

Créteil le 16 juillet 2016

Groupe Hospitalier Henri Mondor
51, Avenue du M^{al} de Lattre de Tassigny
94010 CRETEIL Cedex

Téléphone : 01.49.81.21.11
Ligne directe : 01.49.81.27.32
Télécopie : 01.49.81.27.33

**CENTRE EXPERT DE
PATHOLOGIE
NEUROMUSCULAIRE**

**CENTRE DE REFERENCE (CDR)
DES MALADIES RARES
NEUROMUSCULAIRES G.N.M.H.**

**EQUIPE INSERM/UPEC U955-E10
BIOLOGIE DU SYSTEME
NEUROMUSCULAIRE**

Chef de service :
Pr. R.K. GHERARDI

Adjoint :
Pr. F.-J. AUTHIER, responsable du CDR
Pr F. RELAIX, responsable de l'U955-E10

**Maîtres de Conférences,
Praticiens Hospitaliers :**
Dr. G. BASSEZ

Praticien Hospitalier :
Dr. D. DIMITRI
Dr J. AOUIZERATE

Cadres Médico-techniques
Mme S. de PAOLA
01.49.81.27.25
Mme I. KESLER
01.49.81.47.25

Secrétariat Médical :
Centre de Référence Maladies rares
RDV. B. neuromusculaire :
01.49.81.27.29
RDV. Consultation neuromusculaire :
01.49.81.44.96
RDV Hôpital de Semaine
01.49.81.23.04

Commentaire du Pr RK Gherardi sur les liens entre myofasciite à macrophages, vaccins aluminiques et pathologies systémiques observés chez les plaignants, rédigé à la demande de l'Association E3M.

Certains experts reprennent pour l'essentiel les arguments développés par le HCSP, notamment dans son rapport « Aluminium et vaccin » de 2013. Qu'il me soit permis de répondre à ces arguments qui sont habituellement opposés aux patients présentant une myofasciite à macrophage.

On trouvera en annexe un tableau synthétique pour une mise à jour des connaissances sur les adjuvants aluminiques.

1-La myofasciite à macrophages : un simple cicatrice vaccinale présente chez tous les vaccinés ?

- Nous avons été les premiers à montrer qu'un granulome aluminique semblable à la myofasciite à macrophage est induit chez l'animal par un vaccin aluminique¹. Le granulome régresse en taille et finit par disparaître complètement à partir du 6ème mois chez le singe injecté avec une forte dose d'adjuvant². Ce qui est particulier chez les patients est la très longue persistance de la lésion, le délai écoulé entre la dernière vaccination et la détection de la myofasciite à macrophages pouvant aller jusqu'à 15 ans (la médiane est actuellement de 66 mois). La constatation anormale est donc celle d'une myofasciite à macrophages chronique. Pour éviter le risque d'une détection fortuite d'un granulome post-vaccinal chez un patient récemment vacciné nous évitons de réaliser une biopsie du muscle deltoïde moins de 18 mois, et de préférence 24 mois, après la dernière vaccination aluminique.
- Si il est éthiquement impossible d'effectuer des biopsies musculaires à des vaccinés asymptomatiques, des biopsies du deltoïde sont couramment effectuées chez des patients vaccinés. Ainsi 40% des témoins atteints de diverses maladies neuromusculaires biopsiés avant 1999 avaient reçu des vaccins aluminiques selon l'étude cas-témoins de l'Afssaps³. Sur 1292 des patients biopsiés dans le deltoïde de 1997 à 1999, soit immédiatement après le pic de vaccinations contre l'hépatite B (1994-96), seulement 40 présentaient une myofasciite à macrophages¹. On en attendrait 13 fois plus si tous les vaccinés présentaient une myofasciite à macrophage chronique.
- Des variations dans les gènes de l'auto/xénophagie responsable de la solubilisation intra-cellulaire les particules minérales ont été observées chez 92% de nos patients - 365 ont été étudiés - supportant l'hypothèse de l'OMS (1999) d'une difficulté particulière de certains individus à se débarrasser de l'adjuvant dont la myofasciite à macrophage chronique constitue le biomarqueur.

2-La myofasciite à macrophages : une lubie franco-française ?

- Des cas de myofasciite à macrophages ont été publiés en France, en Angleterre, en Allemagne, en Irlande, en Italie, en Espagne, au Portugal, aux USA, en Australie, au Brésil, en Israël et en Arabie Saoudite. La myofasciite à macrophages est une lésion histologique spécifique qui ne peut-être identifiée que par la biopsie d'un muscle préalablement injecté par un vaccin aluminique. La grande majorité des cas publiés hors de France sont des cas pédiatriques. La raison en est que les vaccins comme les biopsies musculaires sont effectués au niveau de la cuisse dans tous les pays. Chez l'adulte en revanche, les vaccinations et les biopsies musculaires sont effectuées dans le muscle deltoïde en France, mais ce n'est pas le cas dans la plupart des autres pays. Il est donc impossible pour ces pays de disposer de grandes séries de patients adultes porteurs de myofasciite à macrophages, et donc de publier sur une pathologie qui n'est que rarement observée, quand, exceptionnellement, la biopsie est effectuée dans le deltoïde au lieu du biceps ou le quadriceps.
- Pourtant, un autre pays que la France réalise fréquemment les biopsies musculaires dans le deltoïde : le Portugal. Une équipe de rhumatologues de Coïmbra a publié en juin 2014 la première série étrangère de myofasciite à macrophages, rapportant 16 patients adultes en tous points comparables aux patients français. 80.0 % étaient des femmes. L'âge moyen était 48.8 ± 18.0 ans. Les patients présentaient des myalgies (10/16) et une fatigue importante (10/16), réalisant un syndrome de fatigue chronique (8/16), apparu postérieurement à des vaccinations aluminiques.⁴
- Les mêmes observations histologiques et cliniques sont donc faites en France et hors de France quand les biopsies musculaires sont réalisées chez l'adulte dans le muscle deltoïde.

3-Les effets indésirables des adjuvants : une question qui suscite peu d'intérêt dans le monde ?

- Les outils bibliométriques à la disposition des chercheurs suggèrent le contraire. Le Web of Science (consulté le 6/07/2016) indique que la myofasciite à macrophages a été citée 3.222 fois en référence dans des articles scientifiques. Notre article établissant le lien entre la lésion de myofasciite et les adjuvants aluminiques est cité 180 fois⁵, l'article israélien de Yehuda Shoenfeld utilisant la myofasciite à macrophages comme un paradigme du syndrome ASIA est cité 222 fois⁶. Le score Altmetrics (consulté le 6/07/2016), utilisé pour étudier l'impact des articles récents, indique que l'article expérimental sur la dissémination systémique des particules aluminiques⁷ a été accédé 17.782 fois depuis sa parution en 2013, ce qui le place dans le top 5% des articles de recherche les plus consultés tous domaines confondus dans le monde.
- Le moteur de recherche Google consulté le 13 juillet 2016 indique qu'une recherche sur « Adjuvant safety » (sécurité des adjuvants) donne 803.000 résultats.

4-Des symptômes hétérogènes et non spécifiques ?

- Les manifestations cliniques des patients adultes porteurs d'une myofasciite à macrophage chronique sont remarquablement fixes dans 3 séries indépendantes de la littérature, celle de Créteil,⁸ Paris,⁹ et Coïmbra (Portugal).³
- L'analyse de 417 patients recensés par la pharmacovigilance en 2013 montre qu'il s'agit de manifestations multisystémiques parmi lesquelles dominent les douleurs musculaires (77.5%) et/ou articulaires (50.8%), et la fatigue (70%).¹⁰
- Si on peut admettre que les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, la fatigue, les troubles de la mémoire, et les troubles du sommeil ne sont pas spécifiques d'une maladie donnée si on les considère individuellement, ce n'est plus le cas quand ces symptômes sont associés entre eux chez un même patient. Nous avons de longue date souligné que les symptômes de nos patients correspondaient à un syndrome de fatigue chronique /encéphalomélie myalgique (SFC/EM), qui est complètement caractérisé selon les critères internationaux CDC et Oxford chez plus de 50% d'entre eux.⁷ L'existence du SFC/EM n'est pas une simple hypothèse puisqu'il est identifié à la rubrique maladies neurologiques de la classification

internationale des maladies (CIM10 G93.3 de l'OMS). Prétendre que les troubles cliniques observés chez les porteurs d'une MFM sont non spécifiques est donc faux au regard de la classification internationale officielle des maladies, et la formulation utilisée à l'envie de « symptômes non-spécifiques » ne correspond pas à la réalité.

- Plusieurs autres équipes ont observé la survenue de cas SFC/EM après l'administration de vaccins aluminiques, notamment au Canada¹¹, en Israël,¹² et au Danemark.¹³

5- Des symptômes à renvoyer au domaine psychosomatique?

- Les patients porteurs d'une myofasciite à macrophages chronique présentent des troubles d'allure organique aux tests cognitifs,¹⁴ remarquablement bien corrélés avec la neuro-imagerie par SPECT (single photon emission computerized tomography) et par PET-scanner (tomographie par émission de positons).¹⁵
- Le doute sur l'organicité et la sous-estimation de la gravité des SFC/EM sont malheureusement monnaie courante en consultation de routine. En 2015, l'Institut de Médecine américain a ainsi dû affirmer avec solennité que le SFC/EM est « *une maladie médicale – ni psychiatrique, ni psychologique* ». Il a proposé de la rebaptiser « *maladie de l'intolérance systémique à l'effort* » considérant que « *le terme syndrome de fatigue chronique peut conduire à la banalisation de cette maladie et à la stigmatisation des patients qui en sont atteints [En effet] les patients luttent contre leur maladie pendant des années avant que le diagnostic soit posé.[...] Une fois diagnostiqués, les patients se plaignent souvent de l'hostilité des professionnels de santé* ». L'Institut de Médecine souhaite promouvoir un diagnostic rapide et une prise en charge appropriée « *des patients atteints de cette affection multisystémique, complexe, et souvent dévastatrice.*¹⁶
- Les agences sanitaires américaines¹⁷ et le Medical Research Council de Grande-Bretagne,¹⁸ reconnaissent le SFC/EM comme une affection débilitante grave et encouragent la recherche sur cette maladie par des financements spécifiques. La France est très en retard.

6- Un lien de causalité problématique entre la lésion et les manifestations cliniques ?

- La lésion musculaire ne représente pas en elle-même la cause des manifestations cliniques. La myofasciite à macrophage chronique doit être considérée comme le biomarqueur histologique d'une difficulté individuelle à éliminer l'adjuvant, hypothèse proposée par l'OMS dès 1999. Cette difficulté semble de nature génétique (en partie au moins), comme en témoigne la détection constante d'une ou plusieurs variations dans les gènes de l'auto/xénophagie chargée de la détoxification particulière des cellules (dépôt d'un brevet conjoint par l'Université Paris–Est Créteil et l'Université de Nice en cours).
- Le lien de causalité doit plutôt être recherché entre l'adjuvant aluminique, où qu'il se trouve dans l'organisme, et les manifestations cliniques. Le SFC/EM reflète une stimulation du système immunitaire qui n'arrive pas à se désactiver.¹⁹ Le lien de causalité repose sur la possibilité pour l'adjuvant injecté de diffuser à distance du point d'injection, qui est désormais démontrée²⁰. Tant qu'il persistera – c'est à dire très longtemps chez certains individus prédisposés – l'adjuvant va logiquement continuer à stimuler le système immunitaire partout dans l'organisme, notamment dans les organes lymphoïdes et le système nerveux.
- Etablir un lien de causalité entre une exposition toxique chronique et un effet indésirable est toujours extrêmement difficile. En effet « les performances des études épidémiologiques sont relativement limitées pour détecter les effets des faibles doses cumulées à long terme dans un contexte d'expositions multiples et pour établir les rapports de causalité. »²¹ L'étude cas-témoins de 2003 confirmait l'association entre fatigue à composante cognitive et myofasciite à macrophages, et les auteurs précisait « *Il est important de souligner que cette étude ne peut pas permettre de conclure quant à l'association entre la vaccination et l'existence d'une maladie en relation avec la lésion. Pour qu'une telle association puisse être étudiée de façon valable, il serait nécessaire que soient comparés des cas et des témoins en appliquant pour la sélection des cas une définition préétablie de la maladie.* » L'Afssaps n'a jamais souhaité réaliser cette étude complémentaire.

- Dans l'attente d'un hypothétique déblocage de la situation, seules les approches expérimentales peuvent renforcer la présomption de causalité en la rendant biologiquement plausible. Nos études menées chez la souris montrent le transport par les cellules immunitaires des particules d'adjuvant, du muscle injecté vers les ganglions et la rate, comprenant une vague précoce et rapide de quelques jours et une vague retardée et lente s'étendant sur plusieurs mois.¹⁹ L'adjuvant persiste de façon aussi durable dans les cellules immunitaires des organes lymphoïdes et du muscle. De façon retardée et lente les particules peuvent finir leur périple dans les cellules immunitaires du cerveau d'où elles ne peuvent plus ressortir. Les cellules cérébrales en question expriment le marqueur d'immunostimulation classiquement induit par l'adjuvant.¹⁹ Notre dernière étude chez la souris montre un ralentissement locomoteur et des troubles du comportement associés à une augmentation de l'aluminium cérébral six mois après des injections musculaires d'hydroxyde d'aluminium. Ceci n'est observé que si l'adjuvant est administré à des concentrations faibles proches de celle des vaccins humains, formant des agrégats de la taille d'une bactérie qui sont sélectivement capturés par les cellules immunitaires. Ceci confirme que les effets indésirables des adjuvants aluminiques relèvent du domaine de la toxicologie des particules.

7- Des doses d'aluminium trop faibles pour être toxiques?

- Constaté que la quantité d'aluminium apportée par une dose de vaccin est négligeable au regard des apports alimentaires, cosmétiques, professionnels est faussement rassurant. Cette comparaison méconnaît d'abord l'importance des barrières naturelles (cutanée, intestinale, respiratoire) qui s'opposent heureusement à la pénétration de l'essentiel de l'aluminium environnemental, ce qui n'est pas le cas pour le vaccin.
- Elle constitue en outre une des erreurs les plus répandues en matière toxicologique : l'extrapolation du fait de défaut de connaissance²². La toxicocinétique des adjuvants aluminiques a été extraordinairement mal étudiée. L'étude de référence sur l'hydroxyde d'aluminium est une étude bâclée, portant sur deux lapins étudiés pendant seulement 28 jours, et biaisée par le présupposé erroné que l'adjuvant est rapidement solubilisé après son injection.²³ Ce dernier point est essentiel car les modalités d'interactions de l'aluminium avec l'organisme dépendent crucialement de la forme sous laquelle il se présente.²⁴
- L'aluminium soluble (la faible proportion de l'aluminium absorbée au niveau de l'intestin par exemple) est rapidement éliminé par le rein et sa toxicité, en cas d'insuffisance rénale, répond aux lois de la toxicité chimique dans laquelle « la dose fait le poison » : elle dépend donc de la quantité d'atomes d'aluminium susceptibles d'inonder les organes cibles comme le cerveau.
- En revanche, l'aluminium particulaire (l'hydroxyde d'aluminium vaccinal par exemple) est faiblement éliminé par le rein et sa toxicité dépend de son comportement comme particule. Les particules d'adjuvant sont capturées par les macrophages dans le muscle injecté qui les transportent à distance et les distribuent sélectivement et en petite quantité à d'autres cellules immunitaires. La toxicité dépend non de la dose mais de caractères spécifiquement particuliers. La petite taille des agrégats d'adjuvant les rend faciles à capturer et permet leur transport et leur transmission, ce qui déclenche l'activation immunitaire désirée. La résistance à la solubilisation, qui est notablement accentuée chez certains individus prédisposés, est susceptible de déterminer à la longue l'irritation chronique puis l'épuisement du système immunitaire.

Très respectueusement

Pr Romain K. Gherardi (romain.gherardi@aphp.fr)



TABLEAU 1 : Mise à jour des informations sur les adjuvants aluminiques

(Gherardi RK, et al.. Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. Morphologie. 2016;100:85-94)

Ils sont utilisés sans changement notable depuis 1927.
La forme hydroxyde (oxy-hydroxyde) est plus utilisée que la forme phosphate (hydroxyphosphate).
Ce sont des nanoparticules formant spontanément des agrégats de la taille d'une bactérie ; l'antigène vaccinal se colle à leur surface formant des pseudo-particules infectieuses.
Les agrégats d'adjuvant sont capturés par les cellules immunitaires mais leurs puissantes propriétés immunostimulantes restent mal comprises.
Ils sont bien tolérés à court terme.
Une petite proportion de vaccinés développe des myalgies, un état d'épuisement chronique et des troubles cognitifs invalidants des mois ou des années après leur injection dans le muscle.
Ces symptômes sont ceux du syndrome de fatigue chronique/encéphalomyélite myalgique (SFC/EM), maladie neurologique reconnue par l'OMS, proche des fatigues post-infectieuses.
Ils sont associés à la persistance à long terme de macrophages chargés d'adjuvant au site des injections, dont la lésion nommée myofasciite à macrophages est le biomarqueur.
La capture cellulaire empêche la solubilisation rapide des adjuvants aluminiques mais l'OMS suspecte une difficulté individuelle supplémentaire dans l'élimination de l'adjuvant de l'organisme.
Des variations génétiques impliquant la machinerie qui élimine les particules intracellulaires en les solubilisant ont été identifiés chez tous les patients : un facteur de susceptibilité individuelle de nature génétique semble donc hautement probable
Chez la souris la persistance intracellulaire de l'adjuvant concerne aussi bien les particules restées sur le site de l'injection que celles transportées à distance.
Chez la souris, l'adjuvant est transporté par des cellules de la lignée monocyttaire, d'abord vers les ganglions lymphatiques de drainage, puis, de là, vers le sang, la rate et le foie.
Chez la souris, l'adjuvant peut ensuite gagner le cerveau de façon retardée, lente et accumulative ; il est prioritairement associé aux cellules immunitaires (les cellules microgliales).
Chez la souris, la pénétration cérébrale reste extrêmement faible en conditions normales ce qui est cohérent avec la bonne tolérance habituelle de l'adjuvant chez l'homme.
La diffusion cérébrale des particules augmente sous l'influence du chimioattractant MCP-1/CCL2 qui mobilise les monocytes; le MCP-1/CCL2 sanguin est sélectivement élevé chez les patients.
Chez la souris, l'adjuvant est neurotoxique à 6 mois de façon dépendante de la taille des agrégats (seuls les petits agrégats aisément capturés sont neurotoxiques) et non de la dose d'Al3+.

¹ Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain. 2001 Sep;124(Pt 9):1821-31

² Une étude d'Aventis-Pasteur a montré chez des singes de 3kg (2.3-3.9kg) recevant une injection d'un vaccin DT contenant 0.3 mg Al de forme hydroxyde, soit une dose 20 fois supérieure à celle d'un homme adulte de 70kg recevant le vaccin DTP Revaxis® (0.35 mg d'Al), le granulome a complètement disparu du muscle injecté chez 25% des animaux à 6 mois et 50% à 12mois, le dernier temps étudié (Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, Moretto P, Fievet-Groyne F, Sauzeat E. « Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey » *Vaccine*. 2005; 23:1359–1367.)

³A. Fourrier et collaborateurs, *Étude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages. Protocole & Rapport*, 2003. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-myofasciite-a-macrophages-Point-d-information>

-
- ⁴ T. Santiago, O. Rebelo, L. Negrão, A. Matos “ Macrophagic myofasciitis and vaccination: consequence or coincidence?” *Rheumatol Int*, 2015, 35, p189-192
- ⁵ Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001, 124, p1821-1831
- ⁶ Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011,36, 4-8.
- ⁷ Khan Z, Combadière C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, Mahrouf-Yorgov M, Decrouy X, Moretto P, Tillement O, Gherardi RK, Cadusseau J. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med*. 2013, 4, 11, 99.
- ⁸ F.J. Authier, S. Sauvat, J. Champey, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 569–570
- ⁹ Bonnefont-Rousselot D, Chantalat-Auger C, Teixeira A, Jaudon MC, Pelletier S, Cherin P. Blood oxidative stress status in patients with macrophagic myofasciitis. *Biomed Pharmacother*. 2004 Nov;58(9):516-9.
- ¹⁰ Annexe du rapport du HCSP « Aluminium et vaccin », juillet 2003
- ¹¹ Working Group on the Possible Relationship between Hepatitis B Vaccination and the Chronic Fatigue Syndrome, “Report”, CMAJ, 1993; 149, p. 314-19.
- ¹² Agmon-Levin N, Zafir Y, Kivity S, Balofsky A, Amital H, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunol Res*. 2014,60, p376-383.
- ¹³ Brinth L, Pors K, Hoppe AAG, Badreldin I, Mehlsen J “Is Chronic fatigue syndrome/Myalgic encephalomyelitis a relevant diagnosis in patients with suspected side effects to Human papilloma virus vaccine?” *Int J Vaccines Vaccin* 1: 3.
- ¹⁴ M. Couette, M.F. Boisse, P. Maison, P. Brugieres, P. Cesaro, X. Chevalier, R.K. Gherardi , A.C. Bachoud-Levi, F.J. Authier, “Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction”, *J Inorg Biochem*, 2009, 103, p.1571-1578 ; E. Passeri, C. Villa, M. Couette, E. Itti, P. Brugieres, P.Cesaro P, R.K. Gherardi, A.C. Bachoud-Levi, F.J. Authier “Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF)” *J Inorg Biochem*, 2011, 105, p. 1457-1463.
- ¹⁵ A. Van Der Gucht, M. Aoun Sebaiti, E. Itti, J. Aouizerate, E. Evangelista, J. Chalaye, R.K. Gherardi, N. Ragunathan-Thangarajah, A.C. Bachoud-Levi, F.J. Authier, « Neuropsychological Correlates of Brain Perfusion SPECT in Patients with Macrophagic Myofasciitis » *PLoS One*. 2015, 10 : e0128353. ; A. Van Der Gucht, M. Aoun Sebaiti P. Kouv, E. Guedj, J. Aouizerate, A. Verger, R.K. Gherardi A.C. Bachoud-Levi, F.J. Authier, E. Itti, “FDG-PET/CT Brain Findings in a Patient With Macrophagic Myofasciitis” *Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 50, p. 80-84.
- ¹⁶ Institute of Medicine. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. “Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness” *National Academies Press (US)*; The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. 2015.
- ¹⁷ <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-AI-16-046.html>
- ¹⁸ <https://www.mrc.ac.uk/funding/science-areas/population-systems-medicine/cfsme/>
- ¹⁹ Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet*. 1991 Sep 21;338(8769):707-12.
- ²⁰ Eidi H, David MO, Crépeaux G, Henry L, Joshi V, Berger MH, Sennour M, Cadusseau J, Gherardi RK, Curmi PA. Fluorescent nanodiamonds as a relevant tag for the assessment of alum adjuvant particle biodisposition. *BMC Med*. 2015 Jun17;13:144;
- Crépeaux G, Eidi H, David MO, Tzavara E, Giros B, Exley C, Curmi PA, Shaw CA, Gherardi RK, Cadusseau J. Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections. *J Inorg Biochem*. 2015, 52: 199-205.
- ²¹ Yves Dupont. Dictionnaire des risques. Armand Colin, 24 oct. 2007 - 568 pages
- ²² http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php3?id_rubrique=890&id_article=2736
- ²³ R.E. Flarend, S.L. Hem, J.L. White, D. Elmore, M.A. Suckow, A.C. Rudy et al., « In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al », *Vaccine*, 1997,15, p. 1314-8.
- ²⁴ Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IM, Momoli F, Krewski D. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44 Suppl 4:1-80.