

Les adjuvants aluminiques dans les vaccins : sont-ils sans danger ?

L. Tomljenovic^{*},¹, et C.A Shaw²

¹ Enseignant chercheur postdoctoral, Groupe de Recherche sur la dynamique neuronale, Département d'Ophtalmologie et des Sciences visuelles, Université de British Columbia, 828 W. 10th Avenue, Vancouver, BC, V5Z 1L8, Canada

² Professeur titulaire, Départements d'Ophtalmologie et des Sciences visuelles et de Médecine expérimentale, et Programme d'études du 3^e cycle en Neurosciences, Université de British Columbia, 828 W. 10th Avenue, Vancouver, BC, V5Z 1L8, Canada

Résumé : L'aluminium est une neurotoxine, ce qui est démontré expérimentalement, et c'est l'adjuvant de vaccin le plus fréquemment utilisé. Alors que les adjuvants d'aluminium sont largement utilisés depuis près de 90 ans, le corps médical comprend encore très mal leurs mécanismes de fonctionnement. On remarque aussi une pénurie préoccupante de données concernant la toxicologie et la pharmacocinétique de ces composés. En dépit de cela, l'idée que l'aluminium dans les vaccins est sans danger semble être généralement acceptée. La recherche expérimentale, pourtant, montre clairement que les adjuvants aluminiques présentent le risque d'entraîner des désordres immunologiques sérieux chez l'Homme. L'aluminium sous forme d'adjuvant, en particulier, comporte un risque d'auto-immunité, d'inflammation cérébrale à long terme avec des complications neurologiques associées, et pourrait donc avoir des conséquences négatives graves sur l'état de santé général. A notre avis, la possibilité que les bénéfices des vaccins aient pu être exagérés et que le risque d'effets indésirables ait été sous-estimé n'a pas été évaluée de manière rigoureuse par la communauté scientifique et médicale. Nous espérons que cet article procurera le cadre d'une évaluation réellement nécessaire et longtemps attendue de ce problème médical fortement litigieux.

Mots-clés : adjuvants aluminiques, sûreté des adjuvants, auto-immunité, autisme, Syndrome de la Guerre du Golfe, sclérose en plaque, myofasciite à macrophages, neurotoxicité, crise, réponse immunitaire Th2, vaccins.

Received: February 18, 2011 Revised: May 10, 2011 Accepted: May 12, 2011

INTRODUCTION

L'aluminium est l'adjuvant vaccinal le plus fréquemment utilisé et, jusqu'à récemment, le seul autorisé à l'usage aux Etats-Unis [1, 4]. En son absence, les composants antigéniques de la plupart des vaccins (à l'exception des vaccins vivants atténués), ne réussissent pas à déclencher une réponse immunitaire adéquate [1, 5, 6]. Paradoxalement, alors que les adjuvants aluminiques sont largement utilisés depuis près de 90 ans [3], leur mécanisme précis de fonctionnement reste très mal compris [1, 2]. De plus, un nombre croissant d'études a établi un lien entre l'utilisation d'adjuvants d'aluminium et des conséquences auto-immunitaires graves chez les humains [5, 8]. Les conclusions du rapport de l'atelier *l'Aluminium dans les Vaccins* qui s'est tenu à Porto Rico en 2000 mettent en évidence le fait que les interrogations concernant la sûreté des adjuvants d'aluminium sont en effet légitimes [2]. Le consensus écrit établi parmi les participants à l'atelier a été noté sous la rubrique « incertitude omniprésente », terme utilisé pour dénoter ce qui restait inconnu sur la toxicité potentielle de l'aluminium provenant des adjuvants. Les préoccupations portaient spécifiquement sur : « 1/ la toxicologie et la pharmacocinétique, plus particulièrement le processus de transformation de l'aluminium chez les nourrissons et les enfants, 2/ les mécanismes par lesquels les adjuvants d'aluminium jouent sur le

système immunitaire, et 3/ la nécessité des adjuvants dans les doses de rappel. » Dans les derniers paragraphes du résumé de l'atelier, le rapport affirmait néanmoins que « l'utilisation de sels d'aluminium comme adjuvants dans les vaccins s'est révélée être sans danger et efficace » [2]. A la lumière des points soulevés par « l'incertitude omniprésente », cette déclaration reste discutable. Etant donné que de multiples vaccins aux adjuvants aluminiques sont souvent injectés aux jeunes enfants (de 2 à 6 mois), sur une seule journée au cours de sessions de vaccinations individuelles [9, 10], les préoccupations quant aux conséquences potentielles de la charge corporelle en aluminium provenant d'adjuvants peuvent être importantes [11, 12]. Ces problèmes méritent d'être sérieusement pris en compte puisque, pour autant qu'on sache, aucune étude adéquate n'a été menée pour évaluer la sûreté de l'injection simultanée de différents vaccins aux jeunes enfants. Une autre source de préoccupation porte sur l'absence de toute évaluation toxicologique de l'injection concomitante d'aluminium et d'autres composés toxiques connus qui entrent régulièrement dans la préparation commerciale des vaccins, comme le formaldéhyde, la formaline, le mercure, le phénoxyéthanol, le phénol, le borate de soude, le polysorbate 80 et le glutaraldéhyde [13, 14]. En dépit de cela, les adjuvants aluminiques continuent à être généralement considérés comme sans danger [2, 13], et certains chercheurs ont même conseillé que les recherches dans ce domaine n'aillent pas plus loin, malgré « l'absence de preuves de bonne qualité ». [15].

Dans l'article qui suit, nous chercherons à procurer une vue d'ensemble de ce que l'on sait à l'heure actuelle sur les adjuvants aluminiques, leurs modes de fonctionnement et les mécanismes de toxicité potentielle. Nous présenterons dans un premier temps les preuves bien établies qui impliquent l'aluminium dans un certain nombre de dérèglements neurologiques. Nous mènerons ensuite notre réflexion sur la controverse non-résolue concernant la sûreté des adjuvants aluminiques.

TOXICITÉ DE L'ALUMINIUM CHEZ LES ANIMAUX ET LES HUMAINS

L'aluminium est pour les systèmes biologiques une toxine aux effets bien démontrés [16], et dont les conséquences plus spécifiques sur le système nerveux ont été largement étudiées et publiées (Tableau 1). Dès 1911, le docteur William Gies avait récapitulé des données issues de 7 années d'analyses expérimentales sur les humains et les animaux quant aux effets de la consommation orale de sels d'aluminium, alors utilisés principalement dans les levures chimiques, la préservation des aliments et la fabrication de colorants [17]. Le résultat de ces études a amené Gies à conclure que : « l'utilisation dans les aliments de l'aluminium ou d'un composé d'aluminium quel qu'il soit est une pratique dangereuse. » Les inquiétudes de Gies ont depuis été corroborées par des études expérimentales qui montrent que l'exposition orale à l'aluminium à des niveaux « typiques » d'un « régime occidental » moyen sur une période de temps prolongée, produit sur les rongeurs des effets qui ont une similarité frappante avec ceux produits par l'injection intracérébrale de sels d'aluminium (Tableau 1), à l'exception des crises subites et des morts [18, 19]. Les animaux drogués à l'aluminium alimentaire de manière régulière font régulièrement preuve de résultats inférieurs dans les tâches d'apprentissage et de mémorisation, de concentration diminuée et de changements de comportements (trouble et comportements répétitifs) [18, 19]. S'accordant avec ces observations, le rapport toxicologique sur l'aluminium le plus récent et le plus complet, établi par l'Agence des Substances Toxiques et le Registre des Maladies (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR) établit qu' « il existe une banque de données relativement importante sur la toxicité orale de l'aluminium sur les animaux. Ces études identifient clairement le système nerveux comme étant la cible la plus sensible de la toxicité de l'aluminium » [16].

Chez l'homme, la toxicité de l'aluminium a été catégoriquement mise en relation avec le syndrome de l'encéphalopathie associé à la dialyse, également connu sous le nom de la démence des dialysés (Tableau 1). Ce syndrome se développe chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale et sont soumis à un traitement de dialyse chronique, et il est provoqué par l'accumulation d'aluminium injecté par voie intraveineuse à travers le fluide de la dialyse (qui est dérivé de l'eau du robinet traitée à l'aluminium [20]). La démence des dialysés est associée à des taux d'aluminium anormalement élevés dans le plasma et le cerveau et est généralement mortelle dans les 3 à 7 mois qui suivent la manifestation franche et soudaine des symptômes cliniques chez les patients qui ont été soumis à un traitement par dialyse pendant 3 à 7 ans [21, 22] (sauf s'ils étaient traités avec un chélateur comme la desferrioxamine (DFO) ou par osmose inversée pour retirer les sels d'aluminium de l'eau utilisée pour la préparation du fluide de la dialyse [20, 23]). Les symptômes apparaissent soudainement et s'aggravent soit pendant, soit immédiatement après une

session de dialyse [21, 22, 24-26]. Le premier symptôme à apparaître est une anomalie de l'élocution, suivie de tremblements, d'un contrôle psychomoteur affaibli, de pertes de mémoires, d'une concentration diminuée, de changements de comportement, de crises subites, de coma et de mort. [20-22, 24-26]. Bien que l'ingestion fréquente de médicaments contenant de l'aluminium ait également été considérée comme un facteur aggravant dans la démence de la dialyse [26], il faut noter qu'il n'y a jamais eu aucune incidence de ce syndrome avant que les sels d'aluminium ne soient introduits dans l'équipement de l'eau [21, 27]. De plus, le cas des patients qui exhibaient des symptômes s'est rapidement amélioré à partir du moment où des efforts ont été faits pour retirer l'aluminium du fluide de la dialyse, en dépit du fait qu'ils continuaient à ingérer de grandes quantités de gels fixateurs de phosphate qui contenaient de l'aluminium [21]. En plus de la démence de la dialyse, une série de complications neurodégénératives et d'affections telles les maladies d'Alzheimer [11, 28] et de Parkinson [29], la sclérose latérale amyotrophique (ALS) [29], la sclérose en plaques [30], le Syndrome de la Guerre du Golfe (GWS) [5, 6], l'autisme [31], et l'épilepsie [12], pourraient aussi être liées à une exposition à l'aluminium. S'il est probable que ces maladies soient d'étiologie multifactorielle, l'aluminium a certainement le potentiel de jouer le rôle d'un co-facteur toxique.

Tableau 1. Toxicité des composés d'aluminium dans le neurodéveloppement de diverses espèces

Source/ présentation de l'aluminium	Dosage & durée	Voie	Espèce	Effets indésirables sur le neurodéveloppement
Solution alimentaire standard pour nourrisson	≥20µg/kg/jour, >10 jours	Intraveineuse (parentérale)	Humain, enfant prématuré	Acquisition réduite du développement à l'âge de 18 mois (corrigé après terme), comme l'ont prouvé les résultats considérablement inférieurs sur l'Echelle du Développement mental de Bailey (BMDI) (perte moyenne d'un point sur l'échelle BMDI/jour d'alimentation intraveineuse exclusive, après ajustement de facteurs potentiellement confondants), comparée aux nourrissons alimentés avec des solutions à la composition d'Al réduite [32].
Antiacides contenant de l'Al	Chronique	Orale	Nourrissons humains	Craniosynostose (ossification prématurée du crâne et oblitération des sutures) [33]
Liquide de dialyse contenant de l'Al (provenant de l'eau du robinet traitée par sulfate d'Al)	1ppm, chronique (2-5 ans)	Intraveineuse	Humain, patients avec insuffisance rénale (15-61 ans au début du traitement par dialyse)	Difficultés d'élocution (bégaiements, dysarthrie, dyspraxie, aphasie motrice), troubles du mouvement (tics nerveux, tremblements, secousses myocloniques, crises subites, apraxie motrice), difficultés cognitives et changements de comportement (démence progressive, paranoïa, troubles, psychose), mort [21]
Sulfate-Al (présent comme flocculant dans les réserves d'eau potable, distribué en forte quantité par accident)	500-3000 x la limite acceptable sous la législation européenne (0,200 mg/L), chronique (15 ans)	Orale	Adulte humain (femme, 44 ans)	Angiopathie β amyloïde précoce et sporadique (maladie liée à l'Alzheimer), difficulté à trouver ses mots, démence progressive, hallucinations visuelles, maux de tête, anxiété, ischémie cérébrale, mort [34]
Alimentation diverse	Chronique	Orale	Sujets humains âgés	Coordination visuo-motrice diminuée, mémoire à long terme médiocre et sensibilité accrue aux vacillements (en corrélation avec des taux sériques élevés d'Al) [35]
Vapeurs d'oxyde d'Al, exposition dans l'exercice de la profession	0,13-1,95 mg/m ³ , chronique	Inhalation	Humains, adultes (moyenne d'âge 39 ans)	Maux de tête, irritabilité émotionnelle, difficulté de concentration, insomnie, labilité d'humeur [36]
Divers : chlorure d'Al,	Dose unique sub-	Injection	Chats, lapins	Déclin de la mémoire, réponses

phosphate d'Al, pâte de poudre d'Al	mortelle	intracérébrale		d'apprentissage ralenties, détérioration du contrôle psychomoteur, crises épileptiques et mort, dégénérescence neurofibrillaire (ressemblant aux enchevêtrements neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer) [37-42]
Hydroxyde d'Al	2 injections, 2 semaines d'intervalle	Injection sous-cutanée (sur la nuque)	Souris, 3 mois	Dégénérescence des neurones moteurs et apoptose, déficiences des fonctions motrices, diminution de la force physique, déficiences cognitives et performance inférieure dans les tâches d'apprentissage, dégradation de la mémoire spatiale, activation de microglie [43, 44]
Pastilles alimentaires contenant de l'Al	0,5-1,7 mg/kg/jour (humain typique), chronique (22-32 mois)	Orale	Rats, 6 mois au début du traitement	Détérioration cognitive et performance diminuée dans les tâches d'apprentissage, concentration affaiblie, changements de comportement, comprenant troubles et comportements répétitifs [45]
Lactate d'Al	500-1000 ppm/ chronique (pendant la gestation et la lactation)	Orale	Souris mères	Paralysie des membres inférieurs, crises subites et mort (souris mères), développement neurocomportemental diminué et performance altérée dans des séries de tests du neurocomportement chez les petits (tourner les pieds vers l'extérieur, force de prise des membres inférieurs et supérieurs [46])

EXPOSITION À L'ALUMINIUM PAR LES VACCINS : CHARGES CORPORELLES ET RISQUES

Au cours des 30 dernières années, le nombre de vaccins dont l'injection est officiellement programmée et qui sont jugés nécessaires pour les enfants aux Etats-Unis a augmenté considérablement, passant de 10 dans les années 1980 à 32 à la fin des années 2000, dont 18 qui contiennent des adjuvants d'aluminium [11]. La question de la sûreté des vaccins devient donc encore plus pertinente étant donné que, pour autant que l'on sache, aucune étude clinique adéquate n'a été menée pour établir la sûreté de l'injection concomitante de deux neurotoxines établies par expérimentation, l'aluminium et le mercure, ce dernier sous la forme d'ethyl-mercure (thimerosal) chez les nouveaux-nés et les enfants. Puisque ces molécules ont des effets indésirables sur beaucoup des processus et des enzymes biochimiques impliqués dans l'étiologie de l'autisme, la possibilité d'une action toxique synergique est plausible [31, 47]. De plus, dans le but d'évaluer la sûreté et l'efficacité, des essais cliniques de vaccins utilisent souvent un placebo contenant de l'aluminium, à des doses qui sont soit identiques, soit supérieures à celles du vaccin test [48, 51]. Sans exception, ces essais font état d'un taux d'effets indésirables comparable entre le groupe du placebo et celui du vaccin (par exemple, 63,7% contre 65,3% d'incidents systémiques et 1,7% contre 1,8% de réactions négatives sérieuses [51]). Selon la Food and Drug Administration américaine (FDA), un placebo est « une pilule, un liquide, ou une poudre inactive sans valeur de traitement » [52]. Les propriétés neurotoxiques bien établies de l'aluminium (Tableau 1) suggèrent donc que l'aluminium ne peut pas constituer un placebo valide.

En 1965, Klatzo et al [38] ont démontré que le phosphate d'aluminium, le constituant essentiel de l'adjuvant de Holt, entraînait une dégénérescence et des changements histologiques neurofibrillaires qui ressemblaient à des enchevêtrements (l'une des caractéristiques particulières de la maladie d'Alzheimer), lorsqu'il était injecté par voie intracérébrale dans des lapins. Les animaux ayant reçu l'aluminium souffraient aussi de convulsions [38]. Alors que l'application directe des adjuvants d'aluminium dans le système nerveux central (SNC) est sans conteste neurotoxique [37, 38, 40, 42], on ne sait que très peu de choses sur l'entrée et la sortie de l'aluminium dans le SNC, sa toxicocinétique, et son impact sur les différentes sous populations de neurones à la suite d'injections sous cutanées ou

intramusculaires. La raison en est que les politiques régulatrices actuelles n'obligent pas à procéder à l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques pour les vaccins [53]. Ce problème est particulièrement préoccupant dans le contexte des pratiques de vaccination massive dans le monde entier, qui impliquent des enfants dont les systèmes nerveux sont soumis à un développement rapide. De plus, une barrière hémato-encéphalique immature et en plein développement est plus perméable aux substances toxiques que celle d'un adulte [16, 54]. En plus de cela, il existe certaines périodes sensibles dans le développement neuronal qui ont lieu dans les premières années de la vie postnatale au cours desquelles une exposition aux attaques neurotoxiques peut entraîner des effets néfastes sur le SNC [16, 47, 55]. Sous ce rapport, il est bon de noter que des effets néfastes potentiels sur le SNC provoqués par l'aluminium chez les enfants pourront passer inaperçus jusqu'à un âge plus avancé [16].

Bishop et al [32] ont montré qu'une exposition parentérale à l'aluminium, à un dosage aussi minime que 20 µg/kg de masse corporelle pendant plus de 10 jours, pouvait occasionner des résultats nuisibles sur le long terme dans le développement neurologique des nouveaux-nés prématurés. En 2004, la FDA américaine a défini le seuil maximum d'aluminium de source parentérale pour les individus souffrant d'insuffisance rénale et les nouveaux-nés prématurés entre 4 et 5 µg/kg de masse corporelle/jour, et a déclaré que des niveaux supérieurs à ceux mentionnés avaient été liés à une toxicité du SNC et de la masse osseuse [56]. De plus, d'après la FDA, la charge dans les tissus peut avoir lieu avec des niveaux d'injection encore inférieurs [56]. La limite maximale d'une exposition à l'aluminium qui serait « sans danger » pour les nouveaux-nés en bonne santé n'est pas définie.

En dépit de ces données mentionnées plus haut, les nouveaux-nés, les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 6 mois aux Etats-Unis et dans les autres pays développés reçoivent 14,7 à 49 fois plus que le seuil de sûreté de la FDA pour l'aluminium de source parentérale par le biais des vaccins, à travers des programmes de vaccination obligatoire (Tableau 2). En particulier, un enfant de deux mois au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, au Canada et en Australie reçoit régulièrement jusqu'à 220 ou 245 µg/kg de masse corporelle d'aluminium au cours de chaque session de vaccination (Tableau 2), un taux qui équivaut à 34 injections de doses adultes standard de vaccin contre l'hépatite B (Tableau 3). De la même manière, les nouveaux-nés reçoivent à la naissance 73,5 µg d'Al/kg de masse corporelle/jour par le biais d'une injection unique contre l'hépatite B, ce qui représente un dosage équivalent à 10 injections d'une dose adulte standard contre l'hépatite B en un seul jour (Tableau 3). On ne sait pas si de telles doses d'aluminium sont sans danger même pour les adultes. Cependant, des effets nuisibles mis en rapport avec des vaccinations multiples sur une courte période de temps parmi le personnel militaire des Etats-Unis et d'autres pays de la Coalition, qui a été atteint du Syndrome de la Guerre du Golfe à la suite de six inoculations du vaccin contre l'anthrax [5, 6], peut laisser penser que dans certaines circonstances, les adultes sont eux aussi vulnérables aux effets délétères de l'adjuvant aluminique sur le SNC. Notamment, ces inoculations n'étaient pas données en une seule journée, mais étalées sur plusieurs semaines, voire sur 18 mois [Tableau 3].

Tableau 2. Estimations du taux d'aluminium corporel total (µg/kg de masse corporelle/jour) par session de vaccination dans divers pays développés. Les programmes de vaccination ont été obtenus auprès des sources suivantes : Royaume-Uni (*Department of Health* du Royaume-Uni[10]), Etats-Unis (Centres de Prévention et de contrôle des maladies [9]), Canada (*Public Health Agency* du Canada [57]) et Australie (*Australian Government Department of Health and Aging* [58]). La contenance en aluminium des vaccins est celle établie par Offit et Jew [3].

	Naissance	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois
Royaume-Uni	73.5	62.5	245	184	193	0	0
Etats-Unis	73.5	0	245	0	171.1	0	161.2
Canada	73.5	0	220	0	193	0	111.8
Australie	73.5	0	220	0	193	0	144.7

Seuil de sûreté pour l'aluminium de sources parentérales, établi par la FDA : 5 µg/kg de masse corporelle/jour.

Tableau 3. Comparaison du taux d'aluminium corporel dans les vaccins pour enfants et pour adultes. On remarquera que ce sont dans des circonstances exceptionnelles, comme dans le cas du personnel militaire déployé pendant la Guerre du Golfe, qu'un adulte se rapproche le plus d'un taux d'aluminium corporel reçu par le biais des vaccins qui soit comparable à celui d'un enfant. Chaque vaccin contre l'anthrax injecté aux vétérans de la Guerre du Golfe contenait 1200 µg d'aluminium/ml (600 µg Al/dose) [59]. Les deux vaccins contre l'hépatite B autorisés à l'heure actuelle, Engerix-B et Recombivax, contiennent 250 µg Al/dose (dose enfant) et 500 µg Al/dose (dose adulte). Les poids spécifiques par rapport aux âges ont été fournis par Haddad et Krishnan [60].

	Nouveau-né recevant une injection HepB (250 µg/dose) à la naissance	Enfant de deux mois recevant la série complète de vaccins programmés aux Etats-Unis	Adulte recevant 6 injections d'anthrax sur 18 mois	Adulte recevant 73.5 µg/kg de masse corporelle/visite par le biais d'une dose de HepB à 500 µg.	Adulte recevant 245 µg/kg de masse corporelle/visite par le biais d'une dose de HepB à 500 µg.
Al total	250	1225	3600	5145	17 150
Masse corporelle (kg)	3,4	5	70	70	70
Al total µg/kg de masse corporelle/jour	73,5	245	51,4	73,5	245
Nombre de HepB aux adjuvants aluminiques à 500 µg/dose	Ne s'applique pas	Ne s'applique pas	Ne s'applique pas	10	34

Dans un rapport récent, Offit et Jew [3], pour répondre aux préoccupations liées à la toxicité potentielle de l'adjuvant aluminique, ont cité comme preuve une étude du comportement alimentaire conduite par Golub et al [61], dans laquelle le lactate d'aluminium avait été utilisé comme forme de traitement. Les relecteurs ont déclaré qu'« ils n'avaient pu observer aucune réaction négative en donnant à manger des quantités d'aluminium qui pouvaient aller jusqu'à 62/mg/kg/jour à des souris » [3], alors qu'en réalité 20% des souris avaient fait preuve d'une activité motrice réduite considérable [61]. Qui plus est, Golub et al [61] ont insisté sur le fait que « l'influence très nette de l'aluminium alimentaire sur l'activité motrice suggérait l'intérêt de recherches supplémentaires sur des animaux alimentés en aluminium dans les domaines de la compétence motrice sensorielle et du fonctionnement social et cognitif. » Les chercheurs reconnaissent souvent tout aussi mal [3, 13] que divers composés d'aluminium peuvent varier dans leur potentiel toxique, ou que l'étendue de la toxicité d'un composé particulier dépend de la méthode d'injection choisie, de la durée de l'exposition et de l'espèce étudiée. Par exemple, alors que donner à manger à des souris de l'hydroxyde d'aluminium dosé à 66,5, 133 et 266 mg d'Al/kg/jour ne semble pas provoquer de dégâts dans le développement neurologique [62, 63], l'injection parentérale de chlorure d'aluminium à 40 mg/kg/jour provoque la mort des mères chez les rats, ainsi que la mortalité de l'embryon, un retard de croissance et des anomalies au niveau du fœtus. Ces derniers effets ont aussi été remarqués à doses plus faibles (20 mg/kg/jour [64]). Les auteurs de l'étude précédente qui utilisait de plus fortes doses d'hydroxyde d'aluminium ont conclu que cette forme d'aluminium est très mal assimilée et n'atteint pas le fœtus à des niveaux qui puissent comporter des risques de développement [63]. Une lecture rigoureuse des recherches principales publiées confirme que la preuve d'une neurotoxicité prénatale, périnatale et postnatale à l'aluminium est bien établie [65-71], même à des dosages en aluminium très bas. Par exemple, Gonda et al [72] ont montré que l'exposition parentérale du 7^e au 15^e jour de gestation, à des doses aussi minimes que 2.5, 5, ou 10 mg/kg/jour de lactate d'aluminium occasionnait une performance diminuée et une latence prolongée de la réponse d'évitement chez les bébés rats. La preuve d'une toxicité potentielle à l'aluminium au début de la vie est donc établie de manière plus formelle que ne le suggèrent certains chercheurs [3, 13, 15].

Enfin, il devrait être évident que l'aluminium injecté de manière parentérale se rapproche plus de l'exposition par vaccination que l'aluminium alimentaire. Dans ce contexte, il est important de noter que, contrairement à l'aluminium alimentaire dont seulement environ 0,25% est absorbé dans la circulation systémique [73], l'aluminium provenant de

vaccins peut être absorbé avec presque 100% d'efficacité [74]. Il est également important de remarquer que l'aluminium ionique n'aura pas les mêmes propriétés toxicocinétiques que l'aluminium attaché à un antigène. Alors que l'aluminium ionique peut être rejeté par les reins, la taille de la plupart des complexes aluminium-antigènes (de 24 à 83 kDa [59, 75, 76] est plus importante que la limite de poids moléculaire du glomérule (\cong 18 kDa [12]), empêchant donc sans doute un rejet efficace de ces composés. En fait, une élimination efficace serait évidemment un obstacle à la raison essentielle de l'utilisation d'adjuvants. Pour toutes ces raisons, l'aluminium dérivé de vaccins présente un risque beaucoup plus important d'entraîner des effets neurologiques néfastes que s'il est assimilé par le biais de l'alimentation, même chez les patients avec un fonctionnement rénal efficace. De plus, l'adjuvant aluminique peut atteindre le SNC, comme l'ont démontré Redhead et al [77], qui ont prouvé que l'injection intrapéritonéale de vaccins adsorbés d'aluminium chez les souris provoquait une élévation passagère des taux d'aluminium dans les tissus cérébraux, qui culminait entre le deuxième et le troisième jour après l'injection.

LA TOXICOCINETIQUE DE L'ALUMINIUM : LE CERVEAU QUI SE DEVELOPPE, UNE CUVETTE POUR L'ADJUVANT D'ALUMINIUM ?

Des expérimentations conduites par Levy et al [78], au cours desquelles des anticorps étaient élevés contre un immunogène préparé à base d'aluminium et d'albumine de sérum bovin (BSA), ont laissé penser que l'aluminium pouvait agir de lui-même comme un antigène. Ces résultats soulèvent des questions à propos de la possibilité que la vaccination avec des adjuvants d'aluminium puisse augmenter la sensibilité d'un individu à une exposition ultérieure à l'aluminium. Etant donnée l'omniprésence de composés d'aluminium bio disponibles (aliments, eau, produits de beauté et médicamenteux [16]), de telles questions méritent des recherches supplémentaires. Les données existantes et disponibles sur la pharmacocinétique des adjuvants d'aluminium suggèrent que ces composés puissent atteindre la circulation systémique et traverser la barrière hémato-encéphalique. Flarend et al [79], a estimé l'absorption d'aluminium chez les lapins femelles d'âge adulte après une injection intramusculaire de deux formes d'adjuvants marqués ^{26}Al , de l'hydroxyde d'aluminium et du phosphate d'aluminium. Les résultats montrent que les deux ont été rapidement absorbés, et apparaissent dans le sang une heure après l'injection [79]. Les taux d'aluminium sanguins sont restés élevés pendant 28 jours après l'injection dans les deux cas, et l'analyse des tissus qui a suivi a révélé des taux d'aluminium élevés dans les reins, la rate, le foie, le cœur, les glandes lymphatiques, et notamment, le cerveau [79]. Dans l'étude de Flarend et al [79], le niveau d'aluminium dans le cerveau était plus bas que celui des autres organes, mais l'étude de Yumoto et al [80] indique qu'un tel schéma de distribution dans les tissus peut être lié à l'âge. Suite à une injection sous cutanée unique de ^{26}Al pendant le 15^e jour de gestation, ces chercheurs ont montré que 0,2% du ^{26}Al injecté dans une rate pleine avait été transféré aux fœtus à travers le placenta. La quantité d'aluminium marqué dans le cerveau du fœtus, notamment, était supérieure de 30% à celle du foie, alors que chez les souris mères, les taux d'aluminium dans le cerveau représentaient seulement 1% des taux trouvés dans le foie. La possibilité que le cerveau du fœtus agisse comme une cuvette pour l'aluminium peut être une source de préoccupation puisque, dans certaines circonstances, la vaccination des femmes enceintes avec un certain nombre de vaccins aux adjuvants d'aluminium (tétanos, hépatite A et B, méningite et pneumonie est recommandée [3, 81]), d'après le guide de la vaccination le plus récent établi par les Etats-Unis [82].

EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AUX ADJUVANTS ALUMINIQUES

Un syndrome découvert récemment et que l'on désigne sous le nom de myofasciite à macrophages (MMF) a été spécifiquement attribué aux adjuvants d'aluminium chez des personnes à qui l'on a injecté des vaccins contre l'hépatite A et B et contre le tétanos (Td) [83]. On a découvert que les patients atteints de la MMF souffraient d'arthromyalgie diffuse, de fatigue chronique, d'un affaiblissement musculaire et, dans certains cas, de sclérose en plaques [83]. Les biopsies des muscles ont montré une infiltration très importante de macrophages et de lymphocytes granulaires périodiques positifs à l'acide de Schiff, ainsi que des lésions musculaires et fibreuses discrètes [2, 7, 83-85]. Alors que la plupart des patients atteints de MMF semblaient avoir un taux de globules blancs normal, les analyses de laboratoire ont fait la preuve d'une inflammation accrue et de la présence d'auto anticorps dans le sérum. La première montrait une augmentation considérable des taux d'interleukine inflammatoires (IL)-1, et des récepteurs antagonistes de l'IL-6 [2]. Une microscopie à électrons et une analyse micro analytique ont montré que l'apparence de lésions de la MMF était due

à la persistance sur le long terme d'adjuvants aluminiques sur le site des injections et aux réactions immunitaires locales en cours et concomitantes [8, 83]. L'aluminium persistait sur le site de l'injection, entre plusieurs mois et 8 ans après la vaccination [83, 85]. Les lésions de la MMF ont ensuite été également reproduites chez les rats par injection d'adjuvants d'aluminium [86].

Les adjuvants d'aluminium sont des stimulateurs exceptionnellement puissants du système immunitaire et leur action spécifique est de modifier la réponse immunitaire en profil Th2. A cet égard, le Dr. Gherardi qui a décrit la MMF le premier a noté qu'« il était plausible qu'une activation immunitaire systémique persistante qui ne réussissait pas à s'éteindre représente la base pathophysiologique du syndrome de fatigue chronique associé à la myofasciite à macrophages, de la même manière que cela arrive aux patients atteints de fatigue chronique post-infectieuse, et peut-être du syndrome de fatigue chronique idiopathique » [8]. Les symptômes de la MMF sont similaires à ceux du GWS, un trouble multisystémique qui a été associé à des vaccinations multiples injectées sur une courte période de temps (Tableau 3 [6, 8]). Tout comme pour l'autisme et la MMF, les patients atteints du GWS montrent aussi une prédominance de Th2 et un facteur de risque significatif dans la provocation de ce syndrome pourrait être l'adjuvant d'hydroxyde d'aluminium venant du vaccin contre l'anthrax. Il a été montré que les injections d'hydroxyde d'aluminium à des niveaux comparables à ceux injectés aux vétérans de la Guerre du Golfe provoquaient une dégénérescence du neurone moteur, ainsi que des difficultés de la fonction motrice et des pertes de capacité de mémoire spatiale chez de jeunes rats mâles CD-1 [43, 44].

Ce qui est encore plus préoccupant, c'est que la stimulation persistante de Th2, due à l'injection répétée de vaccins aux adjuvants d'aluminium, pourrait avoir des effets indésirables graves à long terme sur le système immunitaire en développement des enfants. Un nouveau-né présente un système immunitaire sous-développé, limité dans ses fonctions [87], et qui a besoin de passer par une série d'obstacles pour l'aider à développer toutes ses capacités. Avant l'introduction des vaccins obligatoires, ces obstacles se présentaient pour la plupart sous la forme de maladies infantiles relativement sans conséquences comme les oreillons et la rougeole. Les vaccinations qui visent la stimulation de la production d'anticorps par le système immunitaire humoral (Th2) situé dans la moelle osseuse, contournent le système immunitaire cellulaire (Th1) sur les surfaces muqueuses (la voie gastro-intestinale et respiratoire), laissant celui-ci sans stimulation pendant la période délicate du développement. Puisque les progéniteurs du Th1 n'évolueront pas en cellules Th1 en l'absence de cytokines-Th1 (en pleine stimulation chronique du passage Th2) [88], le résultat final d'une modification Th2 prolongée pourrait être une immunité cellulaire (Th1) arrêtée de manière permanente. Ironiquement, une immunité Th1 est fondamentalement beaucoup plus efficace dans la lutte contre les pathogène viraux qu'une immunité Th2 [6, 88, 89], ce qui soulève une fois de plus la question de l'efficacité générale des vaccins aux adjuvants d'aluminium dans la lutte contre les infections virales. Notamment, on pense qu'un mécanisme similaire, par lequel un stress aigu, subaigu ou chronique supprime de manière sélective l'immunité cellulaire (Th1) mais renforce l'immunité humorale (Th2), est responsable du déclenchement et/ou de l'évolution de beaucoup de maladies infectieuses, auto-immunitaires/inflammatoires, allergiques et néoplasiques [89]. Par exemple, les recherches indiquent qu'en entraînant un glissement en Th2, les hormones de stress peuvent accroître la sensibilité à des infections respiratoires aiguës provoquées par les virus de la grippe et augmenter la progression de la maladie chez les individus positifs au virus d'immunodéficience humaine (HIV) [89]. De plus, un stress aigu grave associé à de fortes productions d'adrénaline conduit à un déclenchement d'histamine des cellules immunitaires de type Th2 (cellules maîtresses), ce qui peut déclencher de nouvelles réactions allergiques ou en exacerber d'anciennes [89]. Enfin, on a pu observer un taux d'histamine élevé dans divers tissus cancéreux, ce qui suggère que l'amplification dépendante de l'hormone de stress des réponses Th2 peut accentuer la sensibilité à la tumorigénèse [89]. Prises dans leur ensemble, ces observations expliquent potentiellement pourquoi une immunité naturellement acquise contre les maladies infantiles protège peut-être contre certains types de tumeurs agressives chez les humains [90], l'asthme et autres allergies [91, 92] ainsi que les troubles neurodégénératifs comme la maladie de Parkinson [93].

Bien que la plupart des maladies auto-immunes soient liées au Th1, d'autres comme les syndromes de type lupus (Tableau 4), sont liées aux cytokines Th2 IL-10 [89] et IL-4. On pense qu'il est possible que les adjuvants de vaccins déclenchent une auto immunité à travers un effet de proximité, en activant les cellules T auto réactives latentes chez les individus prédisposés [96]. Notamment, le répertoire des réactions négatives et des syndromes associés aux vaccins contenant des adjuvants d'aluminium (Tableau 4), semble correspondre à la gamme de maladies qui naissent d'un dysfonctionnement immunitaire [5, 6]. De plus, des décès ont été signalés parmi les individus qui étaient vaccinés

par le vaccin contre l'anthrax. Ceci inclut des morts par crise cardiaque, infarctus du myocarde avec périartérite noueuse, anémie aplasique, lymphome du système nerveux central et suicide [59]. Puisque le vaccin contre l'anthrax contient une plus forte dose d'aluminium que la plupart des autres vaccins aux adjuvants aluminiques (0,6 mg/dose contre 0,5 mg/dose pour l'Engérix-B [59, 94], combiné avec un autre adjuvant puissant et un stimulant du Th2, le squalène [6], le potentiel de réactions négatives synergiques à ces deux adjuvants chez les humains ne peut pas être pris à la légère.

Tableau 4. Effets indésirables communs après accréditation de l'Engérix-B et BioThrax (Vaccin contre l'anthrax) [59, 94]

Troubles des systèmes lymphatique et sanguin	Thrombocytopénie idiopathique
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie et/ou autres réactions d'hypersensibilité généralisée, arthrite/arthralgie inflammatoire, fièvre, et réactions dermatologiques comme l'érythème, le lupus érythémateux systémique
Troubles du système nerveux	Encéphalite, scléroses multiples, syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, paralysie faciale, crises subites, syncope
Troubles de la vision	Troubles visuels
Troubles cardiaques	Arythmie cardiaque
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme
Troubles de la peau et des tissus sous cutanés	Angiodème, érythème
Troubles des tissus musculo-squelétaires et des tissus connecteurs	Arthrite, myalgie, faiblesse musculaire

On a également signalé des conséquences mortelles à l'injection de vaccins hexavalents à l'adjuvant aluminique pour enfants, à la suite de quoi l'un de ces vaccins (Hexavac) a été retiré du marché, apparemment en raison de son efficacité médiocre [97]. Zinka et al [98] ont signalé six cas de mort infantile subite qui ont eu lieu dans les 48 heures après la vaccination à l'hexavalent. L'analyse post-mortem de dix enfants âgés de 4 à 17 mois (dont 5 avaient été vaccinés avec Hexavac et un avec Infanrix Hexa), a révélé des découvertes pathologiques anormales, qui affectaient particulièrement le système nerveux [98]. Les anomalies pathologiques générales comprenaient une congestion aiguë, une BBB déficiente, une infiltration de la leptoméninge par des macrophages et des lymphocytes, une infiltration lymphocytaire périvasculaire, une infiltration diffuse du pont, du mésencéphale et du cortex par des lymphocytes-T, une microglie dans l'hippocampe et le pont, et, dans un cas, une nécrose du cervelet [98]. On a aussi découvert une augmentation de la tryptase d'origine mastocytaire dans le sérum, et un grand nombre de granulocytes éosinophiles, indicateurs d'une réaction anaphylactique qui s'était développée suite à la vaccination [98]. Comme le montre le Tableau 4, l'anaphylaxie semble être un effet secondaire courant associé aux vaccins contenant des adjuvants aluminiques. D'après Zinka et al [98], les morts infantiles ont été multipliées par 13 suite à l'introduction de vaccins hexavalents dans les pratiques de vaccination [97]. Bien qu'il n'y ait pas de preuve formelle que ces morts soient directement provoquées par la vaccination, les auteurs sentaient qu'il était « important d'informer les médecins et les pédiatres qui procèdent aux vaccinations, ainsi que les parents, de complications qui pourraient être mortelles après l'injection de vaccins hexavalents »[98]. Enfin, les découvertes neuropathologiques de Zinka et al [98] vont dans le même sens que les propriétés neurotoxiques des adjuvants d'aluminium. Par exemple, comme l'ont montré nos études et celles d'autres groupes de recherche, l'aluminium est une neurotoxine de la BBB [54, 99] qui présente une certaine propension à activer la microglie du cerveau et à augmenter la production de cytokines inflammatoires, et par là même à instiguer et/ou exacerber une inflammation et une toxicité cérébrale [31, 43, 44, 100-104].

On sait depuis longtemps qu'une activation permanente des réponses inflammatoires du cerveau est un facteur dans l'étiologie de nombreuses maladies neurodégénératives [105], y compris la maladie d'Alzheimer [106, 107], l'autisme [31, 108-110], la sclérose en plaques et la démence de la dialyse [111]. Toutes ces maladies ont notamment été liées au cours d'études précédentes à une exposition à l'aluminium [12, 21, 28, 30, 31, 107, 111]. L'aluminium potentialise les réponses inflammatoires dans le cerveau par des mécanismes divers, tels l'activation de la microglie [31, 44, 100, 101, 107, 112], et l'induction de l'expression du gène pro-inflammatoire [107]. En ce qui concerne ce dernier, l'aluminium à des concentrations qui vont du nanoparticulaire au microparticulaire minimal accroît les cascades de signaux spécifiques neuroinflammatoires et pro-apoptotiques, qui présentent des similarités frappantes avec celles observées dans les cerveaux atteints de la maladie d'Alzheimer [104], en conduisant à l'expression d'un sous-ensemble de promoteurs qui peuvent être provoqués par le stress dans les cultures primaires de cellules du cerveau humain [113-115]. Par exemple, sur 8 gènes induits et régulés positivement dans les cultures de neurones humains par de l'aluminium à 100nm, 7 ont montré des schémas d'expression similaires à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer, y compris le facteur induit par hypoxie (HIF)-1 et le précurseur de la protéine A β d'amyloïde (A β PP) réactif au facteur nucléaire (NF)- κ B, le précurseur IL-1 β , les sous-unités NF- κ B, la phospholipase cytosolique A₂ (cPLA₂), la cyclooxygénase (COX)-2 et DAXX, une protéine régulatrice connue pour induire l'apoptose et réprimer la transcription [114]. HIF-1 et NF- κ B sont toutes les deux régulées positivement dans la maladie d'Alzheimer où elles alimentent le cycle pro-inflammatoire qui conduit à une exacerbation poussée du stress oxydant et de l'inflammation, culminant dans la mort neuronale [105, 116]. Pris ensemble, ces résultats soulignent la capacité de niveaux d'aluminium physiologiquement significatifs à déclencher les mécanismes génotoxiques caractéristiques des processus de la maladie dégénérative [115].

CONCLUSIONS

L'aluminium peut être toxique pour le système nerveux sous diverses formes. Sa présence répandue dans l'environnement humain peut être à la base d'un certain nombre de désordres du système nerveux central. L'utilisation continue d'adjuvants d'aluminium dans divers vaccins destinés aux enfants comme au public général peut y avoir un rapport significatif. L'aluminium présenté sous cette forme comporte plus particulièrement des risques d'auto immunité, d'inflammation du cerveau à long terme et des complications neurologiques qui lui sont associées et peut donc avoir des conséquences négatives sur l'état de santé général. La notion généralement acceptée de la sûreté des adjuvants aluminiques n'apparaît pas fermement établie dans la littérature scientifique et, en cela, cette absence a pu nous conduire à des conclusions erronées en ce qui concerne la signification de ces composés dans l'étiologie de beaucoup d'affections neurologiques courantes. De plus, l'utilisation continue de placébos contenant de l'aluminium dans les essais cliniques de vaccins nous a peut-être conduits à sous-estimer la vraie valeur des effets indésirables associés aux vaccins avec des adjuvants d'aluminium. A notre avis, une évaluation complète de l'impact global de l'aluminium sur la santé humaine a trop tardé à être mise en place. Une telle évaluation devrait inclure des études destinées à déterminer les répercussions sur le court et le long terme de l'aluminium alimentaire, ainsi que les répercussions potentielles, sur des groupes d'âge différents, de l'exposition à l'adjuvant aluminique par lui-même, d'une part, et combiné avec d'autres composants potentiellement toxiques des vaccins d'autre part (entre autres, le formaldéhyde, le formol, le mercure, le phénoxyéthanol, le phénol, le borate de sodium, le polysorbate 80, le glutaraldéhyde). Pour ces derniers, jusqu'à ce que la sûreté des vaccins puisse être démontrée de manière complète par des études indépendantes sur le long terme avec contrôle, qui examinent l'impact sur le système nerveux en détail, beaucoup de ceux déjà vaccinés et ceux qui reçoivent des injections à l'heure actuelle peuvent présenter des risques de complications pour leur santé qui dépassent les bénéfices potentiels que la prophylaxie par vaccin peut procurer. La question de la sûreté des vaccins aux adjuvants aluminiques est particulièrement pertinente à la lumière de la législation qui peut imposer des programmes de vaccination pour les populations civiles (exemple, la loi de Biodéfense, de Vaccins Pandémiques et du Développement des Médicaments datant de 2005). Savoir si le risque de protection contre une maladie redoutée est plus important que le risque de toxicité venant d'un agent prophylactique présumé est une question qui exige un examen minutieux beaucoup plus rigoureux que celui qui lui a été consacré jusqu'à présent.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été sponsorisé par la Fondation Katlyn Fox, la Fondation de la Famille Dwoskin et la Fondation Lotus.

RÉFÉRENCES

- [1] Exley, C.; Siesjo, P.; Eriksson, H. The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol.* **2010**, *31*(3), 103-109.
- [2] Eickhoff, T.C.; Myers, M. Workshop summary. Aluminum in vaccines. *Vaccine.* **2002**, *20 Suppl 3*, S1-4.
- [3] Offit, P.A.; Jew, R.K. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics.* **2003**, *112*(6 Pt 1), 1394-1397.
- [4] Cribbs, D.H.; Ghochikyan, A.; Vasilevko, V.; Tran, M.; Petrushina, I.; Sadzikava, N.; Babikyan, D.; Kessler, P.; Kieber-Emmons, T.; Cotman, C.W.; Agadjanyan, M.G. Adjuvant-dependent modulation of Th1 and Th2 responses to immunization with beta-amyloid. *Int Immunol.* **2003**, *15*(4), 505-514.
- [5] Shoenfeld, Y.; Agmon-Levin, N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* **2011**, *36*(1), 4-8.
- [6] Israeli, E.; Agmon-Levin, N.; Blank, M.; Shoenfeld, Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus.* **2009**, *18*(13), 1217-1225.
- [7] Exley, C.; Swarbrick, L.; Gherardi, R.K.; Authier, F.J. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses.* **2009**, *72*(2), 135-139.
- [8] Gherardi, R.K. [Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* **2003**, *159*(2), 162-164.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2010 Child & Adolescent Immunization Schedules for persons aged 0-6 years, 7-18 years, and "catch-up schedule" and Past Childhood Immunization Schedules. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#chgs> (Accessed September 2, 2010).
- [10] U.K. Department of Health. Immunisation against infectious disease - "The Green Book", Part 1 Principles, practices and procedures, Chapter 11: Immunisation schedule. **2007**. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917 (Accessed August 19, 2010).
- [11] Tomljenovic, L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis.* **2011**, *23*(4), 567-598.
- [12] Exley, C. Aluminium and Medicine. In *Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry: Applications in Medical Sciences*. Merce, A.L.R.; Felcman, J.; Recio, M.A.L., Eds.; Nova Biomedical Books: New York. **2009**, pp. 45-68.
- [13] Eldred, B.E.; Dean, A.J.; McGuire, T.M.; Nash, A.L. Vaccine components and constituents: responding to consumer concerns. *Med J Aust.* **2006**, *184*(4), 170-175.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guide to Vaccine Contraindications and Precautions. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vacadmin/downloads/contraindications-guide-508.pdf> (Accessed November 22, 2010).
- [15] Jefferson, T.; Rudin, M.; Di Pietrantonj, C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis.* **2004**, *4*(2), 84-90.
- [16] Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) Toxicological profile for aluminum. Atlanta, GA, 2008, pp.1-357. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html> (Accessed July 20, 2010).
- [17] Gies, W.J. Some objections to the use of alum baking-powder. *JAMA.* **1911**, *57*(10), 816-821.
- [18] Walton, J.R. A longitudinal study of rats chronically exposed to aluminum at human dietary levels. *Neurosci Lett.* **2007**, *412*(1), 29-33.
- [19] Walton, J.R. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents. *Neurotoxicology.* **2009**, *30*(2), 182-193.
- [20] Wills, M.R.; Savory, J. Water content of aluminum, dialysis dementia, and osteomalacia. *Environ Health Perspect.* **1985**, *63*, 141-147.
- [21] Flendrig, J.A.; Kruis, H.; Das, H.A. Aluminium intoxication: the cause of dialysis dementia? *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* **1976**, *13*, 355-368.
- [22] Altmann, P. In *Aluminium and Alzheimer's Disease: The science that describes the link*. Exley, C., Ed.; Elsevier Science: Amsterdam. **2001**, pp. 1-37.
- [23] D'Haese, P.C.; Couttenye, M.M.; De Broe, M.E. Diagnosis and treatment of aluminium bone disease. *Nephrol Dial Transplant.* **1996**, *11 Suppl 3*, 74-79.

- [24] Alfrey, A.C. Dialysis encephalopathy syndrome. *Annu Rev Med.* **1978**, *29*, 93-98.
- [25] Alfrey, A.C. Dialysis encephalopathy. *Kidney Int Suppl.* **1986**, *18*, S53-57.
- [26] Alfrey, A.C.; LeGendre, G.R.; Kaehny, W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* **1976**, *294*(4), 184-188.
- [27] Rozas, V.V.; Port, F.K.; Easterling, R.E. An outbreak of dialysis dementia due to aluminum in the dialysate. *J Dial.* **1978**, *2*(5-6), 459-470.
- [28] Exley, C. *Aluminium and Alzheimer's Disease: The science that describes the link*, 1st ed.; Elsevier Science: Amsterdam. **2001**.
- [29] Perl, D.P.; Moalem, S. Aluminum and Alzheimer's disease, a personal perspective after 25 years. *J Alzheimers Dis.* **2006**, *9*(3 Suppl), 291-300.
- [30] Exley, C.; Mamutse, G.; Korchazhkina, O.; Pye, E.; Strekopytov, S.; Polwart, A.; Hawkins, C. Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Mult Scler.* **2006**, *12*(5), 533-540.
- [31] Blaylock, R.L.; Strunecka, A. Immune-glutamatergic dysfunction as a central mechanism of the autism spectrum disorders. *Curr Med Chem.* **2009**, *16*(2), 157-170.
- [32] Bishop, N.J.; Morley, R.; Day, J.P.; Lucas, A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med.* **1997**, *336*(22), 1557-1561.
- [33] Pivnick, E.K.; Kerr, N.C.; Kaufman, R.A.; Jones, D.P.; Chesney, R.W. Rickets secondary to phosphate depletion. A sequela of antacid use in infancy. *Clin Pediatr (Phila).* **1995**, *34*(2), 73-78.
- [34] Exley, C.; Esiri, M.M. Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2006**, *77*(7), 877-879.
- [35] Bowdler, N.C.; Beasley, D.S.; Fritze, E.C.; Goulette, A.M.; Hatton, J.D.; Hession, J.; Ostman, D.L.; Rugg, D.J.; Schmittiel, C.J. Behavioral effects of aluminum ingestion on animal and human subjects. *Pharmacol Biochem Behav.* **1979**, *10*(4), 505-512.
- [36] Sinczuk-Walczak, H.; Szymczak, M.; Razniewska, G.; Matczak, W.; Szymczak, W. Effects of occupational exposure to aluminum on nervous system: clinical and electroencephalographic findings. *Int J Occup Med Environ Health.* **2003**, *16*(4), 301-310.
- [37] Wisniewski, H.M.; Sturman, J.A.; Shek, J.W. Chronic model of neurofibrillary changes induced in mature rabbits by metallic aluminum. *Neurobiol Aging.* **1982**, *3*(1), 11-22.
- [38] Klatzo, I.; Wisniewski, H.; Streicher, E. Experimental Production of Neurofibrillary Degeneration. I. Light Microscopic Observations. *J Neuropathol Exp Neurol.* **1965**, *24*, 187-199.
- [39] McLachlan, D.R.C.; Dalton, A.J. Alterations in short-term retention, conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminum induced neurofibrillary degeneration. *Physiol Behav.* **1973**, *10*(5), 925-933.
- [40] McLachlan, D.C. Experimental neurofibrillary degeneration and altered electrical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **1973**, *35*(6), 575-588.
- [41] Pendlebury, W.W.; Beal, M.F.; Kowall, N.W.; Solomon, P.R. Neuropathologic, neurochemical and immunocytochemical characteristics of aluminum-induced neurofilamentous degeneration. *Neurotoxicology.* **1988**, *9*(3), 503-510.
- [42] Petit, T.L.; Biederman, G.B.; McMullen, P.A. Neurofibrillary degeneration, dendritic dying back, and learning-memory deficits after aluminum administration: implications for brain aging. *Exp Neurol.* **1980**, *67*(1), 152-162.
- [43] Petrik, M.S.; Wong, M.C.; Tabata, R.C.; Garry, R.F.; Shaw, C.A. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med.* **2007**, *9*(1), 83-100.
- [44] Shaw, C.A.; Petrik, M.S. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem.* **2009**, *103*(11), 1555-1562.
- [45] Walton, J.R.; Wang, M.X. APP expression, distribution and accumulation are altered by aluminum in a rodent model for Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem.* **2009**, *103*(11), 1548-1554.
- [46] Golub, M.S.; Gershwin, M.E.; Donald, J.M.; Negri, S.; Keen, C.L. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. *Fundam Appl Toxicol.* **1987**, *8*(3), 346-357.
- [47] Waly, M.; Olteanu, H.; Banerjee, R.; Choi, S.W.; Mason, J.B.; Parker, B.S.; Sukumar, S.; Shim, S.; Sharma, A.; Benzecry, J.M.; Power-Charnitsky, V.A.; Deth, R.C. Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal. *Mol Psychiatry.* **2004**, *9*(4), 358-370.
- [48] Villa, L.L.; Costa, R.L.; Petta, C.A.; Andrade, R.P.; Ault, K.A.; Giuliano, A.R.; Wheeler, C.M.; Koutsky, L.A.; Malm, C.; Lehtinen, M.; Skjeldestad, F.E.; Olsson, S.E.; Steinwall, M.; Brown, D.R.; Kurman, R.J.; Ronnett, B.M.; Stoler, M.H.; Ferenczy, A.; Harper, D.M.; Tamms, G.M.; Yu, J.; Lupinacci, L.; Railkar, R.; Taddeo, F.J.; Jansen, K.U.; Esser, M.T.; Sings, H.L.; Saah,

- A.J.; Barr, E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* **2005**, 6(5), 271-278.
- [49] Harper, D.M.; Franco, E.L.; Wheeler, C.; Ferris, D.G.; Jenkins, D.; Schuid, A.; Zahaf, T.; Innis, B.; Naud, P.; De Carvalho, N.S.; Roteli-Martins, C.M.; Teixeira, J.; Blatter, M.M.; Korn, A.P.; Quint, W.; Dubin, G. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* **2004**, 364(9447), 1757-1765.
- [50] Verstraeten, T.; Descamps, D.; David, M.P.; Zahaf, T.; Hardt, K.; Izurieta, P.; Dubin, G.; Breuer, T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine.* **2008**, 26(51), 6630-6638.
- [51] Garland, S.M.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C.M.; Perez, G.; Harper, D.M.; Leodolter, S.; Tang, G.W.; Ferris, D.G.; Steben, M.; Bryan, J.; Taddeo, F.J.; Railkar, R.; Esser, M.T.; Sings, H.L.; Nelson, M.; Boslego, J.; Sattler, C.; Barr, E.; Koutsky, L.A. (FUTURE) I Investigators) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* **2007**, 356(19), 1928-1943.
- [52] Food and Drug Administration. Inside Clinical Trials: Testing Medical Products in People. Last updated May **2009**. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143531.htm> (Accessed April 4, 2011).
- [53] Sanofi Pasteur MSD Limited. Revaxis: Summary of Product Characteristics. **2008**. <http://www.medicines.org.uk/emc/document.aspx?documentid=15259> (Accessed November 17, 2010).
- [54] Zheng, W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. *J Toxicol Clin Toxicol.* **2001**, 39(7), 711-719.
- [55] Blaylock, R.L. Excitotoxicity: a possible central mechanism in fluoride neurotoxicity. *Fluoride.* **2004**, 37(4), 264-277.
- [56] Food and Drug Administration (FDA) Department of Health and Human Services. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition, amendment June **2003**, pp. 74. http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2005/aprqrtr/pdf/21cfr201.323.pdf (Accessed August 23, 2010).
- [57] Public Health Agency of Canada. Immunization Schedules for Infants and Children, source: Canadian Immunization Guide, Seventh Edition. **2006**. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/> (Accessed September 2, 2010).
- [58] Australian Government Department of Health and Aging. National Immunisation Program (NIP) Schedule. http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/nips_2 (Accessed September 2, 2010).
- [59] Bioport Corp. Anthrax Vaccine Adsorbed (Biothrax™), product monograph. **2002**, pp. 1-7. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05n-0040-bkg0001.pdf> (Accessed September 2, 2010).
- [60] Haddad, S.; Restieri, C.; Krishnan, K. Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *J Toxicol Environ Health A.* **2001**, 64(6), 453-464.
- [61] Golub, M.S.; Donald, J.M.; Gershwin, M.E.; Keen, C.L. Effects of aluminum ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol Teratol.* **1989**, 11(3), 231-235.
- [62] Domingo, J.L.; Gomez, M.; Bosque, M.A.; Corbella, J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci.* **1989**, 45(3), 243-247.
- [63] Domingo, J.L.; Gómez, M.; Colomina, M.T. Risks of aluminium exposure during pregnancy. *Contrib Sci.* **2000**, 1(4), 479-487.
- [64] Benett, R.W.; Persaud, T.V.; Moore, K.L. Experimental studies on the effects of aluminium on pregnancy and fetal development. *Anat Anz.* **1975**, 138, 365-378.
- [65] Bernuzzi, V.; Desor, D.; Lehr, P.R. Developmental alternations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology.* **1989**, 40(1), 21-27.
- [66] Clayton, R.M.; Sedowofia, S.K.; Rankin, J.M.; Manning, A. Long-term effects of aluminium on the fetal mouse brain. *Life Sci.* **1992**, 51(25), 1921-1928.
- [67] Rankin, J.; Sedowofia, K.; Clayton, R.; Manning, A. Behavioural effects of gestational exposure to aluminium. *Ann Ist Super Sanita.* **1993**, 29(1), 147-152.
- [68] Poulos, B.K.; Perazzolo, M.; Lee, V.M.; Rudelli, R.; Wisniewski, H.M.; Soifer, D. Oral aluminum administration during pregnancy and lactation produces gastric and renal lesions in rat mothers and delay in CNS development of their pups. *Mol Chem Neuropathol.* **1996**, 29(1), 15-26.
- [69] Alleva, E.; Rankin, J.; Santucci, D. Neurobehavioral alteration in rodents following developmental exposure to aluminum. *Toxicol Ind Health.* **1998**, 14(1-2), 209-221.
- [70] Llansola, M.; Minana, M.D.; Montoliu, C.; Saez, R.; Corbalan, R.; Manzo, L.; Felipo, V. Prenatal Exposure to Aluminum Reduces Expression of Neuronal Nitric Oxide Synthase and of Soluble Guanylate Cyclase and Impairs Glutamatergic Neurotransmission in Rat Cerebellum. *J Neurochem.* **1999**, 73, 712-718.

- [71] Wang, M.; Chen, J.T.; Ruan, D.Y.; Xu, Y.Z. The influence of developmental period of aluminum exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus *in vivo*. *Neuroscience*. **2002**, *113*(2), 411-419.
- [72] Gonda, Z.; Lehotzky, K.; Miklosi, A. Neurotoxicity induced by prenatal aluminum exposure in rats. *Neurotoxicology*. **1996**, *17*(2), 459-469.
- [73] Yokel, R.A.; Hicks, C.L.; Florence, R.L. Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food Chem Toxicol*. **2008**, *46*(6), 2261-2266.
- [74] Yokel, R.A.; McNamara, P.J. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol*. **2001**, *88*(4), 159-167.
- [75] GlaxoSmithKline. Boostrix product monograph, Combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis (adsorbed) vaccine for boostervaccination. Date of Approval: October 21, **2009**. http://www.gsk.ca/english/docspdf/Boostrix_PM_20091021_EN.pdf (Accessed August 11, 2010).
- [76] Makidon, P.E.; Bielinska, A.U.; Nigavekar, S.S.; Janczak, K.W.; Knowlton, J.; Scott, A.J.; Mank, N.; Cao, Z.; Rathinavelu, S.; Beer, M.R.; Wilkinson, J.E.; Blanco, L.P.; Landers, J.J.; Baker, J.R., Jr. Pre-clinical evaluation of a novel nanoemulsion-based hepatitis B mucosal vaccine. *PLoS One*. **2008**, *3*(8), e2954.
- [77] Redhead, K.; Quinlan, G.J.; Das, R.G.; Gutteridge, J.M. Aluminiumadjuvanted vaccines transiently increase aluminium levels in murine brain tissue. *Pharmacol Toxicol*. **1992**, *70*(4), 278-280.
- [78] Levy, R.; Shohat, L.; Solomon, B. Specificity of an anti-aluminium monoclonal antibody toward free and protein-bound aluminium. *J Inorg Biochem*. **1998**, *69*(3), 159-163.
- [79] Flarend, R.E.; Hem, S.L.; White, J.L.; Elmore, D.; Suckow, M.A.; Rudy, A.C.; Dandashli, E.A. *In vivo* absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine*. **1997**, *15*(12-13), 1314-1318.
- [80] Yumoto, S.; Nagai, H.; Matsuzaki, H.; Kobayashi, T.; Tada, W.; Ohki, Y.; Kakimi, S.; Kobayashi, K. Transplacental passage of 26Al from pregnant rats to fetuses and 26Al transfer through maternal milk to suckling rats *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. **2000**, *172*(1-4), 925-929.
- [81] Wyeth Canada. Meningitec product monograph. Date of last approval **2007**, pp. 1-29. http://www.wyeth.ca/en/products/Product%20Monographs%20PDFs/Meningitec_PM.pdf (Accessed September 2, 2010).
- [82] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Adult Immunization Schedule - United States, **2010**. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5901-Immunization.pdf> (Accessed September 15, 2010).
- [83] Authier, F.J.; Cherin, P.; Creange, A.; Bonnotte, B.; Ferrer, X.; Abdelmoumni, A.; Ranoux, D.; Pelletier, J.; Figarella-Branger, D.; Granel, B.; Maisonobe, T.; Coquet, M.; Degos, J.D.; Gherardi, R.K. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain*. **2001**, *124*(Pt 5), 974-983.
- [84] Gherardi, R.K.; Coquet, M.; Cherin, P.; Authier, F.J.; Laforet, P.; Belec, L.; Figarella-Branger, D.; Mussini, J.M.; Pellissier, J.F.; Fardeau, M. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Francaise contre les Myopathies (AFM). *Lancet*. **1998**, *352*(9125), 347-352.
- [85] Gherardi, R.K.; Coquet, M.; Cherin, P.; Belec, L.; Moretto, P.; Dreyfus, P.A.; Pellissier, J.F.; Chariot, P.; Authier, F.J. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. **2001**, *124*(Pt 9), 1821-1831.
- [86] Authier, F.J.; Sauvat, S.; Christov, C.; Chariot, P.; Raisbeck, G.; Poron, M.F.; Yiou, F.; Gherardi, R. AIOH3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord*. **2006**, *16*(5), 347-352.
- [87] Holt, P.G.; Upham, J.W.; Sly, P.D. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol*. **2005**, *116*(1), 16-24.
- [88] Romagnani, S. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol*. **1995**, *15*(3), 121-129.
- [89] Elenkov, I.J.; Chrousos, G.P. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab*. **1999**, *10*(9), 359-368.
- [90] Wrensch, M.; Weinberg, A.; Wiencke, J.; Miike, R.; Sison, J.; Wiemels, J.; Barger, G.; DeLorenze, G.; Aldape, K.; Kelsey, K. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol*. **2005**, *161*, 929-938.
- [91] Silverberg, J.I.; Norowitz, K.B.; Kleiman, E.; Durkin, H.G.; Smith-Norowitz, T.A. Varicella zoster virus (wild-type) infection, but not varicella vaccine, in late childhood is associated with delayed asthma onset, milder symptoms, and decreased atopy. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. **2009**, *22*, 15-20.
- [92] Silverberg, J.I.; Norowitz, K.B.; Kleiman, E.; Silverberg, N.B.; Durkin, H.G.; Joks, R.; Smith-Norowitz, T.A. Association between varicella zoster virus infection and atopic dermatitis in early and late childhood: a casecontrol study. *J Allergy Clin Immunol*. **2010**, *126*, 300-305.
- [93] Sasco, A.J.; Paffenbarger, R.S., Jr. Measles infection and Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. **1985**, *122*(6), 1017-1031.

- [94] GlaxoSmithKline. Engerix-B product monograph. **2010**, pp. 1-14. http://us.gsk.com/products/assets/us_engerixb.pdf (Accessed September 20, 2010).
- [95] Schurmans, S.; Heusser, C.H.; Qin, H.Y.; Merino, J.; Brighthouse, G.; Lambert, P.H. *In vivo* effects of anti-IL-4 monoclonal antibody on neonatal induction of tolerance and on an associated autoimmune syndrome. *J Immunol.* **1990**, *145*, 2465-2473.
- [96] Fournie, G.J.; Mas, M.; Cautain, B.; Savignac, M.; Subra, J.F.; Pelletier, L.; Saoudi, A.; Lagrange, D.; Calise, M.; Druet, P. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun.* **2001**, *16*, 319-326.
- [97] EMEA. Hexavac, scientific discussion. **2004**, pp. 1-33. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000298/WC500074582.pdf (Accessed October 12, 2010).
- [98] Zinka, B.; Rauch, E.; Buettner, A.; Rueff, F.; Penning, R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. *Vaccine.* **2006**, *24*(31-32), 5779-5780.
- [99] Banks, W.A.; Kastin, A.J. Aluminum-induced neurotoxicity: alterations in membrane function at the blood-brain barrier. *Neurosci Biobehav Rev.* **1989**, *13*(1), 47-53.
- [100] Li, X.; Zheng, H.; Zhang, Z.; Li, M.; Huang, Z.; Schluesener, H.J.; Li, Y.; Xu, S. Glia activation induced by peripheral administration of aluminum oxide nanoparticles in rat brains. *Nanomed Nanotech Biol Med.* **2009**, *5*(4), 473-479.
- [101] Campbell, A. Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. *Ann N Y Acad Sci.* **2004**, *1035*, 117-132.
- [102] Garrel, C.; Lafond, J.L.; Guiraud, P.; Faure, P.; Favier, A. Induction of production of nitric oxide in microglial cells by insoluble form of aluminium. *Ann N Y Acad Sci.* **1994**, *738*, 455-461.
- [103] Struys-Ponsar, C.; Guillard, O.; van den Bosch de Aguilar, P. Effects of aluminum exposure on glutamate metabolism: a possible explanation for its toxicity. *Exp Neurol.* **2000**, *163*(1), 157-164.
- [104] Tsunoda, M.; Sharma, R.P. Modulation of tumor necrosis factor alpha expression in mouse brain after exposure to aluminum in drinking water. *Arch Toxicol.* **1999**, *73*(8-9), 419-426.
- [105] Block, M.L.; Hong, J.S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol.* **2005**, *76*(2), 77-98.
- [106] Lukiw, W.J.; Bazan, N.G. Neuroinflammatory signaling upregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* **2000**, *25*(9-10), 1173-1184.
- [107] Campbell, A.; Becaria, A.; Lahiri, D.K.; Sharman, K.; Bondy, S.C. Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain. *J Neurosci Res.* **2004**, *75*(4), 565-572.
- [108] Cohly, H.H.; Panja, A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol.* **2005**, *71*, 317-341.
- [109] Vargas, D.L.; Nascimbene, C.; Krishnan, C.; Zimmerman, A.W.; Pardo, C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* **2005**, *57*(1), 67-81.
- [110] Pardo, C.A.; Vargas, D.L.; Zimmerman, A.W. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry.* **2005**, *17*(6), 485-495.
- [111] Shirabe, T.; Irie, K.; Uchida, M. Autopsy case of aluminum encephalopathy. *Neuropathology.* **2002**, *22*(3), 206-210.
- [112] Platt, B.; Fiddler, G.; Riedel, G.; Henderson, Z. Aluminium toxicity in the rat brain: histochemical and immunocytochemical evidence. *Brain Res Bull.* **2001**, *55*(2), 257-267.
- [113] Alexandrov, P.N.; Zhao, Y.; Pogue, A.I.; Tarr, M.A.; Kruck, T.P.; Percy, M.E.; Cui, J.G.; Lukiw, W.J. Synergistic effects of iron and aluminum on stress-related gene expression in primary human neural cells. *J Alzheimers Dis.* **2005**, *8*(2), 117-127; discussion 209-115.
- [114] Lukiw, W.J.; Percy, M.E.; Kruck, T.P. Nanomolar aluminum induces proinflammatory and pro-apoptotic gene expression in human brain cells in primary culture. *J Inorg Biochem.* **2005**, *99*(9), 1895-1898.
- [115] Pogue, A.I.; Li, Y.Y.; Cui, J.G.; Zhao, Y.; Kruck, T.P.; Percy, M.E.; Tarr, M.A.; Lukiw, W.J. Characterization of an NF-kappaB-regulated, miRNA-146a-mediated down-regulation of complement factor H (CFH) in metalsulfate-stressed human brain cells. *J Inorg Biochem.* **2009**, *103*(11), 1591-1595.
- [116] Lukiw, W.J. In *Aluminium and Alzheimer's Disease: The science that describes the link*. Exley, C., Ed.; Elsevier Science: Amsterdam. **2001**, pp. 147-169.

Le document ci-dessus a été traduit par :

Florence Ciret-Strecker, Ph.D, Professeur d'université
Titulaire d'un Doctorat de Littérature Française de l'Université de Tulane,
(La Nouvelle-Orléans, Etats-Unis)
Simmons College
300 the Fenway
Boston, MA 02115 – Etats-Unis
Tél. : (617) 960-7142
Email : ciret@simmons.edu

En ma qualité de professeur d'université, je certifie que le document ci-dessus est une traduction conforme à l'original qui m'a été fourni.

Florence Ciret-Strecker

Le 29 août 2011