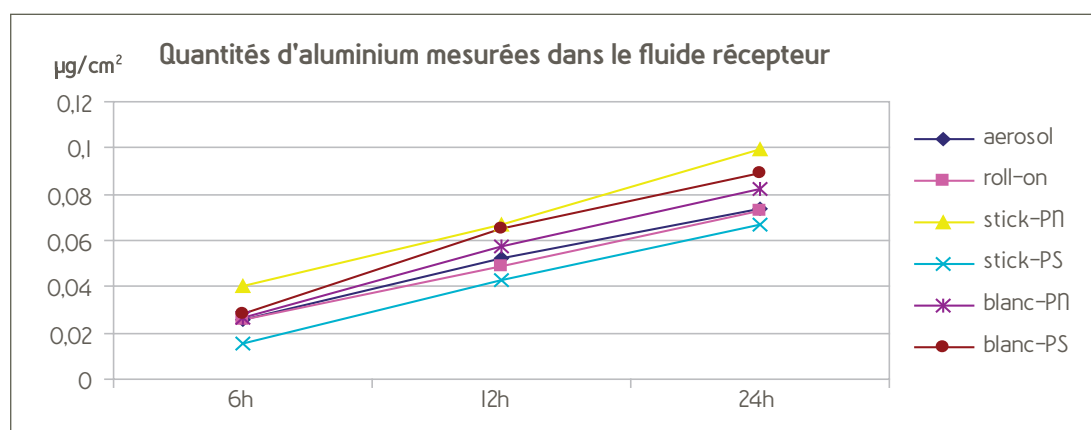
(3) À l'exception d'une cellule de peau normale, traitée par l'aérosol, « strippée » 2 fois.

blancs) puisque les quantités mesurées sont similaires dans tous les cas. Ainsi, à partir de la formulation déposée, la proportion d'aluminium passée dans le fluide récepteur, reflétant le passage systémique, est négligeable.

Afin d'estimer cette proportion, on peut corriger les quantités d'aluminium mesurées dans le liquide récepteur à 24 h à partir du stick sur peau normale (PN) par celles mesurées avec la formulation « blanche », afin de tenir compte de la contamination. Ainsi, dans ces conditions, on peut estimer la quantité reflétant l'absorption de l'aluminium à $0,0172 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, soit 0,0105 % de la dose appliquée.

Les autres conditions ne permettent pas cette estimation.

Figure 1 : Mesure de l'aluminium dans le fluide récepteur au cours de l'exposition de peau humaine



PN : peau normale
PS : peau strippée

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

Les valeurs des bilans massiques des quatre conditions expérimentales, présentées dans le tableau 3, sont exclues des valeurs cibles de 100 ± 15 %. Considérant cette limite, seules les deux conditions expérimentales ayant donné lieu aux meilleurs bilans massiques sont conservées pour l'analyse : les groupes correspondant aux formulations « émulsion roll-on sur PN » et « stick sur PS » (124 ± 8 % et 80 ± 15 %).

Les quantités d'aluminium sont mesurées dans chaque compartiment (épiderme, derme, liquide récepteur) des échantillons testés mais également des « blancs », sur peaux normale et strippée, sur lesquelles une formulation sans aluminium est appliquée. La moyenne des quantités d'aluminium mesurées dans les blancs de chaque type de peau est déduite des valeurs individuelles dans les échantillons testés. Lorsque le résultat de ce calcul est négatif, la valeur nulle a été considérée (cas fréquent dans le liquide récepteur).

Comme présenté dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous, les écarts-types sont importants. Cette observation n'est pas rare dans les études d'absorption cutanée, cependant, afin d'en tenir compte et conformément aux recommandations du CSSC (SCCP, 2006), le résultat retenu est la somme de la moyenne de deux écarts-types.

Par ailleurs, les bilans massiques étant différents de la valeur cible de $100 \pm 15 \%$, le résultat est corrigé pour en tenir compte.

Tableau 4 : Résultats des formulations émulsion « roll-on » sur peau normale

Roll-on peau normale, bilan massique 124 %	Quantité corrigée d'aluminium dans l'épiderme viable ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantité corrigée d'aluminium dans le derme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantité corrigée d'aluminium dans le liquide récepteur ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cumul (E+D+LR) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantité d'Aluminium déposée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Pourcentage (%) de la dose déposée	
Donneur 1	0,330	0,000	0,000	0,330	168,19	0,20	
Donneur 1	0,059	0,002	0,000	0,061	170,24	0,04	
Donneur 2	0,189	0,056	0,000	0,245	157,94	0,16	
Donneur 2	0,058	0,075	0,000	0,133	159,99	0,08	
Donneur 3	0,087	0,000	0,000	0,087	172,3	0,05	
Donneur 3	0,119	0,000	0,000	0,119	139,48	0,09	
Donneur 4	0,304	0,077	0,000	0,381	162,04	0,24	
Donneur 4	1,251	0,108	0,000	1,359	172,3	0,79	
Donneur 5	0,113	0,004	0,002	0,119	172,3	0,07	
Donneur 5	0,239	0,000	0,000	0,239	168,19	0,14	
Moyenne	0,275	0,032	0,000	0,308	164,297	0,18	Moyenne
Écart type	0,357	0,042	0,001	0,385	10,207	0,22	Écart type
						0,44	2 écarts type
						0,63	Moyenne + 2 écarts type
						0,5	Correction par le bilan massique

Tableau 5 : Résultats des formulations « stick » sur peau « strippée »

Stick, peau strippée bilan massique 80 %	Quantité corrigée d'aluminium dans l'épiderme viable ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantité corrigée d'aluminium dans le derme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantité corrigée d'aluminium dans le liquide récepteur ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cumul (E+D+LR) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantité Aluminium déposée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Pourcentage (%) de la dose déposée	
Donneur 1	8,293	2,137	0,000	10,430	228	4,57	
Donneur 1	14,497	2,319	0,000	16,816	228	7,38	
Donneur 2	5,407	0,728	0,000	6,135	144	4,26	
Donneur 2	6,202	1,751	0,000	7,953	189	4,21	
Donneur 3	5,482	0,626	0,000	6,108	162	3,77	
Donneur 3	5,634	1,637	0,000	7,271	246	2,96	
Donneur 4	29,497	4,524	0,000	34,021	204	16,68	
Donneur 4	10,747	2,319	0,000	13,066	180	7,26	
Donneur 5	5,293	1,433	0,065	6,791	195	3,48	
Donneur 5	2,679	0,796	0,000	3,475	129	2,69	
Moyenne	9,373	1,827	0,007	11,206	190,500	5,73	Moyenne
Écart type	7,822	1,143	0,021	8,901	37,954	4,17	Écart type
						8,34	2 écarts type
						14,07	Moyenne + 2 écarts type
						17,6	Correction par le bilan massique

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

En conclusion de cette étude sur plusieurs formulations cosmétiques à base d'aluminium sur peau humaine *in vitro*:

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

Les résultats de cette étude sont ceux retenus pour l'évaluation des risques.

4.1.3. Toxicité de l'aluminium

4.1.3.1. Tolérance locale

■ Chez l'animal

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

La réactivité des composés chlorés, particulièrement utilisés dans les produits antitranspirants est décrite dans le paragraphe « Composés de l'aluminium ». Parmi eux on retrouve :

- le chlorure d'aluminium anhydre AlCl_3 (CAS 7446-70-0) a une classification européenne harmonisée⁽⁴⁾ comme corrosif pour la peau 1B (anciennement C, R34). En solution, son hydrolyse libère en effet de l'acide chlorhydrique;
- l'hexahydrate de chlorure d'aluminium $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$, 3Cl^- (CAS 7784-13-6) n'est pas classé par la classification harmonisée européenne. C'est un acide faible dont l'hydrolyse dans l'eau libère également de l'acide chlorhydrique. Il serait irritant pour la peau;
- le chlorhydrate d'aluminium, (CAS 12042-91-0), mais aussi l'aluminium sesquichlorhydrate (CAS 11089-92-2), partiellement hydrolysés, sont moins irritants. Une hydrolyse reste possible avec libération de l'acide chlorhydrique, selon une cinétique plus longue.

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

⁽⁴⁾ Règlement CLP 1272/2008/CE

■ Chez l'Homme

Les études publiées portant sur la tolérance locale de l'aluminium concernant, pour la plupart, les effets de solutions de sels d'aluminium utilisées dans des essais d'efficacité chez des patients atteints d'hyperhidrose axillaire.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Conclusion sur la tolérance locale

Les données chez les animaux de laboratoire sont insuffisantes pour juger du potentiel irritant et proposer une classification spécifique à chaque forme aluminique, qui serait pourtant nécessaire afin de mieux gérer les risques d'irritation des produits qui en contiennent.

Des cas d'irritations cutanées, ont été observés chez des patients traités pour une hyperhydrose. Le risque lié à l'utilisation de ces produits cosmétiques dans la pathologie de l'hyperhydrose pourrait être apprécié différemment du risque lié à l'utilisation des mêmes produits pour réguler une transpiration normale.

Des cas de sensibilisation, rares, sont rapportés chez l'Homme ; les réactions croisées restent mal documentées mais semblent possibles.

4.1.3.2. Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë montrent une toxicité faible à modérée chez le rat et la souris exposés par voie orale à des formes inorganiques (AlBr_3 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, AlCl_3 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$). Les DL_{50} varient de 164 à 980 mg Al/kg pc. Les doses létales par voie intrapéritonéale varient dans un intervalle de valeurs plus restreint (25 à 108 mg Al/kg pc.) mettant en évidence des biodisponibilités très variables par voie orale. Elles décroissent dans l'ordre suivant : $\text{AlBr}_3 > \text{Al}(\text{NO}_3)_3 > \text{AlCl}_3 > \text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$.

Chez l'Homme, l'absence de données mettant en cause l'aluminium dans des cas d'intoxication aiguë suggère qu'il présente une faible toxicité aiguë.

4.1.3.3. Toxicité à doses répétées

■ Chez l'animal

De nombreuses études de toxicité à doses répétées par voie orale, dans l'aliment ou l'eau de boisson, ont été publiées. La plupart d'entre elles ne sont pas réalisées selon les lignes directrices actuelles et ne permettent pas d'identifier une dose sans effet (NOAEL). Les effets observés sont très variables. Aucune étude à doses répétées par voie cutanée n'a été publiée.

Les principales études sub-chroniques et chroniques chez l'animal ont été évaluées dans les rapports de différentes instances réglementaires (Santé Canada 1998 ; Environnement Canada 2000 ; EFSA 2008).

Alors que le rapport de Santé Canada ne conclut pas sur une valeur toxicologique de référence, l'EFSA retient la conclusion suivante :

« Le groupe scientifique a constaté que plusieurs composés contenant de l'aluminium ont la capacité d'induire une neurotoxicité (souris, rats) et d'affecter le système reproducteur mâle (chiens). De plus, ils se sont avérés embryotoxiques (souris) après une exposition maternelle et ont affecté le développement du système nerveux de la progéniture (souris, rats). Le groupe scientifique a également constaté qu'il n'y a que très peu de données toxicologiques spécifiques pour les additifs alimentaires contenant de l'aluminium. Le groupe scientifique a par conséquent considéré qu'il est prudent de prendre en compte ces effets lors de l'établissement d'un apport tolérable pour toutes les sources alimentaires. Les études disponibles présentent de nombreuses limitations et ne permettent d'établir aucune relation dose-réponse. Le groupe scientifique

a par conséquent fondé son évaluation sur une combinaison des éléments apportés par plusieurs études menées sur la souris, le rat et le chien, lesquelles ont porté sur une administration par l'aliment de composés aluminiques ».

Parmi le grand nombre d'études existant relatif à l'aluminium, l'EFSa a retenu celles montrant des effets sur la neurotoxicité, les testicules, l'embryotoxicité et le développement du système nerveux. Les NOAEL correspondantes varient entre 10 et 30 mg/kg pc./j. (rapportées dans le tableau 6).

Prenant en compte ces valeurs et la tendance de l'aluminium à s'accumuler dans l'organisme après une exposition alimentaire, l'EFSa a ainsi déterminé une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 1 mg/kg pc/semaine.

Cependant, l'analyse critique de ces études par l'Afssaps n'a pas permis de retenir l'étude chez la souris donnant lieu à la NOAEL de 10 mg/kg pc./j. (Golub et Germann, 2001), sélectionnée par l'EFSa. Cette étude est en effet discutable en raison de l'absence de reproduction de ces effets dans une étude similaire par les mêmes auteurs (Golub et Germann *et al.*, 2000).

Ainsi, l'Afssaps estime nécessaire de retenir la NOAEL de 22 mg/kg pc./j. rapportée dans une étude chez le chien (NOAEL la plus basse chez les femelles est 22 mg/kg pc./j. et chez les mâles est de 27 mg/kg pc./j.), parmi l'ensemble des études montrant des effets toxiques chez l'animal.

Tableau 6 : Études retenues pour établir la NOAEL chez l'animal, d'après EFSa (2008b)

Espèces	Substances administrées	Effets critiques	LOAEL (mg Al/kg pc./j.)	NOAEL (mg Al/kg pc./j.)	Références
Rat	Chlorure d'aluminium dans l'eau. Étude sur 90 jours	Altération du réflexe vestibulo-oculaire	52	30	Mameli <i>et al.</i> , 2006
Chien	Sodium aluminium phosphate (SALP) dans l'aliment. Étude sur 26 semaines	Diminution du poids corporel, poids testicules, modifications histopathologiques, rein, foie	75	27/22 (mâles/femelles)	Pettersen, 1990
Souris	Lactate d'aluminium dans l'aliment. Étude de reproduction : de la conception à J35	Chez les petits : diminution du poids. Altération de plusieurs paramètres comportementaux	50	10-42	Golub et Germann, 2001

■ Chez l'Homme : effets osseux et neurologiques

Chez des patients dont la fonction rénale est altérée ou immature, des atteintes du système nerveux central (troubles d'élocution ou légers retards dans les scores de développement intellectuel), une ostéomalacie et/ou une anémie ont été observées suite à une exposition répétée à l'aluminium, s'accumulant alors dans l'organisme. Il s'agit de deux populations particulières : les insuffisants rénaux chroniques dialysés et les prématurés. L'accumulation d'aluminium a cependant aussi été remarquée chez des patients dont la fonction rénale était normale.

Les données suivantes rapportent des cas observés dans les années 1970 et 80 chez des insuffisants rénaux. L'exposition à l'aluminium se fait par l'intermédiaire d'un bain de dialyse contenant de l'aluminium ou par les traitements à base d'aluminium par voie orale pour lutter contre l'hyperphosphatémie. Des encéphalopathies liées à l'aluminium sont décrites dans plusieurs services de dialyse. Des atteintes neurologiques ou osseuses chez des insuffisants rénaux non dialysés recevant de l'aluminium par voie orale ont été décrites mais restent rares. Chez les insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse, l'aluminium peut également provoquer une ostéomalacie. Celle-ci se distingue de l'ostéodystrophie rénale par sa résistance à la vitamine D. Les atteintes osseuses sont cependant davantage observées chez les enfants.

■ Chez l'adulte insuffisant rénal

Berlyne *et al.* (1970) ont mesuré une forte concentration d'aluminium plasmatique à la fois chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique dialysés et chez d'autres patients traités par voie orale par des résines à base d'aluminium. La symptomatologie de ces patients n'est pas décrite. Les concentrations élevées d'aluminium plasmatique chez les patients dialysés sont corrélées au fort taux d'aluminium des solutions de dialyse. Les concentrations d'aluminium plasmatique mesurées après traitement par voie orale peuvent atteindre les mêmes niveaux (Berlyne, Ben-Ari *et al.* 1970).

Parsons *et al.* (1971) observent, chez des patients insuffisants rénaux en stade terminal, des taux d'aluminium dans les os jusqu'à 10 fois plus élevés que chez des sujets normaux. Les concentrations d'aluminium osseux sont corrélées à la durée du traitement par dialyse (Parsons, Davies *et al.* 1971).

Une ostéomalacie est également observée chez des patients dialysés depuis 1 à 4 ans et atteints d'encéphalopathie ; son incidence est diminuée lorsque l'eau de dialyse utilisée contient des teneurs en aluminium diminuées, ce qui a également pour conséquence de baisser les taux d'aluminium dans le sérum des patients (Ward, Feest *et al.* 1978).

Alfrey *et al.* (1972) décrivent un syndrome neurologique fatal chez des insuffisants rénaux chroniques hémodialysés ; ils proposent alors une étiologie commune à ces différents cas, liée au taux d'aluminium dans les solutions de dialyse. En 1976, ils observent des cas d'encéphalopathie de cause inconnue chez des patients hémodialysés et ayant reçu des gels chélateurs de phosphate, à base d'aluminium (Alfrey, LeGendre *et al.* 1976). Trois groupes sont comparés : un groupe contrôle, un groupe de patients dialysés non symptomatiques et un groupe de patients dialysés ayant développé une encéphalopathie (9 à 14 personnes par groupe). Les auteurs mettent en évidence une forte concentration d'aluminium dans les muscles, les os et le cerveau des patients dialysés. Les concentrations mesurées chez les contrôles, les dialysés asymptomatiques et les dialysés développant une encéphalopathie sont respectivement de 1,22 ; 10,34 et 23,6 mg Al/kg de muscle, 2,39 ; 37,4 et 98,5 mg/kg d'os trabéculaire sec et 2,18 ; 6,50 et 24,98 Al/kg de matière sèche dans la matière grise corticale. Les taux tissulaires sont corrélés à la durée de dialyse.

Les analyses à travers plusieurs centres de dialyse montrent que l'apparition des symptômes liés à l'encéphalopathie de dialyse est d'autant plus précoce que les quantités cumulées d'aluminium *via* les solutés de dialyse sont élevées (Schreeder *et al.* 1983).

Ces cas d'encéphalopathies ont pu disparaître grâce à l'utilisation de déferoxamine chélatant l'aluminium puis de solutions déplétées en aluminium et le remplacement des gels chélateurs de phosphate à base d'aluminium par des gels à base de carbonate de calcium (Sprague *et al.*, 1986 ; Klein, 1986).

■ Chez l'adulte à fonction rénale normale

Chez des patients recevant de façon chronique une alimentation par voie parentérale riche en aluminium, une accumulation d'aluminium a également pu être mise en évidence, avec un effet possible sur la formation osseuse (Klein *et al.*, 1982).

Dans un groupe comprenant 17 patients ne recevant pas d'aluminium et un groupe de 11 patients en ayant reçu pendant 6 à 12 mois, on observe une augmentation des taux d'aluminium dans le plasma, les urines et dans les os des patients traités, associée à une ostéomalacie. La dose d'exposition en aluminium est estimée par les auteurs à 2,3 à 3,5 mg Al/j. soit, si l'on rapporte ces valeurs à un poids corporel de 60 kg, 38 à 58 µg Al/kg pc./j. (Klein *et al.*, 1982).

Chez un patient, le remplacement d'un traitement de 24 mois riche en aluminium par un autre appauvri en aluminium permet à la formation osseuse de reprendre puis à la fixation de l'aluminium de prendre fin, après plus de 4 ans (Ott, Maloney *et al.* 1983).

Aucune accumulation dans l'os n'est observée chez six patients adolescents ou adultes, lors de traitements à long terme avec des solutés pour alimentation par voie parentérale contenant de faibles taux d'aluminium (16 à 42 µg Al/L) (Heyman, Klein *et al.*, 1986). Si l'on considère un volume administré de 2 à 3 litres par jour, la concentration sans effet observé pourrait correspondre à un maximum de 2 µg Al/kg pc./j.

Par ailleurs, chez l'adulte recevant une alimentation par voie parentérale, la dose d'aluminium de 60 µg Al/kg pc./j. provoque une accumulation d'aluminium dans les tissus et une ostéomalacie (Klein, 1990).

■ Chez l'enfant prématuré

Des atteintes du système nerveux central ont également été observées chez des enfants prématurés recevant des quantités importantes d'aluminium via une alimentation par voie parentérale. Dans une étude sur les effets de l'aluminium dans l'alimentation par voie parentérale, les taux d'aluminium plasmatique et urinaire ont été mesurés chez 18 enfants prématurés et alimentés par voie intraveineuse (IV), et 8 enfants nés à terme. Les taux plasmatiques d'aluminium chez les enfants nés à terme et les enfants prématurés sont respectivement de 5,2 et 36,8 µg Al/l. Vingt-trois prématurés ont été autopsiés à la suite d'un décès lié à diverses pathologies. Pour 6 d'entre eux, alimentés par voie IV pendant au moins trois semaines, les concentrations osseuses en aluminium sont dix fois plus élevées que celles des enfants n'ayant pas reçu d'alimentation parentérale (Sedman *et al.*, 1985).

Vingt enfants prématurés ou nés à terme (de 29 à 41 semaines) ont été alimentés par voie parentérale avec des solutés à 144 ou 306 µg Al/L (Koo *et al.*, 1986). À ces doses correspondant à 15 à 30 µg/kg pc./j., l'aluminium se fixe dans les os, comme le montrent les observations microscopiques rapportées après marquage.

Bishop *et al.* (1997) ont étudié le développement neurologique au 18^e mois chez des enfants ayant reçu une alimentation à faible teneur (5 µg Al/kg pc./j.) ou fort teneur en aluminium (45 µg Al/kg pc./j.) pendant plus de 10 jours (Bishop *et al.*, 1997). Les 39 enfants ayant reçu les solutés riches en aluminium présentent un score de développement mental de Bayley plus faible que les 41 enfants ayant reçu les solutés à faible teneur en aluminium (92 versus 102).

Dans une étude chez 22 enfants prématurés alimentés par voie parentérale pendant 3 semaines et 19 enfants nés à terme, la dose de 3 à 6 µg Al/kg pc./j. n'induit pas de modification de la formation osseuse (Naylor et al., 1999). Cette dose est considérée comme sans risque pour ces deux populations.

Ainsi, sur la base des données de toxicité et d'accumulation de l'aluminium chez l'insuffisant rénal ou l'enfant, l'*American Society for Clinical Nutrition* et le Groupe de travail de l'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (Klein, Alfrey et al. 1991) ont défini trois intervalles de doses caractérisant un risque pour ces populations lors d'exposition par voie parentérale :

- sans risque (1-2 µg/kg pc./j.);
- risque d'accumulation (15-30 µg/kg pc./j.);
- toxique (60 µg/kg pc./j.).

La FDA a limité la teneur en aluminium pour tous les solutés utilisés dans l'alimentation parentérale à 25 µg/L et en recommandant de ne pas dépasser 5 µg Al/kg pc./j. (FDA, 2010).

4.1.3.4. Génotoxicité

Plusieurs composés de l'aluminium (acétylacétionate, lactate, maltolate, fluorure, silicate, chlorure hexahydrate, aluminosilicate) ont montré une absence de potentiel génotoxique dans le test d'Ames (utilisant de nombreuses souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*). Les tests de mutations géniques sur cellules de mammifères sont aussi négatifs avec le chlorure d'aluminium.

L'ion Al³⁺ interagissant directement avec l'ADN, les sels qui le libèrent ont pu se révéler clastogènes *in vitro* et *in vivo* à forte dose. L'expertise menée par l'EFSa a cependant considéré que cet effet est probablement non pertinent pour l'Homme exposé par la voie alimentaire.

4.1.3.5. Cancérogenèse

■ Données expérimentales

L'EFSa, dans son avis de 2008, considère que « la base de données sur la cancérogenèse des composés aluminiques est limitée. Dans l'étude la plus récente, rien n'a indiqué un quelconque potentiel cancérogène chez des souris ayant reçu du sulfate d'aluminium et de potassium ajouté à fortes doses dans l'alimentation. Globalement, le groupe scientifique a conclu qu'il est improbable que l'aluminium soit cancérogène chez l'Homme aux doses alimentaires pertinentes » (EFSa, 2008).

Les études expérimentales sont succinctement résumées dans les paragraphes suivants.

Chez le rat, traité pendant 2 à 2,5 ans par le sulfate d'aluminium et de potassium dans l'eau de boisson, une augmentation de l'incidence des tumeurs est observée à 1,2 mg Al/kg pc./j. Le type de tumeurs et l'apport en aluminium dans l'aliment de base ne sont pas spécifiés (Schroeder, 1975).

Chez le rat exposé pendant 2 ans par la nourriture à un mélange de phosphore d'aluminium et de carbonate d'ammonium dégageant de l'hydrogène phosphoré et apportant 1,4 mg Al/kg pc./j., aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'est observée (Hackenberg, 1972; EFSa, 2008).

Après exposition au sulfate d'aluminium et de potassium par l'eau de boisson, à raison de 1,2 mg Al/kg pc./j. pendant 2 à 2,5 ans, l'incidence des tumeurs solides et des leucémies augmente chez les souris les femelles.

Une seule dose est cependant étudiée et les résultats manquent de précision (Schroeder et Mitchener, 1975; EFSA, 2008).

L'administration orale chez la souris de sulfate d'aluminium et de potassium pendant 20 mois ne montre aucune augmentation du nombre de tumeurs ni aucune lésion proliférative, à aucune des 4 doses testées (jusqu'à 850 mg Al/kg pc./j.). Ces résultats permettent de conclure à l'absence de potentiel cancérigène du sulfate d'aluminium et de potassium chez la souris dans cette étude (Oneda, Takasaki *et al.* 1994; EFSA 2008).

En conclusion, les données expérimentales chez l'animal de laboratoire montrent que les sels d'aluminium, en cas d'exposition par voie orale, ne sont pas cancérigènes.

■ Données épidémiologiques

Chez l'Homme, des études épidémiologiques établissant une relation entre l'exposition professionnelle aux poussières d'aluminium et les cancers du poumon et de la vessie ont conduit le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) à classer la production d'aluminium dans le groupe I des cancérigènes (cancérigènes pour l'Homme) (CIRC, 1987). Cependant, il est généralement admis qu'en milieu professionnel, d'autres facteurs pourraient participer au processus de cancérogenèse, dont les hydrocarbures aromatiques, les amines aromatiques, les composés nitrés et l'amiante. Ce type d'exposition à des particules d'aluminium, dans ce cadre professionnel spécifique, n'est pas pertinent pour la question examinée dans ce rapport.

■ Relation avec le cancer du sein

À la suite de publications incriminant l'utilisation des antitranspirants dans l'augmentation de l'incidence des cancers du sein, en particulier ceux situés dans le quadrant supéro-latéral (Darbre, 2003; Harvey et Darbre, 2004), la question de la relation entre ces cancers et l'exposition aux antitranspirants a suscité des controverses scientifiques.

En faveur de cette hypothèse, on a évoqué l'âge précoce d'apparition des cancers chez les utilisateurs d'antitranspirants, la localisation de ces cancers, proche du site d'application des antitranspirants, l'action œstrogénique de l'aluminium sur la lignée de cellules tumorales mammaires MCF7 et la progression concomitante des ventes d'antitranspirants et de l'incidence des cancers du sein (McGrath, 2003; Darbre, 2005; McGrath, 2009). Aucun lien de causalité n'est cependant montré.

Pour certains auteurs, la nature tissulaire du quadrant supéro-latéral du sein, plus dense que les autres zones, pourrait expliquer une plus forte incidence de lésions pré-cancéreuses et cancéreuses dans ce quadrant comparé aux autres (Lee, 2005).

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

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

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

Le niveau de preuve est globalement faible, mise à part l'étude cas-témoins (Mirick *et al.*, 2002), seule étude épidémiologique rigoureuse sur le plan méthodologique.

En effet cette dernière étude cas-témoins inclut 813 cas de cancer du sein (diagnostiqués dans l'état de Washington entre novembre 1992 et mars 1995) et 793 témoins appariés sur l'âge.

L'analyse multivariée a été réalisée parmi les sujets déclarant avoir utilisé au moins une fois dans la vie une méthode d'épilation des aisselles (soit plus de 90 % des 1 606 sujets inclus).

Aucune des pratiques étudiées (usage exclusif d'antitranspirants ou déodorants, usage régulier d'antitranspirants et/ou déodorants ou utilisation dans l'heure suivant l'épilation) n'a eu d'impact sur le risque de cancer du sein (*odds ratios* entre 0,9 et 1,2, non significatifs, ajustés pour les principaux facteurs de risque connus). Cependant, la variable utilisée « *ever regularly use* » étant binomiale (oui/non), l'étude ne permet pas de prendre en compte l'intensité de cette utilisation régulière ainsi que la durée, ce qui pourrait masquer une différence entre les cas et les témoins. Sachant que l'utilisation de ces produits est très répandue, il aurait été préférable de considérer cette variable en classes (soit tous les jours, quelques fois par semaine, une fois par semaine) pour pouvoir calculer l'*odds ratios* pour chacune de ces classes.

Les auteurs de cette revue de la littérature (Namer *et al.*, 2008) ont mis en évidence toutes les limites des études publiées en faveur du lien entre cancer du sein et exposition aux antitranspirants : faibles échantillons, biais méthodologiques, absence de groupes comparateurs et difficultés de transposition des modèles cellulaires. Par contre, les éventuelles limites de l'étude cas-témoins n'ont pas été discutées.

Néanmoins, cette publication n'apporte pas non plus d'éléments définitifs pouvant étayer la conclusion des auteurs présentée dans le titre « L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein », à savoir que la question posée du lien entre utilisation de déodorants/antitranspirants et risque de cancer du sein est « sans intérêt en termes de santé publique ».

Si la conclusion à laquelle aboutissent Namer *et al.* (2008) semble rassurante, elle n'aborde pas la composante multifactorielle du cancer du sein et les études analysées ne permettent pas d'exclure définitivement le lien entre les antitranspirants contenant les sels d'aluminium et ce risque.

Il n'en demeure pas moins que les données existantes ne permettent pas d'établir un faisceau d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre aluminium et cancer du sein.

L'Institut national du cancer aux États-Unis (2008)⁽⁵⁾ a également abouti à des conclusions similaires : le lien entre exposition à l'aluminium et cancer repose sur des données peu nombreuses et toutes très discutables méthodologiquement. Aucun élément n'est actuellement suffisant pour qualifier l'aluminium de cancérigène.

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

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

4.1.3.6. Conclusion relative à la caractérisation du danger de l'aluminium

Les nombreux composés de l'aluminium présentent des propriétés chimiques variables qui peuvent conditionner la réactivité de ces composés.

Faiblement absorbés par voie orale à partir de l'eau (environ 0,3 %) et l'aliment (environ 0,1 %), ces composés semblent également peu absorbés par voie cutanée, d'après l'analyse critique de l'étude présentée dans ce rapport. Les résultats d'absorption cutanée *in vitro*, fortement variables, conduisent à utiliser la valeur de 0,5 % pour l'absorption sur peau normale et 18 % pour l'absorption sur peau lésée.

Par voie orale, l'aluminium présente une toxicité faible, bien que variable selon le composé, (DL₅₀ de 164 à 980 mg Al/kg pc.).

Le potentiel irritant de l'aluminium est insuffisamment caractérisé chez l'animal ; les composés de l'aluminium peuvent être corrosifs jusqu'à peu ou pas irritants. Des cas d'irritations cutanées ont été observés chez des patients traités avec de fortes concentrations en sels d'aluminium pour une hyperhydrose. Des données complémentaires seraient nécessaires pour mieux contrôler les risques d'irritation des produits contenant ces sels. Les cas de sensibilisation sont également rares.

Après administration d'aluminium à doses répétées, des effets neurotoxiques ainsi que des effets sur les testicules, l'embryon et le développement du système nerveux sont observés chez l'animal (EFSA, 2008b). En ce qui concerne la NOAEL, l'Afssaps estime plus pertinente de retenir la valeur de 22 mg/kg pc./j. (obtenue dans une étude chez le chien et basée sur une diminution du poids corporel et de modifications histopathologiques du rein et du foie) que celle de 10 mg/kg pc./j. retenue par l'EFSA.

Les effets de l'aluminium chez l'Homme (neurotoxicité, atteinte osseuse, anémie) sont bien connus chez les insuffisants rénaux exposés de façon chronique, ainsi que chez les prématurés alimentés par voie parentérale. La dose maximale de 5 µg Al/kg pc./j. est considérée sans risque d'accumulation par la FDA pour l'utilisation de solutés par voie parentérale pour deux populations dont la fonction rénale est diminuée : les enfants prématurés et les insuffisants rénaux.

L'EFSA a considéré que les résultats de génotoxicité observés ne sont probablement pas pertinents pour l'Homme exposé par la voie alimentaire. En effet, les études chez l'animal ne mettent pas en évidence de potentiel cancérigène. Les données épidémiologiques disponibles n'établissent pas non plus de lien entre l'exposition par voie cutanée à l'aluminium et le cancer. Aucun élément n'est actuellement suffisant pour considérer l'aluminium comme cancérigène.

4.1.3.7. Conclusion sur le choix de la valeur toxicologique de référence (UTR)

■ UTR relative aux effets osseux et neurotoxiques

La dose de 5 µg Al/kg pc./j. est considérée sans risque d'accumulation de l'aluminium pour les patients alimentés par voie parentérale par la FDA. Il est entendu que cette dose est spécifique de populations particulières, mais dont la protection pourrait assurer celle de la population générale. Il est à noter qu'aucune UTR n'est dérivée de la population générale.

Afin d'utiliser une telle dose dans l'évaluation du risque pour la population générale exposée aux produits cosmétiques, il convient de prendre en compte une marge de sécurité. Celle-ci peut être limitée à 10, valeur du facteur de sécurité pour les variations interindividuelles.

■ UTR relative aux autres effets systémiques

La variabilité dans les résultats observés chez l'animal traité par différentes formes d'aluminium et les défauts méthodologiques de certaines études rendent difficile le choix d'une valeur toxicologique de référence.

En 2008, afin de proposer une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) pour l'aluminium, l'EFSA a publié une analyse complète de la littérature (EFSA 2008) et a fondé son évaluation sur une combinaison des éléments apportés par plusieurs études menées chez la souris, le rat et le chien, par voie orale. L'Afssaps a choisi de ne pas retenir l'étude donnant lieu à la plus faible NOAEL de 10 mg/kg pc./j. chez la souris, jugée non pertinente, et de retenir une NOAEL de 22 mg/kg pc./j. observée dans une étude sur 26 semaines chez le chien.

En l'absence de comparaison possible entre les toxicocinétiques chez l'animal et chez l'Homme et en raison de la biodisponibilité importante du lactate et du chlorure d'aluminium généralement utilisés dans les études, l'EFSA a jugé suffisante l'utilisation d'un facteur de 10 pour la variabilité inter-espèce et d'un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce. Étant donné l'absence de métabolisme des composés de l'aluminium, le choix d'un facteur pour la variabilité intra-espèce pourrait être discuté. Un facteur supplémentaire pourrait cependant être pris en compte, pour tenir compte de la variabilité de l'absorption selon le composé aluminique. Les temps nécessaires à l'élimination des sels d'aluminium sont également très variables, selon les capacités d'élimination. En effet, le temps de rétention dans l'organisme semble plus long chez l'Homme que chez les rongeurs ; cependant il existe peu d'informations permettant d'extrapoler les données des rongeurs à l'Homme (EFSA, 2008). Des marges de sécurité inférieures pourraient être envisagées, en se fondant sur des données complémentaires et comparatives par composé aluminique. En l'état des connaissances actuelles, une marge de 100 reste nécessaire dans l'évaluation du risque lié à l'ensemble des composés de l'aluminium.

Dans le cadre de l'évaluation du risque lié à l'exposition aux produits cosmétiques, la NOAEL de 22 mg Al/kg pc./j. est retenue, pour prendre en compte les effets systémiques sur le poids corporel, les testicules, le foie ou le rein, observés chez l'animal. Cette dose est modulée par l'absorption par voie orale estimée à 0,1 % pour obtenir la dose systémique correspondante, de 22 µg/kg pc./j.

4.2. Exposition

4.2.1. Historique

L'aluminium est utilisé pour ses propriétés antitranspirantes depuis le début du XX^e siècle. Commercialisé dès 1902 aux États-Unis sous forme de chlorure d'aluminium, il posait des problèmes de formulations (liquides, peu pratiques pour l'usage), de tolérance locale (irritation de la peau) et de détérioration des vêtements portés, en raison de sa forte acidité (pH de 2,5 à 3). La formulation a rapidement été améliorée : crème à base de sulfate d'aluminium, ajout d'urée ou de glycine comme tampons de l'acidité, utilisation de formes moins acides (lactates, formates, alun) se révélant moins efficaces. En 1940, l'utilisation du chlorohydrate d'aluminium, dont le pH est plus élevé, permet de réduire le potentiel irritant. Par ailleurs, sa forme solide le rend utilisable dans des formulations plus variées.

D'autres usages sont présentés dans le tableau 7.

4.2.2. Exposition par voie cutanée

4.2.2.1. Estimation des doses d'exposition externe

Parmi les produits cosmétiques, les déodorants et antitranspirants représentent une source majeure d'exposition à l'aluminium, en raison des concentrations relativement élevées en aluminium (voir tableau 7) et de leur fréquence d'utilisation qui peut être quotidienne.

Par ailleurs, les préoccupations sanitaires ont pu porter sur ce type de produit, comme l'énonçait la saisine de la DGS en 2004.

Ainsi, il a été choisi de porter l'attention de l'évaluation du risque sur l'exposition chronique aux déodorants et antitranspirants.

Afin de déterminer la quantité d'aluminium à laquelle est exposé l'utilisateur de produits cosmétiques, les recommandations du CSSC (SCCP, 2006) ont été utilisées. Celles-ci indiquent une surface traitée de 100 cm², et une quantité de 0,5 g de produit par jour pour un déodorant, assimilable à un antitranspirant en terme de quantité.

Cette quantité est cohérente avec les données issues d'une étude réalisée aux États-Unis chez des utilisateurs de produits cosmétiques (Loretz, Api *et al.*, 2006). La quantité moyenne quotidienne utilisée par les 340 personnes du groupe utilisant un antitranspirant est de 0,79 g (moyenne géométrique est de 0,56 g et au 90^e percentile elle est de 1,70 g).

Les représentants de l'Industrie cosmétique en France ont été interrogés en mars 2007 sur l'utilisation de l'aluminium. Leurs réponses sont rassemblées dans le tableau 7. Parmi les composés de l'aluminium utilisés dans les cosmétiques (**chlorure d'aluminium, l'hydroxybromure d'aluminium, l'aluminium zirconium trichlorohydrate, etc.**), le chlorohydrate d'aluminium est l'un des plus fréquents.

Les différents types de produits contenant de l'aluminium sont indiqués dans le tableau 7.

L'aluminium est utilisé pour diverses fonctions, dans plusieurs catégories de produits :

- antitranspirant, sous différentes formes ;
- abrasif, dans des produits dentaires, ou des produits de soin pour le visage et le corps ;
- agent de viscosité, dans des produits de soin et des produits de maquillage ;
- absorbant dans des masques pour le visage (le silicate d'aluminium peut être utilisé jusqu'à 80 % pour cet usage).

Utilisé comme antitranspirant, l'aluminium est surtout sous forme de chlorohydrate, mais on utilise aussi l'aluminium capryloyl glycine, le sesquichlorohydrate d'aluminium, l'hydroxychlorure d'aluminium ou encore le chlorure d'aluminium. Le chlorohydrate d'aluminium est présent sous différentes formes de produits cosmétiques : aérosol (« spray »), bille (« roll-on »), ou « stick », dans lesquels il est utilisé à 5 %, 15 % et 20 % respectivement (tableau 7).

Tableau 7 : Concentration d'utilisation des sels d'aluminium dans les différentes catégories de produits cosmétiques, d'après les représentants des Industries du secteur cosmétique (données, 2007)

Catégorie de produits cosmétiques	Sel d'aluminium Nom INCI	Usages	Concentrations maximales en sel
Déodorants et antisudoraux	Aluminium chlorohydrate	Antitranspirant	Jusqu'à 20 % (« spray » : 5 % « roll-on » : 15 % « stick » : 20 %)
	Aluminium capryloyl glycine	Antitranspirant	1 %
	Potassium alum (Sulfate d'aluminium et de potassium)	Antitranspirant	NC
	Aluminium sesquichlorohydrate (de 2,5 à 3 %) + aluminium capryloyl glycine* (de 1 à 2 %)	Antitranspirant	3,5 à 5 %
	Hydroxychlorure d'aluminium	Déodorant	5 %
Produits pour le rasage	Potassium alum	Agent apaisant	NC
Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau	Aluminium Starch Octenylsuccinate	Agent de Viscosité	1 à 5 %
	Aluminium sulfate	Astringent	0,17 %
	Magnésium aluminium silicate	Agent de viscosité	2 %
Masque de beauté	Aluminium starch octenylsuccinate	Absorbant	20 %
Fonds de teint	Magnésium aluminium silicate	Epaississant	1,3 %
Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux	Magnésium aluminium silicate	Epaississant	0,8 à 2,4 %
Produit de maquillage du visage	Hydroxychlorure d'aluminium	Agent astringent- visage	1,5 %
	Oxyde d'aluminium (Alumina)	Agent de support des laques de colorants	ongles : 2 % visage et lèvres : 3 % yeux : 10 %
	Oxyde d'aluminium (Alumina)	Hydratant, agent de support des poudres- visage	2 %
Crèmes de soin pour le corps et le visage	Stéarates d'aluminium	Agent épaississant	3 %
Produits de soins pour le visage et le corps	Silicate d'aluminium (argile)	Agent abrasif, absorbant et hydratant	10 %
Masque de beauté	Silicate d'aluminium (argile)		60 à 80 %
Produits solaires	Hydroxyde d'aluminium	Agent d'enrobage du dioxyde de titane	1,5 %
Produits pour soins dentaires et buccaux	Oxyde d'aluminium (Alumina)	Abrasif	3 à 5 %
Dentifrices fluorés	Fluorure d'aluminium		1 %
Colorant	Hydroxyde d'aluminium		1 %
	Oxyde d'aluminium		1 %
	Silicate d'aluminium		1 %

*aluminium capryloyl glycine : capryloyl glycine + aluminium hydroxyde

NC : non communiqué

4.2.2.2. Calcul de la dose d'exposition systémique (SED) relative à l'utilisation d'antitranspirant

Les recommandations du CSSC et de l'OCDE incitent à utiliser la dose absorbable, incluant la dose ayant réellement pénétré à travers la peau à 24 h ainsi que la dose subsistant dans les couches viables de celle-ci, pour tenir compte d'un effet réservoir de la peau. Dans le cas de l'aluminium, au vu du stockage potentiel pendant de longues durées dans différents organes, il apparaît d'autant plus nécessaire de considérer cette réserve.

Ainsi, les quantités liées à l'exposition quotidienne au chlorohydrate d'aluminium sont estimées dans deux cas :

- scénario 1 : cas classique, d'une peau normale, sans occlusion, le taux d'absorption de 0,5 % est utilisé ;
- scénario 2 : cas, d'une peau lésée avec occlusion, peut être représentatif d'une partie des cas d'exposition raisonnablement prévisibles, lorsque la peau a été rasée auparavant, ou épilée à la cire, ou encore comporte des micro-coupures. La variabilité des modifications de la peau provoquée par le rasage est cependant difficile à estimer. Le taux de 18 %, issu des résultats *in vitro* sur peau « strippée », est utilisé pour ce scénario.

Le chlorohydrate d'aluminium $\text{Al}_2\text{Cl}(\text{OH})_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a une masse molaire de 210 g/mol. Celle de l'aluminium est de 26,98 g/mol. L'aluminium représente donc 12,85 % du chlorohydrate d'aluminium.

Ainsi, pour une application quotidienne de 0,5 g de produit à base de 20 % de chlorohydrate d'aluminium (soit 2,5 % en aluminium), l'exposition quotidienne en $\mu\text{g Al/kg pc./j.}$ est de :

$$0,5 \times 1\,000 \times 20 \% \times 12,85 \% \times 1\,000/60$$

soit 214 $\mu\text{g Al/kg pc./j.}$

L'estimation des quantités d'aluminium absorbé via une exposition quotidienne à un antitranspirant contenant 20 % de chlorohydrate d'aluminium est présentée dans le tableau 8 ci-dessous. Selon le premier scénario, la dose systémique est de 1,04 $\mu\text{g/kg pc./j.}$; selon le deuxième scénario, elle est de 37,5 $\mu\text{g/kg pc./j.}$

Tableau 8 : Exposition systémique à l'aluminium par un antitranspirant

Quantité appliquée (mg)			exposition quotidienne en $\mu\text{g Al/kg pc.}$	Dose d'exposition systémique ($\mu\text{g Al/kg pc./j.}$)	
Produit	chlorohydrate d'aluminium	Al		absorption 0,5 %	absorption 18 %
500	100	12,85	214	1,04	37,5

Cette estimation de l'exposition systémique se limite à celle des antitranspirants. L'exposition à l'ensemble des produits cosmétiques reste à préciser ultérieurement.

4.2.2.3. Estimation de l'exposition par l'eau et l'aliment

Afin de disposer de données comparatives, les éléments d'exposition à l'aluminium d'origine alimentaire sont mentionnés ici, sans être pris en compte dans la suite de l'évaluation du risque.

Le rapport de l'EFSA publié en 2008 rapporte l'exposition à l'aluminium alimentaire. Celle-ci a pu être établie à partir de plusieurs études sur les comportements alimentaires dans différents pays d'Europe ; l'aluminium présent dans l'alimentation provient de diverses sources (matières premières contenant naturellement de l'aluminium, additifs alimentaires, et pendant les opérations de transformation et stockage via les matériaux au contact des denrées alimentaires contenant de l'aluminium).

En Europe, l'exposition totale à l'aluminium par voie alimentaire est estimée de 0,2 à 1,5 mg Al/kg pc./semaine pour un adulte de 60 kg (soit 0,03 à 0,2 mg Al/kg pc./j.). Les données françaises estiment l'exposition des enfants de 3 à 15 ans au 97,5^e percentile, à 0,7 mg Al/kg pc./semaine (soit 0,1 mg Al/kg pc./j.) et celle des adultes à 0,4 mg Al/kg pc./semaine (soit 0,06 mg Al/kg pc./j.) (EFSA 2008).

En France, en considérant une absorption par voie orale de 0,1 %, on peut donc estimer que l'exposition systémique est de 0,1 µg/kg pc./j. pour les enfants et 0,06 µg/kg pc./j. pour les adultes. L'exposition est cependant très variable au sein de la population (EFSA, 2008).

5. Évaluation du risque

Comme mentionné plus haut, il a été choisi de porter l'attention de l'évaluation du risque sur l'exposition chronique aux déodorants et antitranspirants, en raison des concentrations relativement élevées en aluminium et de la fréquence d'utilisation de ces produits qui peut être quotidienne.

5.1. Tolérance locale

Bien que les cas notifiés soient rares, l'application d'antitranspirants contenant certaines formes d'aluminium semblent pouvoir induire des irritations de la peau. Les composés chloro-aluminiques réagissant avec l'eau pour libérer des quantités variables d'acide chlorhydrique, certains d'entre eux sont corrosifs (AlCl_3 anhydre) ou irritants (formes partiellement hydrolysées). Les données toxicologiques sont cependant insuffisantes pour caractériser ce danger.

5.2. Risques liés aux effets systémiques

5.2.1. Cancérogenèse

Comme cela est discuté dans la partie « cancérogenèse », sur la base des données actuelles disponibles, l'exposition à l'aluminium par voie cutanée ne peut pas être considérée comme présentant un risque cancérogène.

5.2.2. Autres effets systémiques

■ Effets osseux et neurotoxicité

La dose de $5 \mu\text{g Al/kg pc./j.}$ pourrait être retenue comme une dose de référence pour les effets neuro-toxiques et osseux chez l'Homme. La marge de sécurité doit être supérieure à 10 dans la mesure où le facteur de sécurité de 10 relatif à la variabilité inter-espèce n'est pas nécessaire.

Les expositions par voie cutanée ont été estimées selon deux scénarios : un premier scénario correspondant à l'absorption par une peau normale, avec un taux de 0,5 %, et un deuxième scénario considérant un taux d'absorption maximalisé à 18 % correspondant aux conditions d'exposition d'une peau lésée sous occlusion.

Dans le cas du scénario 1 (exposition quotidienne à 0,5 g de produit à 20 % en chlorohydrate d'aluminium sur peau normale, ou 2,5 % en aluminium), la dose d'exposition systémique (SED) est de $1,04 \mu\text{g Al/kg pc./j.}$

La marge de sécurité (Valeur de référence chez l'Homme/SED) calculée est la suivante :

$$\text{MoS} = 5/1,04 = 4,8$$

La marge de sécurité est inférieure à 10.

Pour atteindre une marge de sécurité suffisante de 10, la concentration maximale en chlorohydrate d'aluminium dans le produit devrait être de 9,3 % (soit 1,2 % en aluminium).

Dans le cas du scénario 2 (exposition quotidienne à 0,5 g de produit à 20 % en chlorohydrate d'aluminium sur peau lésée avec occlusion), l'exposition systémique de $37,5 \mu\text{g Al/kg pc./j.}$ est supérieure de 7,5 fois à la valeur de référence chez l'Homme.

Afin de protéger le consommateur des risques osseux et neurotoxiques liés à une application régulière à long terme, il conviendrait donc de limiter la concentration d'aluminium dans les produits cosmétiques à 1,2 % et de prévenir toute utilisation sur peau lésée.

■ Autres effets toxiques chez l'animal

Les études toxicologiques disponibles ont permis de retenir une NOAEL de 22 mg Al/kg pc./j. par voie orale. Elle est fondée sur une diminution du poids corporel et des modifications histopathologiques au niveau du rein et du foie dans une étude sur 26 semaines chez le chien.

Les expositions par voie cutanée ont été estimées pour deux scénarios : scénario 1, correspondant à l'absorption par une peau normale, avec un taux de 0,5 %, et scénario 2, considérant un taux d'absorption maximalisé à 18 % correspondant aux conditions d'exposition d'une peau lésée sous occlusion.

L'utilisation de données animales implique l'emploi d'une marge de sécurité (MoS) afin de déterminer un niveau d'exposition acceptable pour le consommateur. La marge de sécurité doit être supérieure ou égale à 100.

Les marges de sécurité sont calculées en fonction des 2 scénarios.

Dans le cas de l'aluminium où l'absorption par voie orale est particulièrement faible, il convient de moduler la NOAEL voie orale par le taux d'absorption par cette voie.

Pour l'utilisateur de produits cosmétiques à base d'aluminium, une dose d'exposition systémique acceptable peut être déterminée sur la base de la NOAEL de 22 mg Al/kg pc./j., corrigée par la faible absorption orale de 0,1 %, soit 22 µg Al/kg pc./j.,

Les marges de sécurité (= NOAEL x absorption voie orale/SED) calculées sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Marges de sécurité (MoS)

PARAMETRES	Calcul de la MoS pour une absorption cutanée correspondant à l'absorption par une peau normale	Calcul de la MoS pour une absorption cutanée correspondant à l'absorption par une peau lésée
Concentration en Aluminium (%)	2,5	
Quantité d'exposition quotidienne (g/j)	0,5	
Taux d'absorption cutanée (%)	0,5	18
SED (µg/kg pc./j.)	1,04	37,5
NOAEL (dose externe) (mg/kg pc./j.)	22	
Absorption voie orale (%)	0,1	
NOAEL corrigée par l'absorption de 0,1 % (dose interne) (µg/kg pc./j.)	22	
MoS = NOAEL / SED	21	0,6

Dans le cas du scénario 1 (peau normale) : la marge de sécurité est de 21. Elle est cependant insuffisante puisqu'inférieure à 100.

Pour atteindre une marge de sécurité suffisante de 100, la concentration maximale en chlorohydrate d'aluminium dans le produit devrait être de 4,1 % (arrondi 0,6 % en Aluminium).

Dans le cas du scénario 2 (peau lésée), la marge de sécurité est largement insuffisante quelque soit la concentration retenue.

6. Conclusion et recommandations

L'évaluation des risques liés à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques a été centrée sur les antitranspirants, produits susceptibles de contenir des quantités importantes d'aluminium et dont l'utilisation est quotidienne. Ces produits avaient par ailleurs soulevé des questions sur leur risque cancérogène.

Les conclusions suivantes peuvent être prises à l'issue de l'évaluation réalisée.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la tolérance locale des antitranspirants contenant des sels d'aluminium.

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

À partir des données chez l'Homme, l'évaluation du risque a permis de déterminer à 1,2 % la concentration maximale en aluminium ne présentant pas de risque osseux ou neurotoxique, pour une application quotidienne à long terme de produit cosmétique.

Cependant, les études chez l'animal ont mis en évidence des effets additionnels relatifs à l'exposition à l'aluminium, qui ne peuvent pas être exclus de l'évaluation du risque. Sur la base de ces effets après exposition chronique, les marges de sécurité calculées sont insuffisantes, ne permettant pas d'exclure un risque pour la santé du consommateur. Cette évaluation du risque a permis donc de conclure que la concentration maximale devrait être restreinte à 0,6 % en aluminium dans les produits antitranspirants.

En conclusion, afin de limiter le risque lié aux effets systémiques de l'aluminium lors d'une exposition chronique, la restriction de la concentration en aluminium à 0,6 % dans les produits antitranspirants ou déodorants est proposée.

En l'état actuel des connaissances la limite maximale proposée de 0,6 % en aluminium pourrait être applicable à l'ensemble des formes aluminiques.

Recommandations de l'Afssaps

Par ailleurs, lors de cette évaluation du risque, plusieurs points nécessitant de préciser les conditions d'utilisation sans risque pour le consommateur ont été soulevés.

Il est à noter que la valeur d'absorption cutanée retenue dans le cas d'une peau lésée n'a pas été utilisée dans l'évaluation du risque car il n'est pas possible de proposer une concentration sans risque pour les consommateurs dans ce cas. Cependant, étant donné la forte absorption dans ces conditions, il serait nécessaire d'informer le consommateur que les produits antitranspirants ou déodorants ne doivent pas être utilisés après le rasage ou en cas de lésion de la peau. Il est recommandé que cette information figure sur le conditionnement.

Cette évaluation du risque ne prend pas en compte non plus l'exposition totale aux divers produits cosmétiques susceptibles de contenir de l'aluminium. Elle reste en effet centrée sur les déodorants et

antitranspirants dont l'usage est jugé le plus important de par sa fréquence et ses concentrations en aluminium. Les conclusions adoptées sont donc susceptibles d'évoluer par la suite en fonction d'une évaluation prenant en compte les différentes catégories de produits et leurs usages. Des données spécifiques aux autres conditions d'exposition (quantités, absorption cutanée, toxicité) pourraient permettre d'affiner l'évaluation du risque liée à l'utilisation d'aluminium dans d'autres produits cosmétiques.

De plus, étant donné les nombreuses incertitudes liées aux données obtenues avec les différentes formes d'aluminium, l'obtention de données expérimentales spécifiques aux formes d'aluminium utilisées dans les produits cosmétiques est fortement souhaitable. Une évaluation du risque affinée serait cependant nécessaire pour ce faire ; il conviendrait de disposer de :

- données d'absorption cutanée sur peau normale des différents composés de l'aluminium ;
- données de toxicité systémique et d'absorption orale spécifiques aux différents composés de l'aluminium utilisés en cosmétique, comme le chlorhydrate d'aluminium.

À ce stade des connaissances l'Afssaps estime qu'il convient de saisir la Commission Européenne afin de définir les conditions d'utilisation sans risque des antitranspirants et d'autres produits cosmétiques contenant de l'aluminium.

7. Bibliographie

AFSSAPS/AFSSA/INVS (2003). Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. Eaux, aliments, produits de santé.

En ligne : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5478 (dernière consultation le 28/01/2011)

Alfrey A.C., LeGendre G.R., Kaehny W.D. (1976). The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. The New England Journal of Medicine, 294 : 184-188.

Anane R., Bonini M., Grafeille J.-M., Creppy E.E. (1995). Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. Archives of Toxicology, 69: 568-571.

Berlyne G.M., Ben-Ari J., Pest D., Weinberger J., Stern M., Levine R. et al. (1970). Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. Lancet, 7671: 494-496.

Bishop N.J., Morley R., Chir B., Day J.P., Lucas A., (1997). Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. The New England Journal of Medicine, 336 : 1557-1562.

Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) (1987). Monographie CIRC. Volume 34, supplément 7.

En ligne : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/suppl7.pdf> (dernière consultation le 28/01/2011)

Darbre P.D. (2003). Underarm cosmetics and breast cancer. Journal of Applied Toxicology, 23: 89-95.

Darbre P.D. (2005). Aluminium, antiperspirants and breast cancer. Journal of Inorganic Biochemistry, 99: 1912-1919.

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

En ligne : <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir2948/pdf/754.pdf> (dernière consultation le 28/01/2011)

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

Ellis H., Scurr J.H. (1979). Axillary hyperhidrosis - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. Postgraduate Medical Journal, 55: 868-869.

Environnement Canada, Santé Canada (2000). Etat de la science : chlorure d'aluminium, nitrate d'aluminium et sulfate d'aluminium.

En ligne : <http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=Fr&n=491F0099-1> (dernière consultation le 28/01/2011)

Food and Drug Administration (FDA) (2010). Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. CFR - Code of Federal Regulations Title 21.

En ligne : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.323> (dernière consultation le 28/01/2011)

- Flarend R., Bin T., Elmore D., Hem S.L. (2001). A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food and Chemical Toxicology*, 39: 163-168.
- Garg S., Loghdey S., Gawkrödger J.D. (2010). *Contact Dermatitis*, 62: 57-58.
- Goh C.L. (1990). Aluminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. Evaporimeter assessment. *International Journal of Dermatology*, 29 : 369-370.
- Golub M.S., Germann S.L. (2001). Long-term consequences of developmental exposure to aluminum in a suboptimal diet for growth and behavior of Swiss Webster mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 23: 365-372.
- Golub M.S., Germann S.L., Han B., Keen C.L. (2000). Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. *Toxicology*, 105: 107-117.
- Hackenberg U. (1972). Chronic ingestion by rats of standard diet treated with aluminium phosphide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23: 147-158.
- Harvey P.W. and Darbre P.D. (2004). Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *Journal of Applied Toxicology*, 24: 167-176.
- Klein G.L., Alfrey A.C., Miller N.L., Sherrard D.J., Hazlet T.K., Ament M.E. *et al* (1982). Aluminum loading during total parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 35: 1425-1429.
- Klein, G. L. (1990). Nutritional aspects of aluminium toxicity. *Nutrition Research Reviews*, 3: 117-141.
- Klein, G. L. (2005). "Aluminum: new recognition of an old problem." *Current Opinion in Pharmacology*, 5: 637-640.
- Koo W.W., Kaplan L.A., Bendon R., Succop P., Tsang R.C., Horn J. *et al* (1986). Response to aluminum in parenteral nutrition during infancy. *Journal of Pediatrics*, 109: 877-883.
- Krewski D., Yokel R.A., Nieboer E., Borchelt D., Cohen J., Jean Harry *et al* (2007). Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology Environmental Health Part-B: Critical Review*, 10: 1-269.
- Laboratoire PMIC (2007). *In vitro* percutaneous absorption of aluminium chlorohydrate through human skin. , PMIC, Antony, France.
- Lee A. H. (2005). Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast* 14: 151-152.
- Loretz L., Api A.M., Barraj L., Burdick J., Davis A., Dressler W. *et al* (2006). Exposure data for personal care products: hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food and Chemical Toxicology*, 21: 89-107.
- Mameli O., Caria M.A., Melis P., Zambenedetti P., Ramila M., Zatta P. (2006). Effect of aluminum consumption on the vestibulo-ocular reflex. *Metabolism Brain Diseases*, 21: 89-107.
- McGrath K. G. (2003). An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *European Journal of Cancer Prevention* 12: 479-485.

Mirick D.K., Davis S., Thomas D.B. (2002). Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94 : 1578-1580.

Naylor K.E., Eastell R., Shattuck K.E., Alfrey A.C., Klein G.L. (1999). Bone turnover in preterm infants. *Pediatric Research*, 45 : 363-366.

Ott S.M., Maloney N.A., Klein G.L., Alfrey A.C., Ament M.E. *et al.* (1983). Aluminum is associated with low bone formation in patients receiving chronic parenteral nutrition. *Annals of Internal Medicine*, 98: 910-914.

Parsons U., Davies C., Goode C., Ogg C., Siddiqui J. (1971). Aluminium in bone from patients with renal failure. *British Medical Journal*, 30: 273-275.

Pettersen J.C., Hackett D.S., Zwicker G.M. and Gary L. Sprague (1990). Twenty-six week toxicity study with KASAL® (basic sodium aluminum phosphate) in beagle dogs. *Environmental Geochemistry and Health*, 12: 121-123.

Santé Canada (1998). Aluminium. En ligne : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/aluminum/aluminum-fra.pdf (dernière consultation le 28/01/2011)

Scientific Committee on Consumer Product (SCCP) (2006). Opinion on Basic criteria for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients- updated March 2006 (SCCP/0970/06).
En ligne : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_03.pdf (dernière consultation le 14/10/2011)

Scientific Committee on Consumer Product (SCCP) (2006). The SCCP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 6th revision.
En ligne : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_03j.pdf (dernière consultation le 28/01/2011)

Scholes K.T., Crow K.D., Ellis J.P., Harman R.R., Saihan E.M. (1978). Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminium chloride hexahydrate. *British Medical Journal*, 2: 84-85.

Schreeder M.T., Favero M.S., Hughes J.R., Petersen N.J., Bennett P.H., Maynard J.E. (1983). Dialysis encephalopathy and aluminum exposure: an epidemiologic analysis. *Journal of Chronic Diseases*, 36 : 581-593.

Schroeder H.A. et Mitchener M. (1975). Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice . *Journal of Nutrition*, 105: 452-458.

Sedman A.B., Klein G.L., Merritt R.J., Miller N.L., Weber K.O., Gill W.L., *et al.* (1985). Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *The New England Journal of Medicine*, 312: 1337-43.

Sprague S.M., Corwin H.L., Wilson R.S., Mayor G.H., Tanner C.M. (1986). Encephalopathy in chronic renal failure responsive to deferoxamine therapy. Another manifestation of aluminum neurotoxicity. *Archives of Internal Medicine*, 146: 2063-2064.

Tosti A., Vincenzi C., Peluso A.M. (1990). Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Finn Chambers. *Contact Dermatitis*, 146: 48-49.

Ward M.K., Feest T.G., Ellis H.A., Parkinson I.S., Kerr D.N.S. (1978). Osteomalacia and dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne etiological agent, probably aluminum. *Lancet* 1:841-845.



L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147, boulevard Anatole France – F-93285 Saint-Denis Cedex – tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 – fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.fr