

# Inflammation et autophagie : un point de convergence entre les facteurs génétiques des troubles du spectre autistique (TSA) et les facteurs environnementaux - Focus sur les adjuvants à base d'aluminium.

[Loïc Angrand](#)<sup>1,2,3,4,5</sup>, [Jean-Daniel Masson](#)<sup>1,2</sup>, [Alberto Rubio Casillas](#)<sup>6,7</sup>, [Marika Nosten-Bertrand](#)<sup>3,4,5</sup> et [Guillemette Crépeaux](#)<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Univ Paris Est Créteil, INSERM, IMRB, F-94010 Créteil, France

<sup>2</sup> Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort IMRB, F-94700 Maisons-Alfort, France

<sup>3</sup> INSERM UMR-S 1270, 75005 Paris, France

<sup>4</sup> Sorbonne Université, Campus Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, France

<sup>5</sup> Institut du Fer à Moulin, 75005 Paris, France

<sup>6</sup> Laboratoire de biologie, École préparatoire régionale d'Autlán, Université de Guadalajara, Autlán 48900, Jalisco, Mexique

<sup>7</sup> Hôpital régional d'Autlán, Secrétariat de la santé, Autlán 48900, Jalisco, Mexique

\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

*Toxics* 2022, 10 (9), 518 ; <https://doi.org/10.3390/toxics10090518>

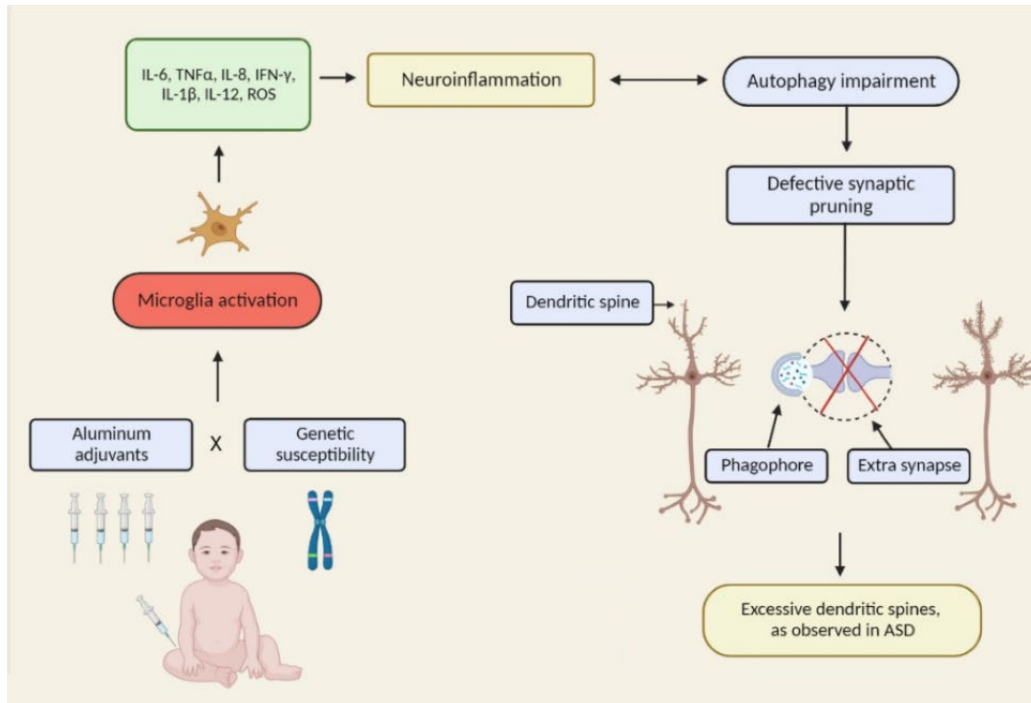
**Reçu : 26 juillet 2022 - Révisé : 19 août 2022 - Accepté : 25 août 2022 - Publié : 31 août 2022**

(Cet article fait partie du numéro spécial [Early Life Exposure to Persistent Organic Pollutants, a Particularly Sensitive Period](#)) – Traduction en français par l'association E3M.

**Mots clés :** troubles du neurodéveloppement ; trouble du spectre autistique ; environnement ; système immunitaire ; autophagie ; exposition précoce ; adjuvants à base d'aluminium ; neurotoxicité

## Résumé

Les troubles du spectre autistique (TSA), la schizophrénie et les troubles bipolaires sont des troubles neurodéveloppementaux (NDD) génétiquement complexes et hétérogènes résultant de facteurs génétiques et d'interactions gène-environnement (GxE) dont l'apparition survient au début du développement cérébral. Les progrès récents mettent en évidence le lien entre les TSA et (i) l'immunogénétique, le développement neurologique et l'inflammation, et (ii) les altérations de l'autophagie, un processus neurodéveloppemental crucial impliqué dans l'élagage synaptique. Parmi les divers facteurs environnementaux à l'origine du risque de TSA, les vaccins contenant de l'aluminium (Al) injectés pendant des périodes critiques ont fait l'objet d'une attention particulière et ont suscité des questions scientifiques pertinentes. L'objectif de cette revue est de discuter des connaissances actuelles sur le rôle de l'inflammation précoce, sur le dysfonctionnement immunitaire et autophagique dans les TSA ainsi que sur les études précliniques qui questionnent les effets de l'adjuvant Al sur la maturation cérébrale et immunitaire. Nous soulignons les avancées les plus récentes, mais aussi le manque de données épidémiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ce qui constitue une « lacune scientifique ». Nous proposons des recherches supplémentaires, telles que des études génétiques qui pourraient contribuer à identifier les populations à risque génétique, à améliorer le diagnostic et potentiellement le développement de nouveaux outils thérapeutiques.



## Résumé graphique

### 1. Introduction

Les troubles du spectre autistique (TSA), les troubles bipolaires (TB) et la schizophrénie (SZ) sont des troubles neurodéveloppementaux exceptionnels en raison de leur diagnostic complexe et de la pléthore de symptômes, de multiples comorbidités associées et d'une étiologie diversifiée. Ils présentent tous les obstacles et limitations qui compliquent la cartographie génétique, tels que l'hétérogénéité génétique, la pléiotropie, la fréquence élevée d'allèles pathogènes et les facteurs épigénétiques [1,2,3,4,5,6,7].

Il est intéressant de noter que des preuves substantielles soutiennent l'influence de facteurs environnementaux dans la maturation précoce du cerveau, contribuant à des déficiences neuronales et cognitives durables. Soit par toxicité directe, soit par altération de la régulation génétique, ces facteurs jouent un rôle clé dans l'augmentation de la prévalence des troubles neurodéveloppementaux signalée au cours des dernières décennies.

Des études épidémiologiques ont suggéré que des dérégulations spécifiques et/ou l'activation du système immunitaire maternel pendant la grossesse sont des facteurs de risque environnementaux cruciaux pour la survenue de NDD chez l'enfant. Les infections maternelles peuvent être transmises directement au nourrisson et provoquer des infections cérébrales congénitales. De plus, les infections maternelles non transmissibles peuvent également avoir un impact indirect sur le développement du cerveau fœtal et augmenter le risque de NDD, via l'activation immunitaire maternelle (MIA) [8,9].

Le rôle de l'activation immunitaire précoce directe sur l'organisme en développement et la survenue de NDD a été largement décrit [10,11,12] et les mécanismes moléculaires et cellulaires qui interviennent dans les altérations neurodéveloppementales liées à l'immunité sont progressivement mis en lumière [13].

Pour rechercher l'effet d'impacts négatifs successifs et cumulatifs, les modèles dits de « multiple hit » [14,15] sont devenus classiques, intégrant à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux contribuant potentiellement à la probabilité de développer ces troubles. Des études précliniques sur ces modèles de « multiple hit », telles que des activations immunitaires périnatales successives, ont déjà confirmé le risque accru pour la progéniture et ont largement contribué à éclaircir les mécanismes moléculaires et cellulaires qui interviennent dans les altérations cérébrales induites par l'immunité au cours du développement [16,17]. Un autre modèle similaire considère le fond génétique comme le premier élément d'intérêt (premier « hit ») : les facteurs génétiques de l'individu interagissent avec l'exposome de début de vie (y compris les polluants organiques persistants), qui peut être considéré à lui seul comme un deuxième stimulus [18]. Ces deux facteurs se combinent pour former un phénotype dormant qui pourrait probablement être codifié dans l'épigénome et est vulnérable à un troisième risque environnemental plus tard dans la vie [18].

Ces observations ressemblent au phénomène bien décrit de l'amorçage microglial, c'est-à-dire l'état inflammatoire exagéré et la réponse des cellules gliales à leur microenvironnement [19]. Les cellules gliales amorcées conservent une morphologie plus active (par exemple, amiboïde ou réactive) en réaction à un stimulus de base, tel qu'une infection, un traumatisme ou le vieillissement. Cependant, par rapport à la glie activée de manière aiguë, les cellules amorcées ne libèrent pas de cytokines ni d'autres molécules pro-inflammatoires sur le long terme. Au lieu de cela, lorsqu'elles sont confrontées à un stimulus (inflammatoire), les cellules amorcées génèrent plus de cytokines dans le cerveau que les cellules non amorcées [20].

Parmi la variété de facteurs environnementaux soupçonnés de contribuer à la physiopathologie des NDD, les expositions précoces répétées aux vaccins contenant de l'aluminium (Al) pendant les périodes critiques de développement des systèmes nerveux et immunitaire ont reçu une attention particulière. Au cours des cinq dernières décennies, des préoccupations croissantes ont été soulevées au sein de la communauté scientifique et du grand public, à travers des conflits parfois contre-productifs, sur l'impact de ces composés et leur innocuité pour l'organisme. Parmi ces questions, la cinétique des adjuvants et leurs potentiels effets indésirables chroniques, en particulier lorsqu'ils sont administrés tôt dans la vie, sont à noter [21,22,23,24]. Il convient de remarquer que les études épidémiologiques évaluant les liens entre la vaccination et les NDD n'ont pas spécifiquement abordé l'exposition aux adjuvants Al, puisque la plupart d'entre elles se sont concentrées sur les vaccins sans Al (rougeole, oreillons et rubéole, ROR) [25,26,27]. L'utilisation accrue des adjuvants Al dans les vaccins administrés avant l'âge de 12 mois et les preuves croissantes de la neurotoxicité potentielle des adjuvants Al apportées jusqu'à présent nous amènent à rappeler l'évolution des vaccins contenant de l'Al. Nous passons en revue les études précliniques et cliniques questionnant leur rôle dans les interactions neuro-immunitaires au cours du développement cérébral dans le contexte des TSA. En effet, les TSA se classent constamment au sommet des NDD en ce qui concerne la contribution génétique relative, incluant les interactions épigénétiques et gène-environnement (GxE) [28].

## 2. Troubles du spectre autistique

### 2.1. Définition et prévalence

Les TSA sont des troubles neurodéveloppementaux de plus en plus fréquents, symptomatiquement et étiologiquement hétérogènes, définis par des déficits de base dans la communication sociale et la présence de comportements restreints et stéréotypés [29,30]. Chez les enfants de moins de cinq ans, les

TSA sont la principale cause d'invalidité [31]. Les garçons sont trois à quatre fois plus susceptibles que les filles de développer un TSA [32,33].

Des études mondiales à grande échelle estiment que la prévalence des TSA est de 1 à 2 % [34,35]. Plus précisément, sur la base des statistiques disponibles les plus récentes des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains, qui suivent l'incidence des TSA depuis 1996, ceux-ci touchent aux États-Unis 1 enfant sur 44 (chiffre 2021 pour l'année 2018) [36], alors que la prévalence des TSA en Europe varie de 0,44 % à 1,97 % des enfants âgés de 7 à 9 ans (soit de 1 enfant sur 51 à 1 enfant sur 227), avec une prévalence moyenne calculée de 1,22 % (soit 1 enfant sur 89) [37]. En Asie, une méta-analyse des données publiées a révélé que la prévalence globale de TSA est en augmentation et s'établit à 0,36 % (c'est-à-dire 1 enfant sur 278) [37].

Outre les valeurs de prévalence actuelles, les études de surveillance font état d'une augmentation rapide de la prévalence des TSA au cours des dernières décennies [39]. En effet, les données américaines actuelles sont plus de trois fois supérieures à la première estimation de prévalence de 1 enfant sur 150 pour la période 2000-2002 [36]. Cette augmentation ne s'explique pas totalement par l'évolution des critères diagnostiques, et l'âge auquel les enfants sont diagnostiqués avec un TSA reste inchangé, autour de 50 mois [39]; l'augmentation est plutôt en faveur d'un rôle joué par les facteurs de risque environnementaux [33,37].

## 2.2. La génétique

Au cours des 20 dernières années, malgré l'extraordinaire degré d'hétérogénéité étiologique, la recherche de gènes de susceptibilité aux TSA a été remarquablement réussie. Plus de 100 mutations rares à effet important (souvent *de novo*) ont été identifiées dans le génome codant. À l'heure actuelle, les études sur les micropuces et le séquençage de l'exome entier se concentrent sur des variants rares avec un soutien statistique convaincant pour l'association d'environ une douzaine de variants du nombre de copies (CNV) et de plus de 100 gènes, un nombre qui augmente rapidement. Des études plus récentes impliquant de vastes cohortes cas-témoins ont identifié avec succès des associations avec des allèles à risque communs d'effet modeste, rendant possible la quantification des risques génétiques communs cumulatifs (score de risque polygénique) pour traiter l'hérédité polygénique. De plus, des preuves substantielles montrent que certains facteurs environnementaux pourraient entraîner une altération des marques épigénétiques, augmentant ainsi le risque de conséquences neurodéveloppementales associées aux TSA et à leurs comorbidités [28,40].

## 2.3. Dysfonctionnement immunitaire

Le lien entre immunogénétique, inflammation et TSA est particulièrement bien étayé. Par exemple, les infections maternelles périnatales sont depuis longtemps reconnues comme un facteur de risque important pour le développement des TSA chez l'enfant [41,42,43], augmentant la contribution potentielle de l'activation immunologique précoce [44]. Les composés immunitaires tels que les cytokines et les chimiokines et les cellules qui les produisent dans le système nerveux central (SNC), en particulier la microglie, sont connus pour avoir une fonction importante dans la maturation normale du cerveau [19]. De plus, un lien de causalité est démontré entre les TSA et l'augmentation de la production cellulaire d'interleukine-6 (IL-6) [45,46] et d'IL-17 [47,48,49] lors de l'activation immunitaire. Des niveaux accrus de cytokines inflammatoires dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de TSA ainsi qu'une neuroinflammation dans le cerveau post-mortem de personnes atteintes de TSA ont également été décrits [45]. Dans ce contexte, un sous-ensemble de 35 patients adultes atteints de TSA de haut niveau

ont présenté un processus inflammatoire/activation chronique des cellules tueuses naturelles, évocateur d'une hyperactivation cellulaire [50]. De plus, une régulation à la hausse des inflammasomes NLRP3 et une surproduction de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$  et IL-18) ont été décrites dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) d'enfants TSA par rapport aux témoins [51].

Malgré les limites existant entre les modèles humains et animaux, les études précliniques contribuent de manière significative à faire la lumière sur les mécanismes moléculaires et cellulaires qui interviennent dans les aspects immunitaires du développement normal et pathologique du cerveau [52]. De plus, des études sur des rongeurs ont démontré que le dysfonctionnement immunitaire, y compris l'inflammation centrale et périphérique pendant les périodes périnatales (neuroinflammation, production accrue de cytokines ou d'anticorps inflammatoires, activation des cellules immunitaires et auto-immunité), a un impact sur la trajectoire neurodéveloppementale des circuits clés de la physiopathologie des TSA [46,53,54,55,56,57,58,59,60]. Plus récemment, des études cliniques et précliniques ont mis en évidence l'implication du système du complément - un acteur clé de l'immunité innée - dans les NDD, y compris les TSA [12,61]. En conséquence, un nouveau paradigme a émergé dans le domaine de "l'immuno-neuropsychiatrie", décrivant une dérégulation immunologique persistante dans la pathogenèse d'un large éventail de troubles neuropsychiatriques (pour revue, voir [62]).

#### *2.4. Système immunitaire et environnement : un point convergent*

Des avancées majeures récentes dans le domaine des TSA suggèrent que le système immunitaire agit comme un point de convergence entre les facteurs de risques génétiques liés au TSA et les facteurs environnementaux [63]. Le système immunitaire est notre lien avec le monde extérieur et, par conséquent, les influences environnementales qui affectent les voies immunitaires maternelles, fœtales et/ou néonatales pourraient provoquer des altérations neuro-immunitaires distinctes chez l'individu en développement [19]. L'activation du système immunitaire résultant de l'exposition à des composés externes pro-inflammatoires pendant les périodes critiques pourrait entraîner des effets permanents et augmenter le risque de NDD, suggérant que l'inflammation elle-même représente un facteur de risque environnemental précoce [64].

Cela conduit à la question de savoir comment les voies liées à l'inflammation, y compris celle de l'autophagie (voir ci-dessous), pourraient être responsables des impacts des facteurs environnementaux précoces dans les TSA, en particulier dans le contexte de la susceptibilité génétique.

### 3. Autophagie

L'autophagie est un mécanisme cellulaire hautement régulé et préservé, nécessaire à la survie des cellules. En favorisant le recyclage des organites et des protéines à vie longue [65], elle préserve l'homéostasie cellulaire dans des conditions de stress environnemental. De plus, elle contrôle l'élimination des agents pathogènes intracellulaires et favorise l'immunité adaptative [66]. Les trois formes principales (microautophagie, autophagie chaperonnée et macroautophagie) [65] et leur dysrégulation ont été largement décrites dans un large spectre de maladies humaines, ainsi que dans des anomalies inflammatoires (pour revue, voir [67]). En effet, l'autophagie est essentielle à la genèse et à la progression de l'inflammation et de la réponse immunitaire [68,69], toutes deux régulant l'autre de manière bidirectionnelle [70,71,72].

### *3.1. Autophagie neuronale et microgliale*

Les neurones ont développé des processus extrêmement spécialisés pour contrôler l'autophagie [73]. L'autophagie neuronale est essentielle pour l'élagage synaptique précoce, le processus de développement par lequel plus de 70 % des épines dendritiques postnatales sont normalement éliminées au cours de la maturation cérébrale pour assurer la formation pertinente de connexions neuronales appropriées [74,75,76]. La régulation locale de l'autophagie est également cruciale pour le bon guidage des axones, la libération des vésicules et des neurotransmetteurs, la structure des épines dendritiques, l'élagage synaptique, la plasticité synaptique et les conséquences comportementales du fonctionnement des réseaux de neurones [74]. Lorsqu'elle est altérée, l'autophagie neuronale a été associée à différentes altérations cérébrales, en particulier des maladies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, et des NDD tels que les TSA [73,74,77,78].

Par ailleurs, jusqu'à 15% de toutes les cellules du SNC sont des cellules microgliales, qui sont les principales cellules immunitaires résidentes du cerveau et de la moelle épinière [79]. L'autophagie est un mécanisme intracellulaire crucial permettant la polarisation des macrophages et de la microglie [80] et régulant le niveau d'activation de la microglie [70,79]. En réalité, l'autophagie microgliale peut être pro- ou anti-inflammatoire, par exemple en réduisant les composants inflammatoires de NLRP3 [70,72]. De plus, l'interaction entre la réaction inflammatoire microgliale et l'autophagie microgliale est impliquée dans les lésions aiguës et chroniques du SNC [70].

Il convient de noter que les cellules microgliales sont sensibles aux stimuli inflammatoires périphériques, comme observé chez les souris ayant reçues des stimuli inflammatoires tels que les lipopolysaccharides bactériens (LPS). Cela provoque une régulation aiguë à long terme des réponses microgliales dans le cerveau, ainsi qu'un remodelage épigénétique variable, qui dure au moins six mois [81]. De plus, dans un contexte particulier d'un modèle de sclérose latérale amyotrophique, la modification des macrophages en périphérie a la capacité de modifier la réactivité inflammatoire microgliale et de moduler la voie de signalisation de la synaptogenèse par la microglie [82].

### *3.2. Perturbation de l'autophagie et TSA*

Des études cliniques convergentes suggèrent un rôle de l'autophagie dans l'étiologie des TSA :

1. Des analyses d'enrichissement ont indiqué que dans les études d'association à l'échelle du génome, les gènes à risque de troubles cérébraux, dont les TSA, sont surreprésentés dans les voies liées à l'autophagie identifiées dans les processus biologiques de l'ontologie des gènes [74]. Une autre observation est l'implication de polymorphismes fonctionnellement pertinents dans les gènes associés à l'autophagie dans la vulnérabilité aux troubles auto-immuns et inflammatoires connus pour être associés aux TSA [83,84].

2. Alors qu'aucune différence n'a été observée en post-mortem dans la densité dendritique sur des échantillons issus d'enfants TSA, par rapport à des cerveaux témoins, la diminution de la densité synaptique à l'adolescence était plus importante chez les témoins (~ 45 %) que chez les patients atteints de TSA (~ 16 %), démontrant un défaut développemental de l'élagage synaptique médié par l'autophagie [76]. Ces endophénotypes ressemblent au "syndrome du monde intense" décrivant le cerveau autiste comme hyper-réactif avec une hyper-connectivité des circuits neuronaux locaux. Ces connexions complexes sont caractérisées par un traitement et un stockage exagérés des informations neurales dans les microcircuits cérébraux, causés par un nombre plus élevé de connexions synaptiques et une densité accrue de la densité synaptique [76,85].

De même, dans les études précliniques :

1. Les voies d'autophagie microgliale altérées étudiées chez la souris ont conduit à un élagage synaptique défectueux, qui devient visible par une densité anormalement élevée d'épines dendritiques [86].
2. Fait intéressant, la rapamycine, un inducteur de l'autophagie, a amélioré les troubles de l'interaction sociale chez les souris adolescentes exposées à l'acide valproïque *in utero* (un inducteur de comportements de type autistique) [87]. En effet, la rapamycine a également rétabli l'expression génique altérée, soulignant le rôle de l'autophagie et de la voie mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) dans les TSA, suggérant l'intérêt de nouvelles cibles thérapeutiques impliquant la modulation de l'autophagie [87].

### 3.3. Autophagie et barrière hémato-encéphalique (BHE)

Le rôle essentiel de l'autophagie, l'intégrité de la BHE et leurs interactions réciproques font l'objet de plusieurs études récentes, dont certaines associées à des conditions pathologiques ou toxicologiques telles que l'ischémie, les lésions cérébrales traumatiques expérimentales, l'hypoperfusion cérébrale chronique et la toxicité des métaux ou des nanoparticules métalliques [88,89,90,91,92,93,94].

Des données récentes suggèrent que (i) l'induction de la voie de signalisation de l'autophagie et la diminution des dommages à la BHE (c'est-à-dire l'amélioration de l'intégrité de la BHE) peuvent simultanément conduire à une atténuation des troubles cognitifs dans un contexte d'enrichissement environnemental [93], et (ii) la rapamycine produit un effet neuroprotecteur en modulant l'autophagie neurale et en agissant sur la voie mTOR dans d'autres cellules de l'unité neurovasculaire liée à la BHE [95]. De plus, dans les infections de l'endothélium de la BHE produites par *Streptococcus B*, l'autophagie pourrait fonctionner comme une stratégie de défense des cellules de la BHE en réponse aux bactéries invasives et productrices de toxines [96]. Il a été montré que la fonction de la BHE est restaurée chez la souris en inhibant l'inflammasome NLRP3 et en induisant l'autophagie en même temps [97].

L'autophagie et l'intégrité de la BHE peuvent également être associées dans le cadre d'une lésion toxique. Par exemple, des nanoparticules contenant des métaux peuvent généralement traverser ou contourner la BHE, pénétrer dans le SNC et induire une neurotoxicité, entraînant un dysfonctionnement cognitif. Ces effets impliquent une activation gliale, une décharge inflammatoire, la production d'espèces réactives de l'oxygène et une dérégulation de l'autophagie dans les cellules gliales [98].

### 3.4. Autophagie et Microbiote

Au-delà du rôle clé de l'autophagie au niveau du SNC, une autre fonction de ce processus cellulaire semble pertinente dans le domaine des NDD. En effet, un rôle clair est apparu pour l'autophagie dans l'homéostasie intestinale, affectant le métabolisme cellulaire, ainsi que la capacité proliférative et régénérative [99]. Ces données récentes sont particulièrement intéressantes si l'on considère que (i) le microbiote intestinal influence la fonction cérébrale via les systèmes nerveux neuroendocrinien, neuro-immunitaire et autonome et via la production de toxines microbiotiques, et (ii) le microbiote intestinal et l'inflammation pourraient jouer un rôle clé dans la physiopathologie des NDD [100,101,102].



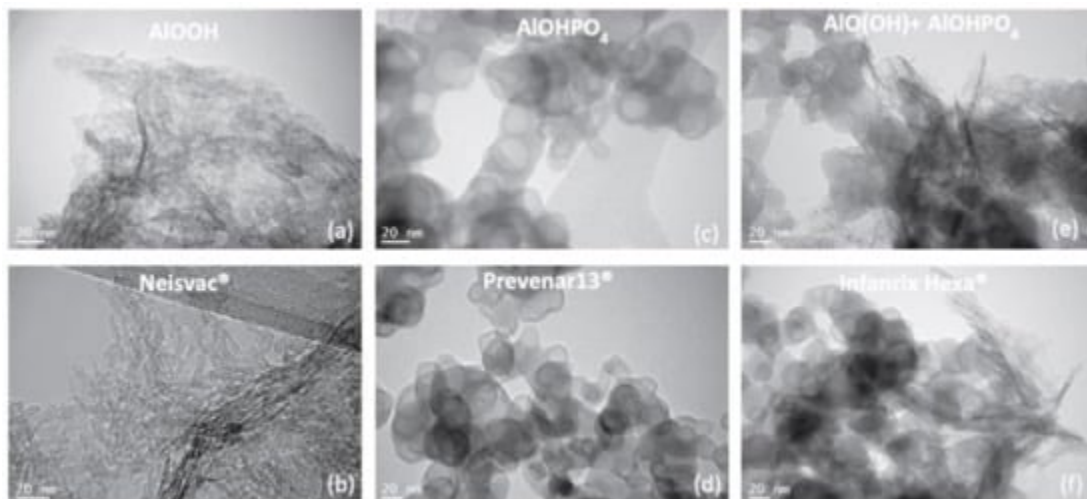
## 4. Les adjuvants Al en tant que potentiels facteurs de stress environnementaux

### 4.1. Politique vaccinale, sécurité et adjuvants à base d'Al

La vaccination est l'un des plus grands progrès de l'histoire médicale, favorisant la prévention et parfois l'éradication complète de maladies infectieuses mortelles [103,104]. Bien que les vaccins traditionnels soient largement utilisés et bien tolérés par une grande majorité de personnes, la sécurité des vaccins dans des groupes spécifiques de la population est un sujet de préoccupation dans les 50 dernières années, en particulier concernant les vaccins qui contiennent des ABA [23,105,106,107,108]. Nous citons dans les paragraphes suivants, d'un point de vue historique, différentes études indiquant des problèmes potentiels.

L'Al a été utilisé pour la première fois pour la vaccination en 1932 pour stimuler les réponses immunitaires de l'antigène, et il est resté le seul adjuvant approuvé utilisé pour les vaccins pendant près de 70 ans [109]. Dans les vaccins humains, trois sels d'Al sont désormais utilisés comme adjuvants : l'oxyhydroxyde d'Al (Alhydrogel<sup>®</sup>), l'hydroxyphosphate d'Al (AdjuPhos<sup>®</sup>) et le sulfate d'hydroxyphosphate d'Al. Ces sels sont retrouvés chez environ 60 % des vaccins humains [106], et en France, ils sont inclus (seuls ou associés) dans 8 des 11 vaccins obligatoires des enfants [110].

L'oxyhydroxyde d'Al a une charge positive et il est constitué de nanoparticules de 2,2 nm × 4,5 nm × 10 nm qui créent spontanément des agglomérats de taille micronique avec un aspect nano-fibreux lorsqu'ils sont observés en microscopie électronique (Figure 1) [111,112]. L'hydroxyphosphate d'aluminium, quant à lui, est amorphe et a une charge légèrement négative [111] (pour revue, voir [106]). Les caractéristiques physico-chimiques différentes de ces deux adjuvants (forme, taille et charge) peuvent fortement influencer leur cinétique de biodisponibilité — l'oxyhydroxyde d'Al est moins solubilisé, plus absorbé et produit une moindre toxicité vis-à-vis des cellules phagocytaires que l'hydroxyphosphate d'Al [111] — ainsi que leurs effets cellulaires. Le taux d'agrégation peut varier en fonction de ces propriétés et de leur environnement biochimique [112,113]. Par conséquent, la taille des particules injectées modifie leur capture cellulaire par les cellules immunitaires et la cytotoxicité induite [111,114] voire affecte leur capacité à transloquer dans l'organisme.



**Figure 1.** Analyse TEM des particules d'Al dans les suspensions commerciales (a,c,e) et leurs vaccins associés (b,d,f). (a,b) oxyhydroxyde d'Al, (c,d) hydroxyphosphate d'Al et (e,f) mélange des deux adjuvants d'Al. Réimprimé de [112].



Les rapports d'effets néfastes après utilisation de vaccins contenant des ABA ont commencé dans les années 1970, décrivant d'abord des réactions locales (érythème, nodules sous-cutanés, hypersensibilité de contact et inflammation granulomateuse) [115,116,117]. Dans les années 1990, les premières indications d'un potentiel développement post-immunisation de l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC), une maladie invalidante multifactorielle et mal comprise, sont apparues au Canada à la suite de la première campagne d'immunisation contre le virus de l'hépatite B (VHB) avec des vaccins adjuvantés sur Al [106,118,119]. A la même époque, des données provenant du syndrome de la guerre du Golfe ont souligné un lien entre l'EM/SFC et plusieurs administrations de vaccins dans un court laps de temps, lors de la comparaison entre anciens combattants vaccinés et non vaccinés [120,121].

À la fin des années 1990, des rapports sur la myofasciite à macrophages (MMF), un effet secondaire inhabituel des vaccins contenant des ABA, ont décrit une lésion histopathologique musculaire associée à une arthromyalgie, une fatigue chronique et des troubles cognitifs [21,122,123]. Fait intéressant, une persistance des particules d'oxyhydroxyde d'aluminium dans les cellules immunitaires est apparue chez les adultes et les enfants [21], remettant en question la cinétique de ces composés dans l'organisme [124,125,126,127,128,129].

Dans la décennie suivante, le terme "syndrome auto-immun/inflammatoire induit par les adjuvants (ASIA)" a été proposé pour décrire une condition dans laquelle l'exposition à un adjuvant (par exemple, les ABA) conduit à une réponse auto-immune anormale [22,130].

Ces observations ont eu lieu dans un contexte où (1) les études toxicologiques sur Al étaient largement documentées [131,132,133], et (2) l'Al environnemental était soupçonné d'être un cofacteur dans une variété de troubles chroniques [134]. De plus, la neurotoxicité de l'Al a été signalée en 1997 chez les prématurés, montrant qu'une alimentation prolongée, par voie intraveineuse, avec des solutions contenant de l'Al soluble entraînait des troubles du développement neurologique [135]. Ces études ne portaient que sur les composés d'Al solubles (principalement présents dans les aliments ou dans l'eau potable), mais elles ont contribué à une préoccupation générale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Académie nationale de pharmacie concernant la toxicité potentielle des ABA et la nécessité d'approfondir la recherche sur la pharmacocinétique et la sécurité des adjuvants Al [136,137,138].

#### *4.2. ABA dans les vaccins*

Bien que la toxicité et la cinétique de l'Al et des composés d'Al solubles soient bien décrites [132,133,139], peu d'informations sont disponibles concernant les ABA. En effet, les données pharmacocinétiques in vivo ainsi que les modèles mathématiques, utiles pour prédire les concentrations d'Al dans le plasma et les tissus après vaccination chez les enfants et les adultes, manquent, ce qui constitue un « fossé scientifique » [140,141]. De plus, toute tentative d'extrapolation du devenir des ABA à partir des données d'Al soluble est trompeuse puisque la fréquence d'exposition, la voie d'administration et la forme d'Al sont différentes [132]. En particulier, (i) lorsqu'il est injecté par voie intramusculaire, l'oxyhydroxyde d'aluminium est assimilé au fil du temps avec une efficacité de près de 100 %, alors que l'absorption alimentaire est inférieure à 1 % [107,142], et (ii) l'adjuvant reste essentiellement lié aux cellules immunitaires après l'injection. En effet, il a été démontré qu'au lieu d'une élimination rapide dans l'urine (comme précédemment affirmé) [143], l'oxyhydroxyde d'Al est soumis à une rétention remarquable dans l'organisme [144]. Les nanoparticules d'oxyhydroxyde d'Al forment spontanément des agrégats qui, après

injection, sont rapidement internalisés, restant dans les cellules phagocytaires pendant de longues périodes chez l'homme et l'animal [21,145]. De plus, les particules d'Al peuvent migrer, via les cellules de type monocytes/macrophages, du site d'injection vers des organes distants [106,123,145,146,147,148]. Dans les années 1960, la Food and Drug Administration a établi la quantité autorisée de 0,85 mg d'Al par dose de vaccin sur la base de l'efficacité de l'adjuvant [149], sans fournir les résultats de potentielles études de sécurité. De plus, l'administration simultanée de plusieurs vaccins contenant de l'aluminium n'a pas été prise en compte, ni la cinétique post-injection ni les niveaux de toxicité [150]. Enfin, comme mentionné ci-dessus, l'argument selon lequel les doses d'ABA sont faibles par rapport à l'exposition alimentaire quotidienne à l'Al est là aussi sans valeur compte tenu de l'exposition précoce, aiguë et répétée aux vaccins [150,151] et des différentes propriétés pharmacocinétiques de l'Al soluble par rapport à l'Al particulaire.

Les enfants du monde entier reçoivent des doses importantes de vaccins tout au long de leur vie. Les vaccins contre l'*Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, le pneumocoque, le DTaP (diphtérie, tétanos, coqueluche) et l'hépatite A sont tous injectés dans la petite enfance aux États-Unis et en Europe, et des ABA sont présents dans chacun d'entre eux [110,151,152,153]. Aux États-Unis, la première injection du vaccin contre l'hépatite B peut avoir lieu le premier jour de la vie [153], au moins treize injections de vaccin contenant de l'Al sont réalisées à l'âge de 18 mois (c'est-à-dire une dose totale de près de 3 à 4 mg Al/nourrisson) [154]. Notre récente étude portant sur le calendrier vaccinal français 2018 a montré que (i) la moitié de l'exposition survient avant 1 an ; (ii) un adulte suivant les obligations et recommandations vaccinales reçoit entre 2,5 et 7,7 mg d'Al<sup>3+</sup> au cours de sa vie ; (iii) l'exposition varie selon l'âge, le poids, le sexe et le choix d'un vaccin parmi d'autres pour les mêmes valences [110]. Depuis la fin des années 1990, une augmentation de 25 % de l'exposition à l'Al par la vaccination de la naissance à 18 mois a été rapportée [154].

Par ailleurs, la quantité réelle d'Al utilisée dans les différents vaccins n'est pas contrôlée par les organismes de réglementation. Une étude évaluant la teneur en Al de treize vaccins a montré une variabilité importante entre les lots, la quantité mesurée ne correspondait pas à la quantité indiquée par le fabricant (jusqu'à 0,602 mg/vaccin pour Havrix, un vaccin contre l'hépatite A de GSK, supposé contenir 0,25 mg d'Al) [155].

Il convient de noter la persistance à long terme des agrégats d'oxyhydroxyde d'Al dans les cellules immunitaires. En plus de provoquer une stimulation immunitaire de longue durée, elle permet une translocation lente de cet adjuvant vers les organes lymphoïdes distants et vers le cerveau [123,145,146,147]. Les adjuvants Al peuvent traverser la BHE et peuvent induire des réponses immuno-inflammatoires dans les tissus neuraux : cette translocation a été observée chez des animaux exposés à des ABA, à des vaccins contenant de l'Al ou à des trackers des ABA par injections intramusculaires, sous-cutanées ou intrapéritonéales [143,145,146,147,156,157,158,159]. Ces découvertes ont amené Khan et al. à conclure que des doses répétées d'oxyhydroxyde d'aluminium sont "insidieusement dangereuses", en particulier lorsqu'elles sont administrées à des nouveau-nés avec une BHE immature. De plus, l'élimination des ABA du SNC est considérée comme presque impossible [146].

Enfin, des études expérimentales portant sur la biopersistance et les effets neurotoxiques de ces composés, adressées sur différents modèles animaux (principalement rongeurs, lapins et moutons) ont montré que les ABA (principalement l'oxyhydroxyde d'Al) ou les vaccins contenant de l'Al (i) sont capables d'induire des altérations du comportement [157,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169], (ii) restent

dans l'organisme [143,145-147,158,170-178], et (iii) peuvent quitter la zone d'injection pour atteindre des organes distants tels que le système nerveux [146,157,163,164,173,179,180]. Parmi ces trente et une études, seules six ont évalué l'exposition en période périnatale : deux études sur l'exposition gestationnelle sur des rats [181,182], trois études sur des souris nouveau-nées [163,167,169], et une sur des rats nouveau-nés [183] (pour revue, voir [148]).

#### *4.3. Effets biologiques des ABA sur le système immunitaire*

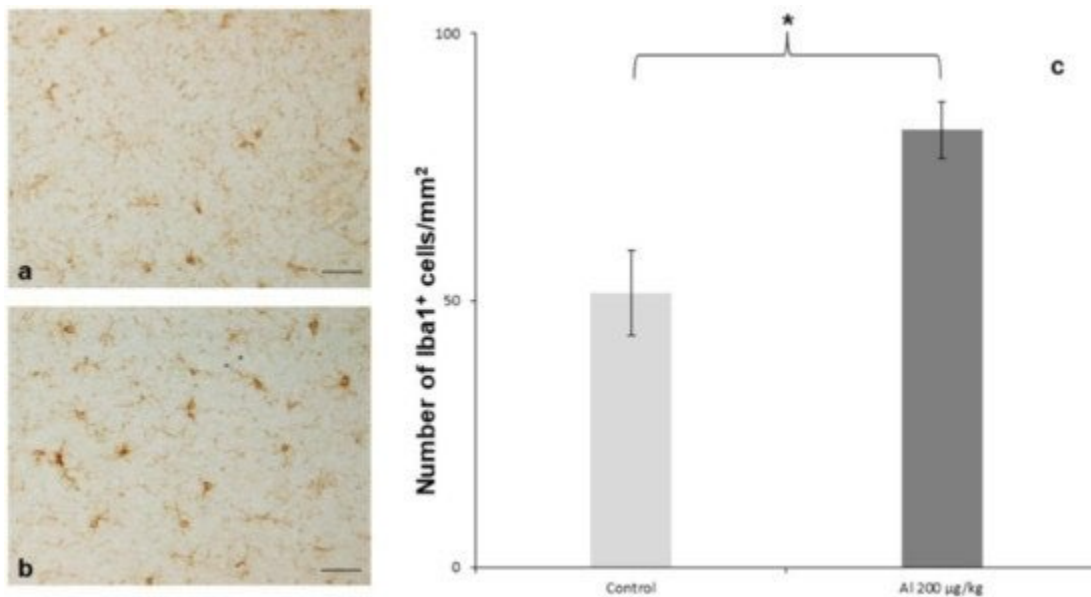
Aucun consensus n'est établi concernant le mécanisme d'action et la fonction des ABA sur différentes caractéristiques de la modulation immunitaire, ce qui constitue un sujet de controverse de longue date dans le domaine de la vaccination et de l'immunologie [184,185]. Des études in vitro ont montré que ces adjuvants sont capables de libérer lentement l'antigène sur lequel ils sont adsorbés et donc de favoriser la réponse immunitaire en présence d'antigènes même peu immunogènes [186]. Aux stades précoces, les ABA sont également capables de stimuler la différenciation des monocytes en cellules dendritiques [187], améliorant l'absorption d'antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes, y compris les cellules dendritiques et les macrophages, et entraînant une phagocytose antigénique [188]. Ils ont également la capacité d'activer la voie de l'inflammasome [189,190], conduisant à la libération d'IL-1 $\beta$  et d'IL-18 matures par les cellules dendritiques et à la différenciation des cellules T helper 2 (Th2), stimulant ainsi l'activation des cellules B et la libération d'anticorps, notamment d'IgG [185,191].

Ces adjuvants, ainsi que d'autres composants Al tels que l'Al soluble dans l'eau, sont capables d'induire des niveaux accrus d'IL-6 dans le sang et les organes distants (c'est-à-dire les reins et le cerveau) chez les rongeurs juvéniles et adultes [183,189,192-198]. Cet effet se produit possiblement en réponse au stress oxydatif induit par l'Al [192,199].

L'oxyhydroxyde d'Al et l'hydroxyphosphate d'Al sont des adjuvants Th2 qui pourraient agir en synergie avec certains éléments pour provoquer une transition Th1 à Th2 dans les réactions adaptatives des lymphocytes T, telles que le stress psychologique, une stimulation sympathique excessive, de grandes quantités de corticostéroïdes, une production élevée d'hormones féminines, une suppression immunitaire, une infection ou une importante charge microbienne [200-202]. De plus, il a été démontré que l'absorption cérébrale des cellules chargées d'ABA est grandement favorisée par l'expression de la protéine chimiotactique macrophage-1 (MCP1)/CCL2, qui est stimulée par l'oxyhydroxyde d'aluminium [203] et polarise vraisemblablement la réponse vaccinale favorisant les réponses immunitaires Th2 [204]. Fait intéressant, l'inflammation est déclenchée par les particules d'oxyhydroxyde d'aluminium par activation de l'inflammasome NALP3 [205]. La principale caractéristique de ce processus d'activation est la libération d'IL-1 $\beta$ , qui a été détectée à la fois dans les cellules immunitaires cérébrales et les neurones chargés de particules d'oxyhydroxyde d'aluminium dans des expériences sur la souris [146].

Des études sur des rongeurs ont également montré que l'exposition à des ABA ou à des vaccins contenant de l'Al peut entraîner une activation microgliale ou augmenter les niveaux de cytokines pro-inflammatoires (pour revue, voir [206]). L'activation microgliale - suggérant un processus inflammatoire en cours - a été observée 6 mois après l'injection intramusculaire d'adjuvant oxyhydroxyde d'Al chez des souris adultes (Figure 2) [164]. De plus, l'injection néonatale d'un vaccin contre le VHB contenant de l'oxyhydroxyde d'Al provoque une réaction immunitaire Th2 à la périphérie, tout en augmentant l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et TNF- $\alpha$  dans l'hippocampe et en altérant la plasticité synaptique de l'hippocampe, alors que l'immunisation néonatale au bacille de Calmette-Guérin (BCG) provoque l'effet inverse [193]. L'injection du vaccin hépatite B contenant de l'aluminium au cours des trois premières semaines de vie induit un

profil pro-inflammatoire de l'expression des cytokines dans l'hippocampe [207], alors qu'à la périphérie, elle provoque une augmentation des taux d'IL-4 et une diminution des cytokines pro-inflammatoires [208].



**Figure 2.** Densité des cellules microgliales Iba1+ dans le prosencéphale ventral. L'immunomarquage Iba-1 a montré une légère augmentation de la densité des cellules microgliales dans le groupe de souris injectées avec Alhydrogel<sup>®</sup> 200 µg Al/kg. (a) Souris témoins injectées avec du PBS; (b) souris ayant reçu une injection d'Alhydrogel<sup>®</sup> 200 µg Al/kg ; (c) quantification de la densité cellulaire microgliale. Trois souris/groupe ; résultats exprimés en moyenne ± SEM, test ANOVA avec test post-hoc de Bonferroni, \*  $p < 0,05$  ; barres d'échelle : 50 µm. Réimprimé et adapté de [164].

Enfin, une publication récente a montré que les molécules immunitaires régulatrices étaient significativement élevées dans le cerveau après un stimulus immunologique périphérique induit par l'injection précoce de vaccins contenant de l'Al ou d'oxyhydroxyde d'Al seul chez le rat [183]. De plus, l'impact du sexe et du fond génétique sur les réactions des cytokines et des chimiokines, ainsi que sur l'astrogliose et la microgliose dans le cerveau, est mis en évidence dans cette étude.

#### 4.4. Modulation de l'autophagie par les particules d'Al

Outre son rôle dans l'élagage synaptique et le développement neurologique, la xéno/autophagie a également un rôle central dans le mécanisme de dégradation cellulaire des particules minérales incorporées par endocytose [66,209]. Dans les études sur la souris et le poisson zèbre, l'exposition aux nanoparticules d'aluminium entraîne des altérations de l'expression des protéines liées à l'autophagie, associées à une altération du comportement, parfois de manière dépendante de la taille des particules [210,211]. Comme d'autres métaux, nanoparticules et nanoparticules métalliques, les ABA exercent certains effets inhibiteurs sur le processus autophagique par déstabilisation lysosomale [205,212-214]. La biopersistance de l'Al pourrait être liée à son action déstabilisatrice des lysosomes, qui pourrait être causée par une cassure directe des membranes phagolysosomales induite par les cristaux [123,205,214]. Une fois que les particules sont transférées dans des autophagosomes à double membrane, puis fusionnées avec des lysosomes reconstruits et réacidifiés, l'Al est exposé à un pH acide lysosomal, seule condition capable de dissoudre les particules d'Al [123].

Les biopsies des patients MMF ont révélé que les particules d'adjuvant Al à l'intérieur des macrophages sont au moins partiellement entourées d'une couche ressemblant à une membrane autophagosomale [21,89,215]. Le recrutement par le phagophore de la chaîne légère cytosolique de la protéine 3 (LC3) entraîne la formation d'un autophagosome, une double membrane vésiculaire qui internalise les particules ingérées ainsi que les mitochondries et les peroxysomes [185,216].

Des données in vitro préliminaires obtenues après exposition de PBMC de patients MMF à de l'oxyhydroxyde d'Al ou à des vaccins avec adjuvant Al ont révélé des niveaux plus élevés d'une protéine clé capable de réguler négativement l'autophagie [217].

#### 4.5. Al, autophagie et BBB

L'Al et surtout les ions  $Al^{3+}$  peuvent facilement traverser la BHE et/ou endommager son intégrité, principalement en induisant un stress oxydant [218-220]. La translocation cérébrale des particules d'Al est significativement augmentée chez les souris avec une BHE chroniquement altérée [146]. De plus, il a été démontré chez la souris que l'exposition aux particules de nanoalumine par l'artère carotide pouvait entraîner (i) un dépôt de particules dans les cellules endothéliales cérébrales et une accumulation dans le cerveau, (ii) une augmentation de l'expression de gènes associés à l'autophagie et de l'activité autophagique dans le cerveau, (iii) une diminution de l'expression des protéines de jonction serrée et (iv) une augmentation de la perméabilité de la BHE, suggérant que l'autophagie est un mécanisme clé des effets toxiques neurovasculaires médiés par la nanoalumine dans le SNC [221].

#### 4.6. ABA et TSA : quels sont les faits ?

L'exposition aux ABA pendant les premiers mois de la vie présente deux risques : la toxicité directe des particules sur les systèmes immunitaire et nerveux, et les effets indésirables causés par l'activation des réponses immunitaires pendant ces périodes critiques du développement. En particulier, le modèle de choc multiple (« *multiple hits* ») précédemment décrit dans la présente revue semble être adapté aux activations immunitaires successives dues au calendrier de vaccination dans les premières semaines/mois de vie [206]. Plusieurs études ont ainsi proposé que l'exposition aux ABA puisse être insidieusement nocive pour certains enfants à court et à long terme, contribuant à la grande augmentation des NDD, en particulier des TSA, à un jeune âge [23,108,154,163,167,169,208,219,222-225] (pour revue, voir [226]). Les principaux arguments en faveur de cette hypothèse sont les observations suivantes :

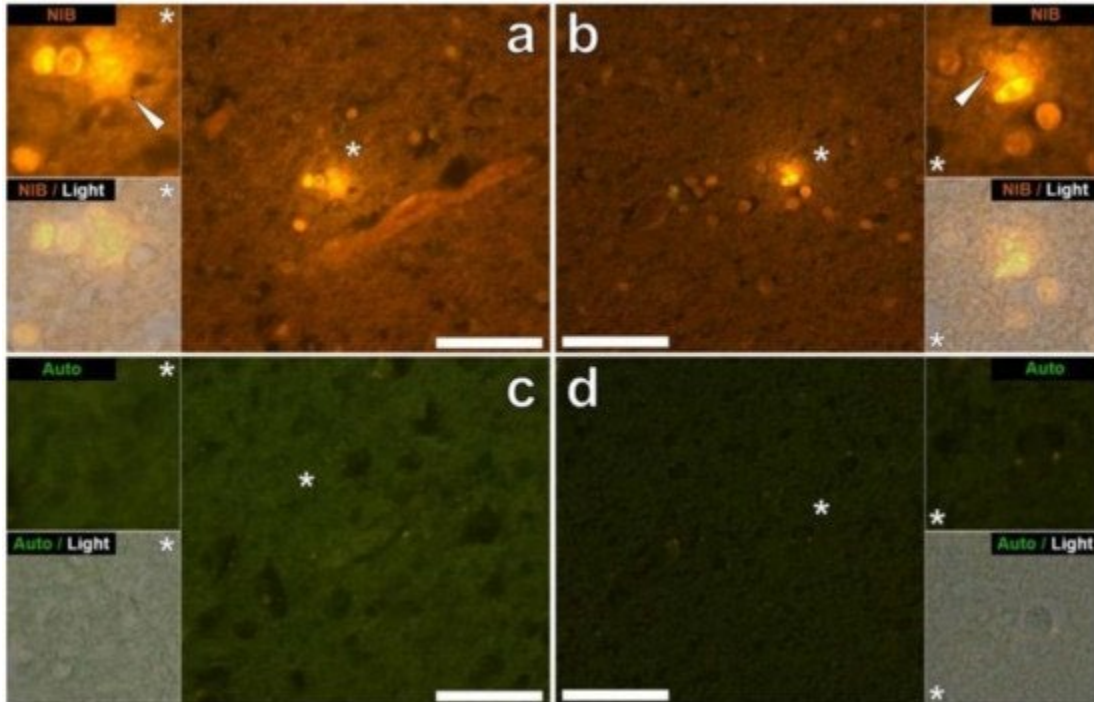
Dans les études humaines, d'une part :

1. Tomljenovic et Shaw [227] ont décrit que l'exposition accrue aux ABA était corrélée à une augmentation de l'incidence des TSA aux États-Unis, et que la quantité d'Al injectée à l'âge de 3 à 4 mois était associée à l'incidence des TSA dans sept pays occidentaux. De plus, repousser la première vaccination contre l'hépatite B au stade néonatal (1er mois de vie) pourrait réduire de trois fois l'incidence du diagnostic de TSA chez les garçons [228]. Étant donné que les nourrissons de cette étude sont nés avant l'élimination du mercure des vaccins, des doutes persistent quant à l'impact particulier de l'exposition précoce au mercure, à l'Al ou à la combinaison de l'exposition au mercure et à l'Al dans les TSA.

2. Mold et ses collègues [224] ont utilisé la spectroscopie d'absorption atomique dans un four à graphite transversal pour déterminer la concentration d'Al dans des tissus cérébraux TSA post-mortem. Des moyennes de 2,30 à 8,74  $\mu g Al^{3+} /g$  ont été observées, ce qui représente certaines des valeurs les plus élevées d'Al jamais enregistrées dans le tissu cérébral humain. De plus, cette étude a également révélé la localisation intracellulaire d'Al dans les cellules de type microglie et d'autres cellules inflammatoires non



neuronaux dans les méninges, le système vasculaire, la substance grise et blanche (Figure 3) [224]. De telles observations ne peuvent être faites que post-mortem et ne permettent pas d'identifier l'origine environnementale précise de l'Al. Cependant, ils fournissent des indices sur les mécanismes cellulaires partagés - tels que l'excitotoxicité immunitaire - entre le contenu neuronal en Al et les TSA.



**Figure 3.** Aluminium intracellulaire dans les cellules morphologiquement compatibles avec la microglie dans les lobes pariétaux et temporaux de donneurs masculins de 29 ans (A8) et de 15 ans (A4) diagnostiqués autistes. De l'aluminium extracellulaire réactif au lumogallion (flèches blanches) produisant une émission de fluorescence orange a été noté autour des cellules microgliales probables dans les lobes pariétaux (a) et temporaux (b) des donneurs A8 et A4, respectivement. Des sections en série adjacentes non colorées (5  $\mu$ m) ont produit une faible émission d'autofluorescence verte de la zone identique imagée en matière blanche (c) et grise (d) des lobes respectifs. Les panneaux supérieur et inférieur représentent des inserts agrandis, marqués par des astérisques, du canal de fluorescence et de la superposition en fond clair. Grossissement  $\times 400$ , barres d'échelle : 50  $\mu$ m. Copyright Elsevier (2018) [224].

D'autre part, des études précliniques sur des modèles de rongeurs ont clairement démontré qu'une augmentation des réactions immunitaires au début de la vie peut induire des comportements de type autistique [41-43]. Ces réactions immunitaires peuvent être causées par un effet toxique sur le système immunitaire au cours du développement ou par une stimulation précoce intense (et/ou répétée) de celui-ci. Des études sur des modèles de souris au cours des premiers stades du développement postnatal ont montré que les adjuvants Al peuvent avoir un impact négatif sur le comportement social [163,167,169]. Il a été récemment rapporté que l'injection intrapéritonéale du vaccin contre l'hépatite B au cours des trois premières semaines de vie interférait avec le développement du cerveau chez la souris (altération du comportement et de la potentialisation à long terme de l'hippocampe, diminution de la neurogenèse, activation microgliale et profil pro-inflammatoire de l'expression des cytokines dans l'hippocampe), probablement médiée par l'IL-4 [207,208]. De plus, un modèle de mouton adulte a également démontré



qu'à la suite d'injections répétées d'ABA ou de vaccins contenant des ABA, les animaux présentaient des comportements anormaux, tels qu'une agressivité et des stéréotypies accrues, et une diminution de l'interaction sociale affiliative [168]. De plus, les niveaux accrus signalés d'IL-6 dans le sang et le cerveau des rongeurs exposés aux ABA [183,193,194] présentent un intérêt particulier en raison du rôle de cette interleukine en tant que médiateur important des comportements de type autistique [60].

À la suite de ces éléments de preuve (données épidémiologiques, cliniques et précliniques) indiquant une association causale potentielle entre une exposition précoce aux ABA et un risque accru de TSA [226], de nouvelles hypothèses concernant les conséquences neurologiques et immunologiques des vaccins contenant des ABA et de nouvelles stratégies cliniques (c'est-à-dire le report des vaccins contenant des ABA et le remplacement des ABA par du phosphate de calcium), sont actuellement envisagées [225,229]. (Le phosphate de calcium a été utilisé en France jusqu'au milieu des années 1980 principalement pour le groupe vaccin diphtérie-coqueluche-tétanos, sans aucune mention d'effet indésirable par les médecins. Jusqu'au début des années 1970, il a également été utilisé avec succès dans les vaccins humains pentavalents (variole, fièvre jaune, rougeole, BCG et tétanos), également sans effets indésirables rapportés [230]. Pour une revue sur le phosphate de calcium, voir [231]).

Parallèlement, la vaccination pendant la grossesse est actuellement recommandée dans le monde entier (par exemple contre la coqueluche), parfois pour chaque grossesse [232-234]. Cinq vaccins contre la coqueluche sont actuellement disponibles, tous avec des ABA (oxyhydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium ou un mélange des deux) [234,235]. En ce qui concerne la toxicité neurodéveloppementale des ABA discutée dans cette revue, cette exposition prénatale soulève des questions, en plus du modèle d'activation immunitaire maternelle discuté précédemment, liées (1) au très faible nombre d'études portant sur l'exposition prénatale aux ABA (à notre connaissance, seules deux études sur des rats exposés avant la naissance à un vaccin contre le HPV contenant de l'aluminium ou à l'adjuvant sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium ont été réalisées, toutes deux par l'industrie du vaccin [181,182]); de plus, (2) le transfert placentaire vers les tissus du fœtus (y compris le cerveau) de composés Al, tant chez l'homme que chez l'animal, a été décrit [236,237,238,239], alors qu'il n'y a pas de données cliniques disponibles traitant spécifiquement de cette question pour les ABA.

Considérant que (i) l'autophagie est susceptible d'être perturbée dans les cerveaux atteints de TSA, (ii) cette perturbation pourrait altérer la clairance des ABA, (iii) les ABA sont des particules pro-inflammatoires persistantes dans l'environnement précoce des bébés, (iv) les ABA pourraient se déplacer de manière significative vers le cerveau avec une BHE immature, altérant le processus d'autophagie et favorisant la neuroinflammation, et (v) il n'existe aucune preuve pour soutenir que les ABA sont complètement sûrs pour les enfants, nous pensons que d'autres recherches devraient aborder le lien potentiel entre les ABA et les NDD [240,241], incluant :

- Des études épidémiologiques comparant différents calendriers de vaccination et exposition aux ABA chez les enfants ;
- Des études génétiques de populations à risque, ciblant potentiellement des gènes candidats dans les voies immunitaires et autophagiques ;
- La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des adjuvants Al pendant les périodes pré et postnatales, dans des modèles animaux ;
- Des données immunologiques fondamentales afin de mieux comprendre les mécanismes d'action immunitaire des ABA, ainsi que leur éventuelle capacité à induire une neuroinflammation et des

altérations des interactions immuno-neurales au début de la vie postnatale, par exemple en utilisant des modèles de souris avec une autophagie déficiente.

## 5. Conclusions

La présente revue s'est concentrée sur les TSA, mais le lien entre les troubles de l'autophagie, le développement neurologique et l'exposition précoce aux adjuvants AI pourrait être vrai pour d'autres troubles neuropsychiatriques, y compris la schizophrénie (SZ) et les troubles bipolaires (BD), désormais considérés comme des pièces du même puzzle (partageant des manifestations cliniques, des gènes de vulnérabilité et des mécanismes) plutôt que comme des entités distinctes [242-244].

Notre revue de la littérature montre le manque de données scientifiques fondamentales prouvant que les adjuvants AI sont sûrs et n'induisent aucun effet secondaire à long terme. Elle insiste également sur la nécessité d'une évaluation plus approfondie des effets des expositions précoces aux adjuvants AI se produisant en combinaison avec des facteurs de susceptibilité génétique, y compris les gènes des processus autophagique, immunitaire et inflammatoire. Comme l'accumulation de données montre que la modulation des niveaux d'autophagie peut augmenter le risque de NDD, de telles études permettront d'élucider une nouvelle étiologie pour ces troubles complexes et contribueront à développer de potentiels nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques.

## Les contributions de l'auteur

GC a proposé l'idée initiale et la première ébauche de cette revue. Ensuite, la contribution de tous les auteurs lors de la préparation de cette étude est considérée comme équivalente. Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

## Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

## Déclaration du comité d'examen institutionnel

N'est pas applicable.

## Déclaration de consentement éclairé

N'est pas applicable.

## Remerciements

Les auteurs remercient l'association Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages E3M (soutien financier à LA), I For Lyme et l'Agence Nationale pour la Recherche (soutien financier à J.-DM), et BioSanté éditions. Nous tenons à remercier RK Gherardi pour sa relecture attentive et ses conseils ainsi que les autres membres de nos laboratoires pour leur contribution aux discussions sur ce sujet. Le soutien financier pour le laboratoire de MNB a été reçu de l'INSERM et de l'Université de la Sorbonne et de la Région Ile-de-France. MNB est soutenu par le CNRS, et a été associée au projet BioPsy Labex.

## Les conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## Abréviations

ABA	adjuvants à base d'aluminium
Al	aluminium
TSA	troubles du spectre autistique
ASIE	syndrome auto-immun/inflammatoire induit par les adjuvants
BBB	barrière hémato-encéphalique
BD	trouble bipolaire
CDC	Centres américains de contrôle et de prévention des maladies
SNC	système nerveux central
CNV	variant du nombre de copies
GxE	gène × environnement
VHB	virus de l'hépatite B
IL	interleukine
ME/SFC	encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique
MIA	activation immunitaire maternelle
MMF	myofasciite à macrophages
ROR	oreillons rubéole rougeole
mTOR	cible mammifère de la rapamycine
NND	troubles neurodéveloppementaux
PBMC	cellules mononucléaires du sang périphérique
SZ	schizophrénie
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

## Références

1. Lander, E.S.; Schork, N.J. Genetic Dissection of Complex Traits. *Science* **1994**, *265*, 2037–2048. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

2. Li, M.; Santpere, G.; Kawasawa, Y.I.; Evgrafov, O.V.; Gulden, F.O.; Pochareddy, S.; Sunkin, S.M.; Li, Z.; Shin, Y.; Zhu, Y.; et al. Integrative Functional Genomic Analysis of Human Brain Development and Neuropsychiatric Risks. *Science* **2018**, 362, eaat7615. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Bizzotto, S.; Walsh, C.A. Genetic Mosaicism in the Human Brain: From Lineage Tracing to Neuropsychiatric Disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* **2022**, 23, 275–286. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Parenti, I.; Rabaneda, L.G.; Schoen, H.; Novarino, G. Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends Neurosci.* **2020**, 43, 608–621. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Reichard, J.; Zimmer-Bensch, G. The Epigenome in Neurodevelopmental Disorders. *Front. Neurosci.* **2021**, 15, 776809. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell* **2019**, 179, 1469–1482.e11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Gandal, M.J.; Zhang, P.; Hadjimichael, E.; Walker, R.L.; Chen, C.; Liu, S.; Won, H.; van Bakel, H.; Varghese, M.; Wang, Y.; et al. Transcriptome-Wide Isoform-Level Dysregulation in ASD, Schizophrenia, and Bipolar Disorder. *Science* **2018**, 362, eaat8127. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
8. Woods, R.M.; Lorusso, J.M.; Potter, H.G.; Neill, J.C.; Glazier, J.D.; Hager, R. Maternal Immune Activation in Rodent Models: A Systematic Review of Neurodevelopmental Changes in Gene Expression and Epigenetic Modulation in the Offspring Brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2021**, 129, 389–421. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Han, V.X.; Patel, S.; Jones, H.F.; Dale, R.C. Maternal Immune Activation and Neuroinflammation in Human Neurodevelopmental Disorders. *Nat. Rev. Neurol.* **2021**, 17, 564–579. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Gottfried, C.; Bambini-Junior, V.; Francis, F.; Riesgo, R.; Savino, W. The Impact of Neuroimmune Alterations in Autism Spectrum Disorder. *Front. Psychiatry* **2015**, 6, 121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
11. Magdalon, J.; Mansur, F.; Silva, A.L.T.E.; de Goes, V.A.; Reiner, O.; Sertié, A.L. Complement System in Brain Architecture and Neurodevelopmental Disorders. *Front. Neurosci.* **2020**, 14, 23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Westacott, L.J.; Wilkinson, L.S. Complement Dependent Synaptic Reorganisation During Critical Periods of Brain Development and Risk for Psychiatric Disorder. *Front. Neurosci.* **2022**, 16, 840266. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. O'Connor, T.G.; Ciesla, A.A. Maternal Immune Activation Hypotheses for Human Neurodevelopment: Some Outstanding Questions. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* **2022**, 7, 471–479. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Landrigan, P.J.; Sonawane, B.; Mattison, D.; McCally, M.; Garg, A. Chemical Contaminants in Breast Milk and Their Impacts on Children's Health: An Overview. *Environ. Health Perspect.* **2002**, 110, A313–A315. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
15. Sly, P.D.; Flack, F. Susceptibility of Children to Environmental Pollutants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, 1140, 163–183. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Global Research on Developmental Disabilities Collaborators. Developmental Disabilities among Children Younger than 5 Years in 195 Countries and Territories, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Glob. Health* **2018**, 6, e1100–e1121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
17. Landrigan, P.; Lambertini, L.; Birnbaum, L. A Research Strategy to Discover the Environmental Causes of Autism and Neurodevelopmental Disabilities. *Environ. Health Perspect.* **2012**, 120, a258–a260. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Grova, N.; Schroeder, H.; Olivier, J.-L.; Turner, J.D. Epigenetic and Neurological Impairments Associated with Early Life Exposure to Persistent Organic Pollutants. *Int. J. Genom.* **2019**, 2019, 2085496. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

19. Bilbo, S.D.; Block, C.L.; Bolton, J.L.; Hanamsagar, R.; Tran, P.K. Beyond Infection—Maternal Immune Activation by Environmental Factors, Microglial Development, and Relevance for Autism Spectrum Disorders. *Exp. Neurol.* **2018**, *299*, 241–251. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Perry, V.H.; Cunningham, C.; Boche, D. Atypical Inflammation in the Central Nervous System in Prion Disease. *Curr. Opin. Neurol.* **2002**, *15*, 349–354. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. 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*, 1821–1831. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Shoenfeld, Y.; Agmon-Levin, N. “ASIA”—Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *J. Autoimmun.* **2011**, *36*, 4–8. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Tomljenovic, L.; Shaw, C.A. Aluminum Vaccine Adjuvants: Are They Safe? *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 2630–2637. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Académie Nationale de Pharmacie. Rapport. Les Adjuvants Aluminiums: Le Point en 2016. 2016. Available online: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_Adjuvants\\_aluminiques\\_VF\\_CORR\\_5.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf) (accessed on 8 July 2022).
25. Madsen, K.M.; Hviid, A.; Vestergaard, M.; Schendel, D.; Wohlfahrt, J.; Thorsen, P.; Olsen, J.; Melbye, M. A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 1477–1482. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Hviid, A.; Hansen, J.V.; Frisch, M.; Melbye, M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* **2019**, *170*, 513–520. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
27. Fombonne, E.; Zakarian, R.; Bennett, A.; Meng, L.; McLean-Heywood, D. Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links with Immunizations. *Pediatrics* **2006**, *118*, e139–e150. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Willsey, H.R.; Willsey, A.J.; Wang, B.; State, M.W. Genomics, Convergent Neuroscience and Progress in Understanding Autism Spectrum Disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* **2022**, *23*, 323–341. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. DSM-5—Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux|Livre|9782294739293. Available online: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html> (accessed on 20 June 2022).
30. Constantino, J.N.; Charman, T. Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: Reconciling the Syndrome, Its Diverse Origins, and Variation in Expression. *Lancet Neurol.* **2016**, *15*, 279–291. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. Baxter, A.J.; Brugha, T.S.; Erskine, H.E.; Scheurer, R.W.; Vos, T.; Scott, J.G. The Epidemiology and Global Burden of Autism Spectrum Disorders. *Psychol. Med.* **2015**, *45*, 601–613. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Santos, S.; Ferreira, H.; Martins, J.; Gonçalves, J.; Castelo-Branco, M. Male Sex Bias in Early and Late Onset Neurodevelopmental Disorders: Shared Aspects and Differences in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, and Schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2022**, *135*, 104577. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
33. Maenner, M.J.; Shaw, K.A.; Baio, J.; Washington, A.; Patrick, M.; DiRienzo, M.; Christensen, D.L.; Wiggins, L.D.; Pettygrove, S.; Andrews, J.G.; et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill. Summ.* **2020**, *69*, 1–12. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kim, Y.S.; Leventhal, B.L.; Koh, Y.-J.; Fombonne, E.; Laska, E.; Lim, E.-C.; Cheon, K.-A.; Kim, S.-J.; Kim, Y.-K.; Lee, H.; et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample. *Am. J. Psychiatry* **2011**, *168*, 904–912. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Blumberg, S.J.; Bramlett, M.D.; Kogan, M.D.; Schieve, L.A.; Jones, J.R.; Lu, M.C. Changes in Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Disorder in School-Aged U.S. Children: 2007 to 2011–2012. *Natl. Health Stat. Rep.* **2013**, *20*, 1–11. [[Google Scholar](#)]

36. Maenner, M.J.; Shaw, K.A.; Bakian, A.V.; Bilder, D.A.; Durkin, M.S.; Esler, A.; Furnier, S.M.; Hallas, L.; Hall-Lande, J.; Hudson, A.; et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill. Summ.* **2021**, *70*, 1–16. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Panesar, H.K.; Kennedy, C.L.; Keil Stietz, K.P.; Lein, P.J. Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Risk Factors for Autism Spectrum Disorder? *Toxics* **2020**, *8*, 70. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Qiu, S.; Lu, Y.; Li, Y.; Shi, J.; Cui, H.; Gu, Y.; Li, Y.; Zhong, W.; Zhu, X.; Liu, Y.; et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Res.* **2020**, *284*, 112679. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Kilmer, M.; Boykin, A.A. Analysis of the 2000 to 2018 Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Reports: Implications for Primary Care Clinicians. *J. Pediatr. Nurs.* **2022**, *65*, 55–68. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
40. Masini, E.; Loi, E.; Vega-Benedetti, A.F.; Carta, M.; Doneddu, G.; Fadda, R.; Zavattari, P. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8290. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Hsiao, E.Y.; McBride, S.W.; Chow, J.; Mazmanian, S.K.; Patterson, P.H. Modeling an Autism Risk Factor in Mice Leads to Permanent Immune Dysregulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 12776–12781. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Abib, R.T.; Gaman, A.; Dargél, A.A.; Tamouza, R.; Kapczinski, F.; Gottfried, C.; Leboyer, M. Intracellular Pathogen Infections and Immune Response in Autism. *Neuroimmunomodulation* **2018**, *25*, 271–279. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Carlezon, W.A.; Kim, W.; Missig, G.; Finger, B.C.; Landino, S.M.; Alexander, A.J.; Mokler, E.L.; Robbins, J.O.; Li, Y.; Bolshakov, V.Y.; et al. Maternal and Early Postnatal Immune Activation Produce Sex-Specific Effects on Autism-like Behaviors and Neuroimmune Function in Mice. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 16928. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Lammert, C.R.; Frost, E.L.; Bolte, A.C.; Paysour, M.J.; Shaw, M.E.; Bellinger, C.E.; Weigel, T.K.; Zunder, E.R.; Lukens, J.R. Cutting Edge: Critical Roles for Microbiota-Mediated Regulation of the Immune System in a Prenatal Immune Activation Model of Autism. *J. Immunol.* **2018**, *201*, 845–850. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. 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*, 67–81. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Wei, H.; Alberts, I.; Li, X. Brain IL-6 and Autism. *Neuroscience* **2013**, *252*, 320–325. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. Akintunde, M.E.; Rose, M.; Krakowiak, P.; Heuer, L.; Ashwood, P.; Hansen, R.; Hertz-Picciotto, I.; Van de Water, J. Increased Production of IL-17 in Children with Autism Spectrum Disorders and Co-Morbid Asthma. *J. Neuroimmunol.* **2015**, *286*, 33–41. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
48. Al-Ayadhi, L.Y.; Mostafa, G.A. Elevated Serum Levels of Interleukin-17A in Children with Autism. *J. Neuro Inflamm.* **2012**, *9*, 158. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Suzuki, K.; Matsuzaki, H.; Iwata, K.; Kamenno, Y.; Shimmura, C.; Kawai, S.; Yoshihara, Y.; Wakuda, T.; Takebayashi, K.; Takagai, S.; et al. Plasma Cytokine Profiles in Subjects with High-Functioning Autism Spectrum Disorders. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e20470. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Bennabi, M.; Tarantino, N.; Gaman, A.; Scheid, I.; Krishnamoorthy, R.; Debré, P.; Bouleau, A.; Caralp, M.; Gueguen, S.; Le-Moal, M.L.; et al. Persistence of Dysfunctional Natural Killer Cells in Adults with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: Stigma/Consequence of Unresolved Early Infectious Events? *Mol. Autism* **2019**, *10*, 22. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Saresella, M.; Piancone, F.; Marventano, I.; Zoppis, M.; Hernis, A.; Zanette, M.; Trabattoni, D.; Chiappedi, M.; Ghezzi, A.; Canevini, M.P.; et al. Multiple Inflammasome Complexes Are Activated in Autistic Spectrum Disorders. *Brain Behav. Immun.* **2016**, *57*, 125–133. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



52. Guma, E.; Plitman, E.; Chakravarty, M.M. The Role of Maternal Immune Activation in Altering the Neurodevelopmental Trajectories of Offspring: A Translational Review of Neuroimaging Studies with Implications for Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2019**, *104*, 141–157. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Edmiston, E.; Ashwood, P.; Van de Water, J. Autoimmunity, Autoantibodies, and Autism Spectrum Disorder. *Biol. Psychiatry* **2017**, *81*, 383–390. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
54. Meltzer, A.; Van de Water, J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology* **2017**, *42*, 284–298. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Mottahedin, A.; Ardalan, M.; Chumak, T.; Riebe, I.; Ek, J.; Mallard, C. Effect of Neuroinflammation on Synaptic Organization and Function in the Developing Brain: Implications for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Front. Cell Neurosci.* **2017**, *11*, 190. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Eshraghi, R.S.; Deth, R.C.; Mittal, R.; Aranke, M.; Kay, S.-I.S.; Moshiree, B.; Eshraghi, A.A. Early Disruption of the Microbiome Leading to Decreased Antioxidant Capacity and Epigenetic Changes: Implications for the Rise in Autism. *Front. Cell Neurosci.* **2018**, *12*, 256. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Marchezan, J.; Santos, E.G.A.W.D.; Deckmann, I.; Riesgo, R.D.S. Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy. *Neuroimmunomodulation* **2018**, *25*, 300–319. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Choi, G.B.; Yim, Y.S.; Wong, H.; Kim, S.; Kim, H.; Kim, S.V.; Hoeffler, C.A.; Littman, D.R.; Huh, J.R. The Maternal Interleukin-17a Pathway in Mice Promotes Autism-like Phenotypes in Offspring. *Science* **2016**, *351*, 933–939. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Smith, S.E.P.; Li, J.; Garbett, K.; Mirnics, K.; Patterson, P.H. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 10695–10702. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Wei, H.; Chadman, K.K.; McCloskey, D.P.; Sheikh, A.M.; Malik, M.; Brown, W.T.; Li, X. Brain IL-6 Elevation Causes Neuronal Circuitry Imbalances and Mediates Autism-like Behaviors. *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1822*, 831–842. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Druart, M.; Le Magueresse, C. Emerging Roles of Complement in Psychiatric Disorders. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 573. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Pape, K.; Tamouza, R.; Leboyer, M.; Zipp, F. Immunoneuropsychiatry—Novel Perspectives on Brain Disorders. *Nat. Rev. Neurol.* **2019**, *15*, 317–328. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
63. Estes, M.L.; McAllister, A.K. Immune Mediators in the Brain and Peripheral Tissues in Autism Spectrum Disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* **2015**, *16*, 469–486. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Spencer, S.J.; Meyer, U. Perinatal Programming by Inflammation. *Brain Behav. Immun.* **2017**, *63*, 1–7. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Levine, B.; Kroemer, G. Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell* **2019**, *176*, 11–42. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
66. Levine, B.; Mizushima, N.; Virgin, H.W. Autophagy in Immunity and Inflammation. *Nature* **2011**, *469*, 323–335. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Tamargo-Gómez, I.; Fernández, Á.F.; Mariño, G. Pathogenic Single Nucleotide Polymorphisms on Autophagy-Related Genes. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8196. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Qian, M.; Fang, X.; Wang, X. Autophagy and Inflammation. *Clin. Transl. Med.* **2017**, *6*, 24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
69. Wu, A.-G.; Zhou, X.-G.; Qiao, G.; Yu, L.; Tang, Y.; Yan, L.; Qiu, W.-Q.; Pan, R.; Yu, C.-L.; Law, B.Y.-K.; et al. Targeting Microglial Autophagic Degradation in NLRP3 Inflammasome-Mediated Neurodegenerative Diseases. *Ageing Res. Rev.* **2021**, *65*, 101202. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Su, P.; Zhang, J.; Wang, D.; Zhao, F.; Cao, Z.; Aschner, M.; Luo, W. The Role of Autophagy in Modulation of Neuroinflammation in Microglia. *Neuroscience* **2016**, *319*, 155–167. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

71. Eshraghi, M.; Adlimoghaddam, A.; Mahmoodzadeh, A.; Sharifzad, F.; Yasavoli-Sharahi, H.; Lorzadeh, S.; Albeni, B.C.; Ghavami, S. Alzheimer's Disease Pathogenesis: Role of Autophagy and Mitophagy Focusing in Microglia. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 3330. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
72. Hu, K.; Gao, Y.; Chu, S.; Chen, N. Review of the Effects and Mechanisms of Microglial Autophagy in Ischemic Stroke. *Int. Immunopharmacol.* **2022**, *108*, 108761. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
73. Nikolettou, V.; Tavernarakis, N. Regulation and Roles of Autophagy at Synapses. *Trends Cell Biol.* **2018**, *28*, 646–661. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Tomoda, T.; Yang, K.; Sawa, A. Neuronal Autophagy in Synaptic Functions and Psychiatric Disorders. *Biol. Psychiatry* **2020**, *87*, 787–796. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Lee, K.-M.; Hwang, S.-K.; Lee, J.-A. Neuronal Autophagy and Neurodevelopmental Disorders. *Exp. Neurobiol.* **2013**, *22*, 133–142. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Tang, G.; Gudsruk, K.; Kuo, S.-H.; Cotrina, M.L.; Rosoklija, G.; Sosunov, A.; Sonders, M.S.; Kanter, E.; Castagna, C.; Yamamoto, A.; et al. Loss of MTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits. *Neuron* **2014**, *83*, 1131–1143. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Hwang, J.-Y.; Yan, J.; Zukin, R.S. Autophagy and Synaptic Plasticity: Epigenetic Regulation. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2019**, *59*, 207–212. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
78. Deng, Z.; Zhou, X.; Lu, J.-H.; Yue, Z. Autophagy Deficiency in Neurodevelopmental Disorders. *Cell Biosci.* **2021**, *11*, 214. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
79. Jülg, J.; Strohm, L.; Behrends, C. Canonical and Non-Canonical Autophagy Pathways in Microglia. *Mol. Cell Biol.* **2020**, *41*, e00389-20. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
80. Zubova, S.G.; Suvorova, I.I.; Karpenko, M.N. Macrophage and Microglia Polarization: Focus on Autophagy-Dependent Reprogramming. *Front. Biosci. Sch. Educ.* **2022**, *14*, 3. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Wendeln, A.-C.; Degenhardt, K.; Kaurani, L.; Gertig, M.; Ulas, T.; Jain, G.; Wagner, J.; Häslér, L.M.; Wild, K.; Skodras, A.; et al. Innate Immune Memory in the Brain Shapes Neurological Disease Hallmarks. *Nature* **2018**, *556*, 332–338. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
82. Chiot, A.; Zaidi, S.; Iltis, C.; Ribon, M.; Berriat, F.; Schiaffino, L.; Jolly, A.; de la Grange, P.; Mallat, M.; Bohl, D.; et al. Modifying Macrophages at the Periphery Has the Capacity to Change Microglial Reactivity and to Extend ALS Survival. *Nat. Neurosci.* **2020**, *23*, 1339–1351. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
83. Giancetti, E.; Delfino, D.V.; Fierabracci, A. Recent Insights on the Putative Role of Autophagy in Autoimmune Diseases. *Autoimmun. Rev.* **2014**, *13*, 231–241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Salem, M.; Ammitzboell, M.; Nys, K.; Seidelin, J.B.; Nielsen, O.H. ATG16L1: A Multifunctional Susceptibility Factor in Crohn Disease. *Autophagy* **2015**, *11*, 585–594. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Markram, H.; Rinaldi, T.; Markram, K. The Intense World Syndrome—an Alternative Hypothesis for Autism. *Front. Neurosci.* **2007**, *1*, 77–96. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Kim, H.-J.; Cho, M.-H.; Shim, W.H.; Kim, J.K.; Jeon, E.-Y.; Kim, D.-H.; Yoon, S.-Y. Deficient Autophagy in Microglia Impairs Synaptic Pruning and Causes Social Behavioral Defects. *Mol. Psychiatry* **2017**, *22*, 1576–1584. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
87. Kotajima-Murakami, H.; Kobayashi, T.; Kashii, H.; Sato, A.; Hagino, Y.; Tanaka, M.; Nishito, Y.; Takamatsu, Y.; Uchino, S.; Ikeda, K. Effects of Rapamycin on Social Interaction Deficits and Gene Expression in Mice Exposed to Valproic Acid in Utero. *Mol. Brain* **2019**, *12*, 3. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
88. Kim, K.-A.; Shin, D.; Kim, J.-H.; Shin, Y.-J.; Rajanikant, G.K.; Majid, A.; Baek, S.-H.; Bae, O.-N. Role of Autophagy in Endothelial Damage and Blood-Brain Barrier Disruption in Ischemic Stroke. *Stroke* **2018**, *49*, 1571–1579. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
89. Kim, K.-A.; Kim, D.; Kim, J.-H.; Shin, Y.-J.; Kim, E.-S.; Akram, M.; Kim, E.-H.; Majid, A.; Baek, S.-H.; Bae, O.-N. Autophagy-Mediated Occludin Degradation Contributes to Blood-Brain Barrier Disruption during Ischemia in BEnd.3 Brain Endothelial Cells and Rat Ischemic Stroke Models. *Fluids Barriers CNS* **2020**, *17*, 21. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

90. Manthari, R.K.; Tikka, C.; Ommati, M.M.; Niu, R.; Sun, Z.; Wang, J.; Zhang, J.; Wang, J. Arsenic Induces Autophagy in Developmental Mouse Cerebral Cortex and Hippocampus by Inhibiting PI3K/Akt/MTOR Signaling Pathway: Involvement of Blood-Brain Barrier's Tight Junction Proteins. *Arch. Toxicol.* **2018**, *92*, 3255–3275. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
91. Liao, K.; Niu, F.; Hu, G.; Guo, M.-L.; Sil, S.; Buch, S. HIV Tat-Mediated Induction of Autophagy Regulates the Disruption of ZO-1 in Brain Endothelial Cells. *Tissue Barriers* **2020**, *8*, 1748983. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
92. Wu, Q.; Gao, C.; Wang, H.; Zhang, X.; Li, Q.; Gu, Z.; Shi, X.; Cui, Y.; Wang, T.; Chen, X.; et al. Mdivi-1 Alleviates Blood-Brain Barrier Disruption and Cell Death in Experimental Traumatic Brain Injury by Mitigating Autophagy Dysfunction and Mitophagy Activation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2018**, *94*, 44–55. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
93. Xu, L.; Qu, C.; Qu, C.; Shen, J.; Song, H.; Li, Y.; Li, T.; Zheng, J.; Zhang, J. Improvement of Autophagy Dysfunction as a Potential Mechanism for Environmental Enrichment to Protect Blood-Brain Barrier in Rats with Vascular Cognitive Impairment. *Neurosci. Lett.* **2020**, *739*, 135437. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
94. Yang, Z.; Huang, C.; Wu, Y.; Chen, B.; Zhang, W.; Zhang, J. Autophagy Protects the Blood-Brain Barrier Through Regulating the Dynamic of Claudin-5 in Short-Term Starvation. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 2. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Hadley, G.; Beard, D.J.; Couch, Y.; Neuhaus, A.A.; Adriaanse, B.A.; DeLuca, G.C.; Sutherland, B.A.; Buchan, A.M. Rapamycin in Ischemic Stroke: Old Drug, New Tricks? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2019**, *39*, 20–35. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
96. Cutting, A.S.; Del Rosario, Y.; Mu, R.; Rodriguez, A.; Till, A.; Subramani, S.; Gottlieb, R.A.; Doran, K.S. The Role of Autophagy during Group B Streptococcus Infection of Blood-Brain Barrier Endothelium. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 35711–35723. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Al Rihani, S.B.; Darakjian, L.I.; Kaddoumi, A. Oleocanthal-Rich Extra-Virgin Olive Oil Restores the Blood-Brain Barrier Function through NLRP3 Inflammasome Inhibition Simultaneously with Autophagy Induction in TgSwDI Mice. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 3543–3554. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Chang, X.; Li, J.; Niu, S.; Xue, Y.; Tang, M. Neurotoxicity of Metal-Containing Nanoparticles and Implications in Glial Cells. *J. Appl. Toxicol.* **2021**, *41*, 65–81. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Foerster, E.G.; Mukherjee, T.; Cabral-Fernandes, L.; Rocha, J.D.B.; Girardin, S.E.; Philpott, D.J. How Autophagy Controls the Intestinal Epithelial Barrier. *Autophagy* **2022**, *18*, 86–103. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
100. Chernikova, M.A.; Flores, G.D.; Kilroy, E.; Labus, J.S.; Mayer, E.A.; Aziz-Zadeh, L. The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients* **2021**, *13*, 4497. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
101. Mitrea, L.; Nemeş, S.-A.; Szabo, K.; Teleky, B.-E.; Vodnar, D.-C. Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association with Neurological and Psychiatric Disorders. *Front. Med.* **2022**, *9*, 813204. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
102. Saeed, N.K.; Al-Beltagi, M.; Bediwy, A.S.; El-Sawaf, Y.; Toema, O. Gut Microbiota in Various Childhood Disorders: Implication and Indications. *World J. Gastroenterol.* **2022**, *28*, 1875–1901. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
103. Greenwood, B. The Contribution of Vaccination to Global Health: Past, Present and Future. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2014**, *369*, 20130433. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Vaccins et Vaccinations-Inserm, la Science Pour la Santé. Available online: <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/> (accessed on 24 July 2022).
105. Pittman, M.; Cox, C.B. Pertussis vaccine testing for freedom-from-toxicity. *Appl. Microbiol.* **1965**, *13*, 447–456. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Gherardi, R.K.; Crépeaux, G.; Authier, F.-J. Myalgia and Chronic Fatigue Syndrome Following Immunization: Macrophagic Myofasciitis and Animal Studies Support Linkage to Aluminum Adjuvant Persistency and Diffusion in the Immune System. *Autoimmun. Rev.* **2019**, *18*, 691–705. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

107. Shaw, C.A.; Li, D.; Tomljenovic, L. Are There Negative CNS Impacts of Aluminum Adjuvants Used in Vaccines and Immunotherapy? *Immunotherapy* **2014**, *6*, 1055–1071. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Shaw, C.A.; Tomljenovic, L. Aluminum in the Central Nervous System (CNS): Toxicity in Humans and Animals, Vaccine Adjuvants, and Autoimmunity. *Immunol. Res.* **2013**, *56*, 304–316. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
109. Di Pasquale, A.; Preiss, S.; Silva, F.T.D.; Garçon, N. Vaccine Adjuvants: From 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines* **2015**, *3*, 320–343. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
110. Angrand, L.; Elnar, A.A.; Authier, F.-J.; Gherardi, R.K.; Crépeaux, G. Aluminium adjuvant exposure through vaccines in France in 2018. *Ann. Pharm. Fr.* **2020**, *78*, 111–128. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Mold, M.; Shardlow, E.; Exley, C. Insight into the Cellular Fate and Toxicity of Aluminium Adjuvants Used in Clinically Approved Human Vaccinations. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 31578. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Badran, G.; Angrand, L.; Masson, J.-D.; Crépeaux, G.; David, M.-O. Physico-Chemical Properties of Aluminum Adjuvants in Vaccines: Implications for Toxicological Evaluation. *Vaccine* **2022**, *40*, 4881–4888. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Shardlow, E.; Mold, M.; Exley, C. From Stock Bottle to Vaccine: Elucidating the Particle Size Distributions of Aluminum Adjuvants Using Dynamic Light Scattering. *Front. Chem.* **2017**, *4*, 48. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
114. Nies, I.; Hidalgo, K.; Bondy, S.C.; Campbell, A. Distinctive Cellular Response to Aluminum Based Adjuvants. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2020**, *78*, 103404. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Erdohazi, M.; Newman, R.L. Aluminium Hydroxide Granuloma. *Br. Med. J.* **1971**, *3*, 621–623. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Mrak, R.E. Muscle Granulomas Following Intramuscular Injection. *Muscle Nerve* **1982**, *5*, 637–639. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Gupta, R.K.; Relyveld, E.H.; Lindblad, E.B.; Bizzini, B.; Ben-Efraim, S.; Gupta, C.K. Adjuvants—a Balance between Toxicity and Adjuvanticity. *Vaccine* **1993**, *11*, 293–306. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
118. Hyde, B.; Goldstein, J.; Levine, P. The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Nightingale Research Foundation: Ottawa, ON, Canada, 1992. [[Google Scholar](#)]
119. Shepherd, B. Is CFS Linked to Vaccinations? *CFS Res. Rev.* **2001**, *2*, 6–8. [[Google Scholar](#)]
120. Steele, L. Prevalence and Patterns of Gulf War Illness in Kansas Veterans: Association of Symptoms with Characteristics of Person, Place, and Time of Military Service. *Am. J. Epidemiol.* **2000**, *152*, 992–1002. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
121. Hotopf, M.; David, A.; Hull, L.; Ismail, K.; Unwin, C.; Wessely, S. Role of Vaccinations as Risk Factors for Ill Health in Veterans of the Gulf War: Cross Sectional Study. *BMJ* **2000**, *320*, 1363–1367. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Gherardi, R.K.; Coquet, M.; Chérin, P.; Authier, F.J.; Laforêt, P.; Bélec, 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 Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l’Association Française Contre Les Myopathies (AFM). *Lancet* **1998**, *352*, 347–352. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
123. Gherardi, R.K.; Eidi, H.; Crépeaux, G.; Authier, F.J.; Cadusseau, J. Biopersistence and Brain Translocation of Aluminum Adjuvants of Vaccines. *Front. Neurol.* **2015**, *6*, 4. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
124. Nevo, Y.; Kutai, M.; Jossiphov, J.; Livne, A.; Neeman, Z.; Arad, T.; Popovitz-Biro, R.; Atsmon, J.; Shapira, Y.; Soffer, D. Childhood Macrophagic Myofasciitis-Consanguinity and Clinicopathological Features. *Neuromuscul. Disord.* **2004**, *14*, 246–252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Rivas, E.; Gómez-Arnáiz, M.; Ricoy, J.R.; Mateos, F.; Simón, R.; García-Peñas, J.J.; Garcia-Silva, M.T.; Martín, E.; Vázquez, M.; Ferreira, A.; et al. Macrophagic Myofasciitis in Childhood: A Controversial Entity. *Pediatr. Neurol.* **2005**, *33*, 350–356. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
126. Lach, B.; Cupler, E.J. Macrophagic Myofasciitis in Children Is a Localized Reaction to Vaccination. *J. Child Neurol.* **2008**, *23*, 614–619. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

127. Kakkar, A.; Rajeshwari, M.; Nalwa, A.; Suri, V.; Sarkar, C.; Chakrabarty, B.; Gulati, S.; Sharma, M.C. Childhood Macrophagic Myofasciitis: A Series from the Indian Subcontinent. *Muscle Nerve* **2017**, *56*, 71–77. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Principi, N.; Esposito, S. Aluminum in Vaccines: Does It Create a Safety Problem? *Vaccine* **2018**, *36*, 5825–5831. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
129. Kim, H.; Lim, K.Y.; Kang, J.; Park, J.W.; Park, S.-H. Macrophagic Myofasciitis and Subcutaneous Pseudolymphoma Caused by Aluminium Adjuvants. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 11834. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
130. Guimarães, L.E.; Baker, B.; Perricone, C.; Shoenfeld, Y. Vaccines, Adjuvants and Autoimmunity. *Pharmacol. Res.* **2015**, *100*, 190–209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
131. Domingo, J.L.; Gómez, M.; Colomina, M.T. Risks of Aluminium Exposure during Pregnancy. *Contrib. Sci.* **2000**, *1*, 479–487. [[Google Scholar](#)]
132. Affourtit, F.; Bakker, M.; Pronk, M. Human Health Risk Assessment of Aluminium; RIVM: Bilthoven, The Netherlands, 2020.
133. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Aluminum; Department of Health and Human Services, Public Health Service: Atlanta, GA, USA, 2008.
134. Exley, C. Human Exposure to Aluminium. *Environ. Sci. Process Impacts* **2013**, *15*, 1807–1816. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
135. 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*, 1557–1561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
136. Glanz, J.M.; Newcomer, S.R.; Daley, M.F.; McClure, D.L.; Baxter, R.P.; Jackson, M.L.; Naleway, A.L.; Lugg, M.M.; DeStefano, F. Cumulative and Episodic Vaccine Aluminum Exposure in a Population-Based Cohort of Young Children. *Vaccine* **2015**, *33*, 6736–6744. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
137. Weekly Epidemiological Record, Global Advisory Committee on Vaccine Safety; WHO: Geneva, Switzerland, 2004.
138. Available online: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/adjuvants> (accessed on 8 July 2022).
139. Exley, C.; Burgess, E.; Day, J.P.; Jeffery, E.H.; Melethil, S.; Yokel, R.A. Aluminum Toxicokinetics. *J. Toxicol. Environ. Health* **1996**, *48*, 569–584. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
140. Krewski, D.; Yokel, R.A.; Nieboer, E.; Borchelt, D.; Cohen, J.; Harry, J.; Kacew, S.; Lindsay, J.; Mahfouz, A.M.; Rondeau, V. Human Health Risk Assessment for Aluminium, Aluminium Oxide, and Aluminium Hydroxide. *J. Toxicol. Environ. Health Part B Crit. Rev.* **2007**, *10* (Suppl. 1), 1–269. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
141. Weisser, K.; Stübler, S.; Matheis, W.; Huisinga, W. Towards Toxicokinetic Modelling of Aluminium Exposure from Adjuvants in Medicinal Products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2017**, *88*, 310–321. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
142. Yokel, R.A.; McNamara, P.J. Aluminium Toxicokinetics: An Updated Minireview. *Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *88*, 159–167. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
143. 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*, 1314–1318. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
144. Masson, J.-D.; Crépeaux, G.; Authier, F.-J.; Exley, C.; Gherardi, R.K. Critical Analysis of Reference Studies on the Toxicokinetics of Aluminum-Based Adjuvants. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *181*, 87–95. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
145. Crépeaux, G.; Eidi, H.; David, M.-O.; Tzavara, E.; Giros, B.; Exley, C.; Curmi, P.A.; Shaw, C.A.; Gherardi, R.K.; Cadusseau, J. Highly Delayed Systemic Translocation of Aluminum-Based Adjuvant in CD1 Mice Following Intramuscular Injections. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *152*, 199–205. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



146. Khan, Z.; Combadière, C.; Authier, F.-J.; Itier, V.; Lux, F.; Exley, C.; Mahrouf-Yorgov, M.; Decrouy, X.; Moretto, P.; Tillement, O.; et al. Slow CCL2-Dependent Translocation of Biopersistent Particles from Muscle to Brain. *BMC Med.* **2013**, *11*, 99. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
147. Eidi, H.; David, M.-O.; Crépeaux, G.; Henry, L.; Joshi, V.; Berger, M.-H.; Sennour, M.; Cadusseau, J.; Gherardi, R.K.; Curmi, P.A. Fluorescent Nanodiamonds as a Relevant Tag for the Assessment of Alum Adjuvant Particle Biodisposition. *BMC Med.* **2015**, *13*, 144. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Masson, J.-D.; Angrand, L.; Badran de Miguel, R.; Crépeaux, G. Clearance, Biodistribution and Neuromodulatory effects of Aluminum-Based Adjuvants. Systematic Review and Meta-Analysis: What Do We Learn from Animal Studies? *Crit. Rev. Toxicol.* **2022**; in press. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
149. Baylor, N.W.; Egan, W.; Richman, P. Aluminum Salts in Vaccines--US Perspective. *Vaccine* **2002**, *20* (Suppl. 3), S18–S23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
150. Lyons-Weiler, J.; Ricketson, R. Reconsideration of the Immunotherapeutic Pediatric Safe Dose Levels of Aluminum. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2018**, *48*, 67–73. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
151. Exley, C. An Aluminium Adjuvant in a Vaccine Is an Acute Exposure to Aluminium. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2020**, *57*, 57–59. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
152. McFarland, G.; La Joie, E.; Thomas, P.; Lyons-Weiler, J. Acute Exposure and Chronic Retention of Aluminum in Three Vaccine Schedules and Effects of Genetic and Environmental Variation. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2020**, *58*, 126444. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
153. Vaccines Shortly after Birth. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/by-age/newborn-birth.html> (accessed on 8 July 2022).
154. Miller, N.Z. Aluminum in Childhood Vaccines Is Unsafe. *J. Am. Physicians Surg.* **2016**, *21*, 9. [[Google Scholar](#)]
155. Shardlow, E.; Linhart, C.; Connor, S.; Softely, E.; Exley, C. The Measurement and Full Statistical Analysis Including Bayesian Methods of the Aluminium Content of Infant Vaccines. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2021**, *66*, 126762. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
156. Redhead, K.; Quinlan, G.J.; Das, R.G.; Gutteridge, J.M. Aluminium-Adjuvanted Vaccines Transiently Increase Aluminium Levels in Murine Brain Tissue. *Pharmacol. Toxicol.* **1992**, *70*, 278–280. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Agmon-Levin, N.; Arango, M.-T.; Kivity, S.; Katzav, A.; Gilburd, B.; Blank, M.; Tomer, N.; Volkov, A.; Barshack, I.; Chapman, J.; et al. Immunization with Hepatitis B Vaccine Accelerates SLE-like Disease in a Murine Model. *J. Autoimmun.* **2014**, *54*, 21–32. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
158. Weisser, K.; Göen, T.; Oduro, J.D.; Wangorsch, G.; Hanschmann, K.-M.O.; Keller-Stanislawski, B. Aluminium Toxicokinetics after Intramuscular, Subcutaneous, and Intravenous Injection of Al Citrate Solution in Rats. *Arch. Toxicol.* **2019**, *93*, 37–47. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
159. de Miguel, R.; Asín, J.; Rodríguez-Largo, A.; Echeverría, I.; Lacasta, D.; Pinczowski, P.; Gimeno, M.; Molín, J.; Fernández, A.; de Blas, I.; et al. Growth Performance and Clinicopathological Analyses in Lambs Repetitively Inoculated with Aluminum-Hydroxide Containing Vaccines or Aluminum-Hydroxide Only. *Animals* **2021**, *11*, 146. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
160. 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*, 83–100. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
161. Shaw, C.A.; Petrik, M.S. Aluminum Hydroxide Injections Lead to Motor Deficits and Motor Neuron Degeneration. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1555–1562. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
162. Luján, L.; Pérez, M.; Salazar, E.; Álvarez, N.; Gimeno, M.; Pinczowski, P.; Irusta, S.; Santamaría, J.; Insausti, N.; Cortés, Y.; et al. Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA Syndrome) in Commercial Sheep. *Immunol. Res.* **2013**, *56*, 317–324. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
163. Shaw, C.A.; Li, Y.; Tomljenovic, L. Administration of Aluminium to Neonatal Mice in Vaccine-Relevant Amounts Is Associated with Adverse Long Term Neurological Outcomes. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *128*, 237–244. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



164. Crépeaux, G.; Eidi, H.; David, M.-O.; Baba-Amer, Y.; Tzavara, E.; Giros, B.; Authier, F.-J.; Exley, C.; Shaw, C.A.; Cadusseau, J.; et al. Non-Linear Dose-Response of Aluminium Hydroxide Adjuvant Particles: Selective Low Dose Neurotoxicity. *Toxicology* **2017**, *375*, 48–57. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Inbar, R.; Weiss, R.; Tomljenovic, L.; Arango, M.-T.; Deri, Y.; Shaw, C.A.; Chapman, J.; Blank, M.; Shoenfeld, Y. Behavioral Abnormalities in Female Mice Following Administration of Aluminum Adjuvants and the Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Gardasil. *Immunol. Res.* **2017**, *65*, 136–149. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
166. Kivity, S.; Arango, M.-T.; Molano-González, N.; Blank, M.; Shoenfeld, Y. Phospholipid Supplementation Can Attenuate Vaccine-Induced Depressive-like Behavior in Mice. *Immunol. Res.* **2017**, *65*, 99–105. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
167. Sheth, S.K.S.; Li, Y.; Shaw, C.A. Is Exposure to Aluminium Adjuvants Associated with Social Impairments in Mice? A Pilot Study. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *181*, 96–103. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
168. Asín, J.; Pascual-Alonso, M.; Pinczowski, P.; Gimeno, M.; Pérez, M.; Muniesa, A.; de Pablo-Maiso, L.; de Blas, I.; Lacasta, D.; Fernández, A.; et al. Cognition and Behavior in Sheep Repetitively Inoculated with Aluminum Adjuvant-Containing Vaccines or Aluminum Adjuvant Only. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *203*, 110934. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
169. Eidi, H.; Yoo, J.; Bairwa, S.C.; Kuo, M.; Sayre, E.C.; Tomljenovic, L.; Shaw, C.A. Early Postnatal Injections of Whole Vaccines Compared to Placebo Controls: Differential Behavioural Outcomes in Mice. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *212*, 111200. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
170. Berlyne, G.M.; Yagil, R.; Ari, J.B.; Weinberger, G.; Knopf, E.; Danovitch, G.M. Aluminium Toxicity in Rats. *Lancet* **1972**, *1*, 564–568. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
171. Goto, N.; Akama, K. Histopathological Studies of Reactions in Mice Injected with Aluminum-Adsorbed Tetanus Toxoid. *Microbiol. Immunol.* **1982**, *26*, 1121–1132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
172. Valtulini, S.; Macchi, C.; Ballanti, P.; Cherel, Y.; Laval, A.; Theaker, J.M.; Bak, M.; Ferretti, E.; Morvan, H. Aluminium Hydroxide-Induced Granulomas in Pigs. *Vaccine* **2005**, *23*, 3999–4004. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
173. Verdier, F.; Burnett, R.; Michelet-Habchi, C.; Moretto, P.; Fievet-Groynne, 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. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
174. Authier, F.-J.; Sauvat, S.; Christov, C.; Chariot, P.; Raisbeck, G.; Poron, M.-F.; Yiou, F.; Gherardi, R. Al(OH)<sub>3</sub>-Adjuvanted Vaccine-Induced Macrophagic Myofasciitis in Rats Is Influenced by the Genetic Background. *Neuromuscul. Disord.* **2006**, *16*, 347–352. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
175. McDougall, S.A.; Heath, M.D.; Kramer, M.F.; Skinner, M.A. Analysis of Aluminium in Rat Following Administration of Allergen Immunotherapy Using Either Aluminium or Microcrystalline-Tyrosine-Based Adjuvants. *Bioanalysis* **2016**, *8*, 547–556. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
176. HogenEsch, H.; Dunham, A.; Burlet, E.; Lu, F.; Mosley, Y.-Y.C.; Morefield, G. Preclinical Safety Study of a Recombinant Streptococcus Pyogenes Vaccine Formulated with Aluminum Adjuvant. *J. Appl. Toxicol.* **2017**, *37*, 222–230. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
177. Asín, J.; Molín, J.; Pérez, M.; Pinczowski, P.; Gimeno, M.; Navascués, N.; Muniesa, A.; de Blas, I.; Lacasta, D.; Fernández, A.; et al. Granulomas Following Subcutaneous Injection with Aluminum Adjuvant-Containing Products in Sheep. *Vet. Pathol.* **2019**, *56*, 418–428. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
178. Weisser, K.; Göen, T.; Oduro, J.D.; Wangorsch, G.; Hanschmann, K.-M.O.; Keller-Stanislawski, B. Aluminium from Adjuvanted Subcutaneous Allergen Immunotherapeutics in Rats Is Mainly Detected in Bone. *Allergy* **2020**, *75*, 215–217. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
179. de Miguel, R.; Asín, J.; Rodríguez-Largo, A.; Molín, J.; Echeverría, I.; de Andrés, D.; Pérez, M.; de Blas, I.; Mold, M.; Reina, R.; et al. Detection of Aluminum in Lumbar Spinal Cord of Sheep Subcutaneously Inoculated with Aluminium-Hydroxide Containing Products. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *204*, 110871. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

180. Varela-Martínez, E.; Bilbao-Arribas, M.; Abendaño, N.; Asín, J.; Pérez, M.; de Andrés, D.; Luján, L.; Jugo, B.M. Whole Transcriptome Approach to Evaluate the Effect of Aluminium Hydroxide in Ovine Encephalon. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 15240. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
181. Wise, L.D.; Wolf, J.J.; Kaplanski, C.V.; Pauley, C.J.; Ledwith, B.J. Lack of Effects on Fertility and Developmental Toxicity of a Quadrivalent HPV Vaccine in Sprague-Dawley Rats. *Birth Defects Res. Part B Dev. Reprod. Toxicol.* **2008**, *83*, 561–572. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
182. Segal, L.; Wilby, O.K.; Willoughby, C.R.; Veenstra, S.; Deschamps, M. Evaluation of the Intramuscular Administration of Cervarix™ Vaccine on Fertility, Pre- and Post-Natal Development in Rats. *Reprod. Toxicol.* **2011**, *31*, 111–120. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
183. Bruce, M.; Streifel, K.M.; Boosalis, C.A.; Heuer, L.; González, E.A.; Li, S.; Harvey, D.J.; Lein, P.J.; Van de Water, J. Acute Peripheral Immune Activation Alters Cytokine Expression and Glial Activation in the Early Postnatal Rat Brain. *J. Neuroinflamm.* **2019**, *16*, 200. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
184. Exley, C.; Siesjö, P.; Eriksson, H. The Immunobiology of Aluminium Adjuvants: How Do They Really Work? *Trends Immunol.* **2010**, *31*, 103–109. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
185. Shardlow, E.; Mold, M.; Exley, C. Unraveling the Enigma: Elucidating the Relationship between the Physicochemical Properties of Aluminium-Based Adjuvants and Their Immunological Mechanisms of Action. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **2018**, *14*, 80. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
186. Kooijman, S.; Brummelman, J.; van Els, C.A.C.M.; Marino, F.; Heck, A.J.R.; Mommen, G.P.M.; Metz, B.; Kersten, G.F.A.; Pennings, J.L.A.; Meiring, H.D. Novel Identified Aluminum Hydroxide-Induced Pathways Prove Monocyte Activation and pro-Inflammatory Preparedness. *J. Proteom.* **2018**, *175*, 144–155. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
187. Ulanova, M.; Tarkowski, A.; Hahn-Zoric, M.; Hanson, L.A. The Common Vaccine Adjuvant Aluminum Hydroxide Up-Regulates Accessory Properties of Human Monocytes via an Interleukin-4-Dependent Mechanism. *Infect. Immun.* **2001**, *69*, 1151–1159. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
188. Morefield, G.L.; Sokolovska, A.; Jiang, D.; HogenEsch, H.; Robinson, J.P.; Hem, S.L. Role of Aluminum-Containing Adjuvants in Antigen Internalization by Dendritic Cells in Vitro. *Vaccine* **2005**, *23*, 1588–1595. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
189. Kool, M.; Soullié, T.; van Nimwegen, M.; Willart, M.A.M.; Muskens, F.; Jung, S.; Hoogsteden, H.C.; Hammad, H.; Lambrecht, B.N. Alum Adjuvant Boosts Adaptive Immunity by Inducing Uric Acid and Activating Inflammatory Dendritic Cells. *J. Exp. Med.* **2008**, *205*, 869–882. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
190. Li, H.; Willingham, S.B.; Ting, J.P.-Y.; Re, F. Cutting Edge: Inflammasome Activation by Alum and Alum's Adjuvant Effect Are Mediated by NLRP3. *J. Immunol.* **2008**, *181*, 17–21. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
191. Oleszycka, E.; Lavelle, E.C. Immunomodulatory Properties of the Vaccine Adjuvant Alum. *Curr. Opin. Immunol.* **2014**, *28*, 1–5. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
192. Viezeliene, D.; Beekhof, P.; Gremmer, E.; Rodovicus, H.; Sadauskiene, I.; Jansen, E.; Ivanov, L. Selective Induction of IL-6 by Aluminum-Induced Oxidative Stress Can Be Prevented by Selenium. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2013**, *27*, 226–229. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
193. Li, Q.; Qi, F.; Yang, J.; Zhang, L.; Gu, H.; Zou, J.; Yuan, Q.; Yao, Z. Neonatal Vaccination with Bacillus Calmette–Guérin and Hepatitis B Vaccines Modulates Hippocampal Synaptic Plasticity in Rats. *J. Neuroimmunol.* **2015**, *288*, 1–12. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
194. Alawdi, S.H.; El-Denshary, E.S.; Safar, M.M.; Eidi, H.; David, M.-O.; Abdel-Wahhab, M.A. Neuroprotective Effect of Nanodiamond in Alzheimer's Disease Rat Model: A Pivotal Role for Modulating NF- $\kappa$ B and STAT3 Signaling. *Mol. Neurobiol.* **2017**, *54*, 1906–1918. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
195. Cao, Z.; Yang, X.; Zhang, H.; Wang, H.; Huang, W.; Xu, F.; Zhuang, C.; Wang, X.; Li, Y. Aluminum Chloride Induces Neuroinflammation, Loss of Neuronal Dendritic Spine and Cognition Impairment in Developing Rat. *Chemosphere* **2016**, *151*, 289–295. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
196. Al Dera, H.S. Protective Effect of Resveratrol against Aluminum Chloride Induced Nephrotoxicity in Rats. *Saudi Med. J.* **2016**, *37*, 369–378. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

197. Borai, I.H.; Ezz, M.K.; Rizk, M.Z.; Aly, H.F.; El-Sherbiny, M.; Matloub, A.A.; Fouad, G.I. Therapeutic Impact of Grape Leaves Polyphenols on Certain Biochemical and Neurological Markers in AlCl<sub>3</sub>-Induced Alzheimer's Disease. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *93*, 837–851. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
198. Khafaga, A.F. Exogenous Phosphatidylcholine Supplementation Retrieve Aluminum-Induced Toxicity in Male Albino Rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2017**, *24*, 15589–15598. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
199. Exley, C. A Biogeochemical Cycle for Aluminium? *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *97*, 1–7. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
200. Assaf, A.M.; Al-Abbassi, R.; Al-Binni, M. Academic Stress-Induced Changes in Th1- and Th2-Cytokine Response. *Saudi Pharm. J.* **2017**, *25*, 1237–1247. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
201. Kanda, N.; Tsuchida, T.; Tamaki, K. Estrogen Enhancement of Anti-Double-Stranded DNA Antibody and Immunoglobulin G Production in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **1999**, *42*, 328–337. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
202. Spellberg, B.; Edwards, J.E. Type 1/Type 2 Immunity in Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *32*, 76–102. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
203. Seubert, A.; Monaci, E.; Pizza, M.; O'Hagan, D.T.; Wack, A. The Adjuvants Aluminum Hydroxide and MF59 Induce Monocyte and Granulocyte Chemoattractants and Enhance Monocyte Differentiation toward Dendritic Cells. *J. Immunol.* **2008**, *180*, 5402–5412. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
204. Gu, L.; Tseng, S.; Horner, R.M.; Tam, C.; Loda, M.; Rollins, B.J. Control of TH2 Polarization by the Chemokine Monocyte Chemoattractant Protein-1. *Nature* **2000**, *404*, 407–411. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
205. Hornung, V.; Bauernfeind, F.; Halle, A.; Samstad, E.O.; Kono, H.; Rock, K.L.; Fitzgerald, K.A.; Latz, E. Silica Crystals and Aluminum Salts Activate the NALP3 Inflammasome through Phagosomal Destabilization. *Nat. Immunol.* **2008**, *9*, 847–856. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
206. Giannotta, G. Vaccines and Neuroinflammation. *Int. J. Public Health Safe* **2018**, *3*, 11. [[Google Scholar](#)]
207. Yang, J.; Qi, F.; Yang, Y.; Yuan, Q.; Zou, J.; Guo, K.; Yao, Z. Neonatal Hepatitis B Vaccination Impaired the Behavior and Neurogenesis of Mice Transiently in Early Adulthood. *Psychoneuroendocrinology* **2016**, *73*, 166–176. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
208. Wang, X.; Yang, J.; Xing, Z.; Zhang, H.; Wen, Y.; Qi, F.; Zuo, Z.; Xu, J.; Yao, Z. IL-4 Mediates the Delayed Neurobehavioral Impairments Induced by Neonatal Hepatitis B Vaccination That Involves the down-Regulation of the IL-4 Receptor in the Hippocampus. *Cytokine* **2018**, *110*, 137–149. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
209. Choi, A.M.K.; Ryter, S.W.; Levine, B. Autophagy in Human Health and Disease. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 651–662. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
210. Fan, R.; Chen, J.; Gao, X.; Zhang, Q. Neurodevelopmental Toxicity of Alumina Nanoparticles to Zebrafish Larvae: Toxic Effects of Particle Sizes and Ions. *Food Chem. Toxicol.* **2021**, *157*, 112587. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
211. Huang, T.; Guo, W.; Wang, Y.; Chang, L.; Shang, N.; Chen, J.; Fan, R.; Zhang, L.; Gao, X.; Niu, Q.; et al. Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle-Induced Impairment of Learning and Memory in Mice. *Neurotox. Res.* **2021**, *39*, 378–391. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
212. Cohignac, V.; Landry, M.J.; Boczkowski, J.; Lanone, S. Autophagy as a Possible Underlying Mechanism of Nanomaterial Toxicity. *Nanomaterials* **2014**, *4*, 548–582. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
213. Chatterjee, S.; Sarkar, S.; Bhattacharya, S. Toxic Metals and Autophagy. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1887–1900. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
214. Lima, H.; Jacobson, L.S.; Goldberg, M.F.; Chandran, K.; Diaz-Griffero, F.; Lisanti, M.P.; Brojatsch, J. Role of Lysosome Rupture in Controlling Nlrp3 Signaling and Necrotic Cell Death. *Cell Cycle* **2013**, *12*, 1868–1878. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
215. Shivane, A.; Hilton, D.A.; Moate, R.M.; Bond, P.R.; Endean, A. Macrophagic Myofasciitis: A Report of Second Case from UK. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **2012**, *38*, 734–736. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

216. Mizushima, N. Methods for Monitoring Autophagy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2004**, *36*, 2491–2502. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
217. Masson, J.-D.; Authier, F.-J.; Gherardi, R.K.; Crépeaux, G. Cellular response of peripheral blood mononuclear cells to immune challenge in a paradigm of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An exploratory study (in preparation).
218. Kumar, V.; Gill, K.D. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Aluminium Neurotoxicity and Its Amelioration: A Review. *Neurotoxicology* **2014**, *41*, 154–166. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
219. Morris, G.; Puri, B.K.; Frye, R.E. The Putative Role of Environmental Aluminium in the Development of Chronic Neuropathology in Adults and Children. How Strong Is the Evidence and What Could Be the Mechanisms Involved? *Metab. Brain Dis.* **2017**, *32*, 1335–1355. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
220. Assmann, C.E.; Mostardeiro, V.B.; Weis, G.C.C.; Reichert, K.P.; de Oliveira Alves, A.; Miron, V.V.; Bagatini, M.D.; Palma, T.V.; de Andrade, C.M.; Pillat, M.M.; et al. Aluminum-Induced Alterations in Purinergic System Parameters of BV-2 Brain Microglial Cells. *J. Immunol. Res.* **2021**, *2021*, 2695490. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
221. Chen, L.; Zhang, B.; Toborek, M. Autophagy Is Involved in Nanoalumina-Induced Cerebrovascular Toxicity. *Nanomedicine* **2013**, *9*, 212–221. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
222. Seneff, S.; Davidson, R.M.; Liu, J. Empirical Data Confirm Autism Symptoms Related to Aluminum and Acetaminophen Exposure. *Entropy* **2012**, *14*, 2227–2253. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
223. Tomljenovic, L.; Shaw, C.A. Mechanisms of Aluminum Adjuvant Toxicity and Autoimmunity in Pediatric Populations. *Lupus* **2012**, *21*, 223–230. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
224. Mold, M.; Umar, D.; King, A.; Exley, C. Aluminium in Brain Tissue in Autism. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2018**, *46*, 76–82. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
225. Ivanovski, I.; Fletcher, M.W.; Ivanovski, A.; Nikolić, D.; Ivanovski, P. Do the Vaccines Harm? *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2019**, *55*, 107–109. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
226. Boretti, A. Reviewing the Association between Aluminum Adjuvants in the Vaccines and Autism Spectrum Disorder. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2021**, *66*, 126764. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
227. Tomljenovic, L.; Shaw, C.A. Do Aluminum Vaccine Adjuvants Contribute to the Rising Prevalence of Autism? *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 1489–1499. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
228. Gallagher, C.M.; Goodman, M.S. Hepatitis B Vaccination of Male Neonates and Autism Diagnosis, NHIS 1997–2002. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **2010**, *73*, 1665–1677. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
229. Parker, A. Testing New Hypotheses of Neurological and Immunological Outcomes with Aluminum-Containing Vaccines Is Warranted. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2019**, *51*, 28–30. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
230. Gateff, C.; Relyveld, E.H.; Le Gonidec, G.; Vincent, J.; Labusquière, R.; McBean, M.; Monchicourt, D.; Chambon, L. Study of a new pentavalent vaccine combination. *Ann. Microbiol.* **1973**, *124*, 387–409. [[Google Scholar](#)]
231. Masson, J.-D.; Thibaudon, M.; Bélec, L.; Crépeaux, G. Calcium Phosphate: A Substitute for Aluminum Adjuvants? *Expert Rev. Vaccines* **2017**, *16*, 289–299. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
232. CDC 2012: Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2012. Available online: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6207a4.htm> (accessed on 8 July 2022).
233. Get the Whooping Cough Vaccine during Each Pregnancy. Available online: <https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/mom/get-vaccinated.html> (accessed on 8 July 2022).
234. Recommandation Vaccinale Contre la Coqueluche Chez la Femme Enceinte. Available online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte) (accessed on 8 July 2022).
235. Liste des Vaccins Anti-Coqueluche (mes vaccins.net). Available online: [https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name\\_or\\_disease=disease&search-by-](https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-)

[name=&search-by-disease=3&commit=Chercher&search-by-age=&age\\_unit=ans](#) (accessed on 8 July 2022).

236. Anane, R.; Bonini, M.; Creppy, E.E. Transplacental Passage of Aluminum from Pregnant Mice to Fetus Organs after Maternal Transcutaneous Exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* **1997**, *16*, 501–504. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
237. Kruger, P.C.; Schell, L.M.; Stark, A.D.; Parsons, P.J. A Study of the Distribution of Aluminium in Human Placental Tissues Based on Alkaline Solubilization with Determination by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. *Metallomics* **2010**, *2*, 621–627. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
238. Yumoto, S.; Nagai, H.; Kakimi, S.; Matsuzaki, H. 26Al Incorporation into the Brain of Rat Fetuses through the Placental Barrier and Subsequent Metabolism in Postnatal Development. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. Mater. At.* **2010**, *268*, 1328–1330. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
239. Michelsen-Correa, S.; Martin, C.F.; Kirk, A.B. Evaluation of Fetal Exposures to Metals and Metalloids through Meconium Analyses: A Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 1975. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
240. Crépeaux, G.; Authier, F.-J.; Exley, C.; Luján, L.; Gherardi, R.K. The Role of Aluminum Adjuvants in Vaccines Raises Issues That Deserve Independent, Rigorous and Honest Science. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2020**, *62*, 126632. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
241. Rubio-Casillas, A.; Redwan, E.M.; Uversky, V.N. Aluminum Adjuvant in Vaccines: A New Research Avenue is Demanded. *Asia Pac. J. Med. Toxicol.* **2022**, *11*, 62–71. [[Google Scholar](#)]
242. Meyer, U.; Feldon, J.; Dammann, O. Schizophrenia and Autism: Both Shared and Disorder-Specific Pathogenesis via Perinatal Inflammation? *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 26R–33R. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
243. Craddock, N.; O’Donovan, M.C.; Owen, M.J. Psychosis Genetics: Modeling the Relationship between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Mixed (or “Schizoaffective”) Psychoses. *Schizophr. Bull.* **2009**, *35*, 482–490. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
244. Shao, L.; Vawter, M.P. Shared Gene Expression Alterations in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol. Psychiatry* **2008**, *64*, 89–97. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]