

Le sulfate hydroxyphosphate d'aluminium amorphe a-t-il été correctement évalué avant l'autorisation de mise sur le marché en Europe ?

Sesilje B Petersen¹, Christian Gluud²

¹Department of Occupational and Environmental Medicine, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

²The Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Historique des publications : Accepté le 9 juillet 2020 - Publié pour la première fois le 6 août 2020 - Publication du numéro en ligne 10 janvier 2023. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111419>

Publication traduite en français par l'association E3M

RESUME

L'adjuvant à base d'aluminium Merck Sharp & Dohme Corp, le "sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe" (AAHS), principalement utilisé dans les vaccins Gardasil contre le papillomavirus humain, a été critiqué pour le manque de preuves de son innocuité. La documentation des autorités danoises et les réponses de l'Agence européenne des médicaments (EMA), suggèrent que l'AAHS n'a peut-être pas été suffisamment évalué. La documentation de l'Agence du médicament danoise montre des divergences dans les documents de deux essais cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché du Gardasil en 2002 et 2003. Pour ces deux essais, l'Agence semble avoir autorisé comme adjuvant le sulfate de potassium d'aluminium et non l'AAHS. En outre, les participants à l'essai lancé en 2002 ont été informés que le comparateur était un composé salin, alors qu'il s'agissait d'AAHS avec, comme excipients, L-histidine, polysorbate-80, borate de sodium et chlorure de sodium. Selon l'EMA, l'AAHS a été introduit pour la première fois en Europe en 2004 en tant qu'adjuvant du Procomvax, un vaccin contre le virus de l'hépatite B et l'*Haemophilus influenzae* type B. L'EMA signale que l'AAHS a été introduite sans aucune évaluation de sécurité préalable à l'autorisation. L'adjuvant est décrit par la société comme étant à la fois physiquement et fonctionnellement distinct de tous les autres adjuvants à base d'aluminium précédemment utilisés. Il est nécessaire de procéder à une évaluation rigoureuse des avantages et des inconvénients de l'adjuvant AAHS.

INTRODUCTION

L'aluminium est considéré comme un adjuvant efficace dans les vaccins, mais sa sécurité n'a peut-être pas fait l'objet d'une attention suffisante.¹ L'aluminium est connu pour être un neurotoxique, un agent inflammatoire,² et il interfère avec plusieurs biomolécules et voies biochimiques. Par exemple, il perturbe le métabolisme du calcium, augmente le stress oxydatif, se lie aux groupes phosphates des nucléosides diphosphates et triphosphates, tels que l'ATP, et entre en compétition avec le fer et le magnésium.^{3,4} Plusieurs groupes de recherche se sont inquiétés des effets sur la santé de l'utilisation de l'aluminium dans les vaccins.^{1,5-10} Cependant, le Centre d'évaluation et de recherche

sur les produits biologiques de la Food and Drug Administration et l'Agence américaine pour le registre des substances toxiques et des maladies ont conclu que les adjuvants traditionnels à base d'aluminium sont sûrs.^{11, 12}

Les adjuvants à base d'aluminium ont été associés à un certain nombre d'effets indésirables, incluant douleur et sensibilité au point d'injection, bosses persistantes, granulomes, dermatite de contact et céphalées post-vaccination,¹³ mais aussi des effets plus sévères comme la myofasciite à macrophages¹⁴ et le syndrome auto-immun/inflammatoire induit par des adjuvants.¹⁵ Des modèles animaux ont démontré la toxicité des adjuvants à base d'aluminium¹⁶ et leur translocation à distance du site d'injection.^{17, 18}

Des critiques ont été formulées à l'encontre des essais cliniques randomisés préalables à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, qui constituent le faisceau de preuves pour l'homologation du Gardasil, un vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) fabriqué par Merck Sharp & Dohme Corp composé des formes recombinantes des particules « virus-like » L1 de HPV de types 6, 11, 16 et 18.¹⁹⁻²³ L'une des critiques porte sur l'utilisation de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (AAHS) comme comparateur dans les essais préalables à l'autorisation de mise sur le marché.^{20, 23} Cependant, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'OMS concluent à l'innocuité et à l'efficacité du vaccin.^{24, 25} L'AAHS produit par Merck a une courte histoire avant d'être utilisé dans le vaccin Gardasil. Une étude récente de Doshi *et al* a montré que les participants aux essais de Gardasil n'ont pas été correctement informés que le placebo était l'AAHS.²³ Comme l'AAHS est à la fois physiquement et fonctionnellement distinct de tous les adjuvants d'aluminium précédemment utilisés,²⁶ il est crucial de connaître l'ensemble des preuves de sécurité qui constitue la base de l'approbation des essais cliniques randomisés utilisant l'AAHS par les agences du médicament. Nous décrivons ici certaines divergences dans les documents qui constituent la base de l'autorisation de deux essais cliniques randomisés sur le Gardasil au Danemark.

Il est important de souligner que nous ne sommes pas contre les vaccins sûrs en général. Cependant, les insuffisances dans la réglementation des adjuvants des vaccins peuvent alimenter les inquiétudes - à tort ou à raison - dans l'environnement très polarisé qui entoure la science des vaccins. Il est donc impératif de garantir une documentation transparente et un consentement éclairé adéquat dans les essais cliniques randomisés.

LES ESSAIS FUTURE II et FUTURE K

Certains des essais cliniques randomisés réalisés en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du vaccin Gardasil ont été menés en Europe. L'accès aux données détaillées de l'essai pour la partie danoise de l'essai Future II (501-015) et de l'essai Future K (501-018) a été obtenu de l'Agence danoise du médicament et du Comité national danois d'éthique de la recherche en santé. Il a été possible d'accéder aux protocoles de Merck, aux brochures de recrutement, aux formulaires de consentement éclairé et à certaines parties de la section qualité, fabrication et contrôle fournis à l'IMPd (Dossier d'investigation des Produits Médicamenteux) concernant l'essai Future II, ainsi qu'aux tableaux de composition du vaccin expérimental et du comparateur utilisés dans l'essai Future K.

Dans l'essai Future II lancé en 2002, 12 167 femmes âgées de 16-23 ans ont participé dans 90 centres d'essai dans 13 pays.^{27, 28} Dans l'essai Future K lancé en 2003, 1781 enfants âgés de 9 à 15 ans ont participé dans 47 centres d'essai dans 10 pays à travers le monde.²⁹ Ces essais Future II et Future K ont tous deux été décrits par ailleurs.²⁷⁻²⁹

QUE MONTRENT LES DOCUMENTS DES ESSAIS CLINIQUES ?

Le document IMPD rédigé par Merck en avril 2002 porte sur la fabrication de trois lots de vaccins expérimentaux et de quatre lots du comparateur utilisés dans les parties nordiques de l'essai Future II.³⁰ Dans la section de la description du médicament et dans la section préparation de l'adjuvant, l'adjuvant est décrit comme étant l'AAHS dans une solution avec les excipients L-histidine, polysorbate-80, borate de sodium et chlorure de sodium. Toutefois, dans les autres parties de ce document IMPD, le type d'aluminium est décrit comme du sulfate de potassium d'aluminium et non l'AAHS.³⁰ Le document décrit le test de qualité requis basé sur le sulfate de potassium d'aluminium, et dans le tableau de composition du vaccin expérimental et du comparateur, l'adjuvant est également décrit comme étant du sulfate de potassium d'aluminium (tableau 1 ; [figure supplémentaire en ligne S1](#)).³⁰

Tableau 1 : Adjuvants et excipients dans le vaccin expérimental et le comparateur utilisés dans la partie danoise de l'essai Future II (501-015) selon les informations de l'Agence danoise du Médicament et du Comité national danois d'éthique de la recherche en santé.

Table 1 Adjuvants and excipients in the experimental vaccine and the comparator used in the Danish part of the Future II trial (501-015) according to information from the Danish Medicines Agency and the Danish National Committee on Health Research Ethics		
Agency/committee	Composition of the experimental vaccine	Composition of the comparator
Danish Medicines Agency Danish National Committee on Health Research Ethics	225 mcg aluminium as potassium aluminium sulfate 9.56 mg sodium chloride 0.78 mg L-histidine 50 mcg polysorbate 80 35 mcg borax	225 mcg aluminium as potassium aluminium sulfate 9.56 mg sodium chloride 0.78 mg L-histidine 50 mcg polysorbate 80 35 mcg borax
Protocol	225 mcg aluminium as amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate (Merck aluminium adjuvant)	Merck standard aluminium diluent (225 µg alum) in normal saline, unique selling proposition (NaCl 0.9%) or Merck aluminium adjuvant placebo
Recruitment brochure	No information	Saline
Informed consent form	No information	Saline

En ce qui concerne l'essai Future K, l'Agence danoise des médicaments n'a publié que le tableau de composition du vaccin expérimental et du comparateur ([figure supplémentaire en ligne S2](#)). L'adjuvant est le sulfate de potassium d'aluminium et non l'AAHS (tableau 2). Dans tous les documents, l'adjuvant était défini comme un composant inactif.

Tableau 2 : Adjuvants et excipients dans le vaccin expérimental et le comparateur utilisés dans la partie danoise de l'essai Future K (501-011) selon les informations de l'Agence danoise des Médicaments et du Comité national danois d'éthique de la recherche en santé.

Agency/committee	Composition of the experimental vaccine	Composition of the comparator
Danish Medicines Agency Danish National Committee on Health Research Ethics	225 mcg potassium aluminium sulfate 9.56 mg sodium chloride 0.78 mg L-histidine 50 mcg polysorbate 80 35 mcg borax	9.56 mg sodium chloride 0.78 mg L-histidine 50 mcg polysorbate 80
Protocol	225 mcg aluminium as amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate (Merck aluminium)	No aluminium
Recruitment brochure	No information	Saline
Informed consent form	No information	Saline

En ce qui concerne les brochures de recrutement et les formulaires de consentement éclairé, l'utilisation d'un comparateur contenant de l'adjuvant n'était pas mentionnée et le comparateur a été défini comme une solution saline (tableaux 1 et 2).

La brochure de recrutement de Future II indiquait que l'essai n'était pas un test d'innocuité, le vaccin ayant déjà fait l'objet d'un test de ses effets indésirables.³¹

Elle indiquait également qu'aucun effet indésirable n'avait été constaté, à l'exception d'une légère rougeur et d'une sensibilité au point d'injection.³¹

Dans les protocoles de Merck, l'adjuvant était spécifié comme étant 225 mcg d'aluminium sous forme d'AAHS (adjuvant aluminique de Merck) (tableaux 1 et 2), mais dans la section décrivant le matériel clinique dans le protocole Future II, le comparateur était spécifié comme étant le diluant aluminium standard de Merck (225 µg d'alun) dans une solution saline normale, proposition de vente unique (NaCl 0,9%). Dans d'autres sections du protocole, le comparateur est décrit comme le placebo adjuvant à l'aluminium de Merck (tableau 1). Pour l'essai Future K, un comparateur sans aluminium était mentionné dans le protocole de Merck. Cependant, la composition du vaccin et du comparateur n'était pas spécifiée (tableau 2). Pour les deux essais cliniques, les excipients n'ont pas été mentionnés ni dans les protocoles de Merck, ni dans les brochures de recrutement ni dans les formulaires de consentement éclairé (tableaux 1 et 2).

APPROBATION DE L'AAHS par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

Deux requêtes (ASK-50308 et ASK-53619) sur la façon dont le programme AAHS a été approuvé et introduit par l'EMA ont été envoyées à l'EMA les 15 janvier et 4 avril 2019. Les réponses montrent que l'EMA ne dispose d'aucune étude spécifique d'innocuité comparant l'aluminium seul à un comparateur inactif. L'EMA a déclaré dans sa réponse qu'il n'était pas nécessaire de réaliser de nouvelles études cliniques d'innocuité comparant l'aluminium seul à un comparateur inactif pour les vaccins contenant des adjuvants à base d'aluminium (voir le [fichier supplémentaire en ligne](#)). L'EMA a expliqué qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre des investigations sur adjuvant seul alors qu'il n'y a pas de nouvelles alertes de sécurité signalées après des décennies d'utilisation. L'EMA a également déclaré que dans le cas où l'adjuvant est nouveau, alors il devrait y avoir suffisamment de données de sécurité issues des essais précliniques pour permettre de l'administrer dès le départ avec un ou plusieurs antigènes (voir [le fichier supplémentaire en ligne](#)). Dans ses réponses, l'EMA a précisé que l'applicabilité aux adjuvants établis (par exemple, l'hydroxyde d'aluminium et le phosphate d'aluminium) variera au cas-par-cas. L'EMA a expliqué qu'aucune autre étude non clinique sur l'adjuvant AAHS n'était nécessaire, car l'AAHS est utilisé dans d'autres vaccins approuvés en Europe. Dans sa réponse, l'EMA se réfère à la ligne directrice sur les adjuvants dans les vaccins à usage humain³² (voir [le fichier supplémentaire en ligne](#)).

Selon l'EMA, l'AAHS a été introduit en Europe en 2004, lorsque le nom de l'adjuvant du vaccin Procomvax a été modifié, passant de « hydroxyde d'aluminium » à « AAHS » (voir le [Fichier supplémentaire en ligne](#)). Ce changement a été demandé par l'entreprise afin d'aligner la nomenclature de l'adjuvant à celles de tous les vaccins Merck autorisés à l'époque. L'EMA a expliqué que l'adjuvant AAHS est le même composé chimique que celui initialement appelé hydroxyde d'aluminium. Le changement de nom reflète un changement de nomenclature survenu après l'autorisation initiale du Procomvax. Le changement a été accepté par le Comité des produits médicamenteux à usage humain (voir le [fichier supplémentaire en ligne](#)).

DISCUSSION

Il n'a pas été possible d'identifier le type d'adjuvant à base d'aluminium utilisé dans les essais Future II et Future K à partir des documents disponibles. Aucun des documents ne mentionnait la composition du vaccin et du comparateur selon la notice du Gardasil. Il semble plausible que ce soit l'AAHS qui ait été utilisé dans les essais, étant donné que l'AAHS est l'adjuvant du vaccin dans les deux protocoles d'essai (tableaux 1 et 2). Doshi *et al.* sont également parvenus à la même conclusion, à savoir que le comparateur était l'AAHS.²³

Dans la section relative à la description du matériel clinique du protocole Future II, le placebo est décrit comme "le diluant aluminium standard de Merck (225 µg d'alun) dans une solution saline normale, proposition de vente unique (NaCl 0,9 %)", ce qui ne correspond pas à la description de l'AAHS. Dans d'autres sections du protocole, le placebo est décrit comme suit : "placebo adjuvant aluminium de Merck", mais comme l'hydroxyde d'aluminium a été utilisé dans les vaccins Merck en 2002, et que l'AAHS, selon l'EMA, n'était pas connue des autorités avant 2004, nous pouvons spéculer que le Comité d'éthique de la recherche en santé a pu interpréter le placebo comme étant de l'hydroxyde d'aluminium.

L'autorisation octroyée par l'Agence danoise des médicaments pour le sulfate de potassium d'aluminium et non pour l'AAHS pour les deux essais est à noter, car le sulfate de potassium d'aluminium (également appelé alun) est un sel d'aluminium différent de l'AAHS, et il n'a jamais été utilisé comme adjuvant dans les vaccins humains en Europe³³. Même les adjuvants aluminiques connus comme AlHydrogel (hydroxyde d'aluminium) et AdjuPhos (hydroxyphosphate d'aluminium) réagissent très différemment en tant qu'adjuvants³⁴. Par conséquent, l'assimilation du sulfate de potassium d'aluminium à l'AAHS est discutable. En effet, la seule étude publiée sur les propriétés adjuvantes de l'AAHS, une étude interne de Merck chez la souris, a conclu que la formulation des adjuvants à base d'aluminium a des implications significatives sur leur activité biologique.²⁶ Le fabricant de l'AAHS semble avoir empêché la réalisation d'études indépendantes sur l'AAHS, bien que des experts de la caractérisation des adjuvants à base d'aluminium aient émis l'hypothèse que l'inclusion de groupements sulfate augmenterait l'acidité au point d'injection, ce qui entraînerait probablement une toxicité accrue concomitante.³⁴

Dans les essais cliniques Future II et Future K, les participants ne semblent pas avoir été informés de l'utilisation de l'AAHS, ce qui correspond aux conclusions de Doshi *et al.*²³ Dans tous les documents, le comparateur est décrit comme un composant inactif. Ceci est également discutable car l'aluminium est potentiellement réactif à la fois lorsqu'il est administré seul ou dans une formulation vaccinale.³⁵

Le Gardasil est également composé d'excipients tels que polysorbate-80, borate de sodium et L-histidine, en plus de l'AAHS. Cependant, ces excipients ne semblent pas avoir été décrits dans les protocoles, alors qu'ils étaient dans la composition du vaccin et du comparateur selon l'IMPD ([figure supplémentaire en ligne S1](#)). Les excipients sont ajoutés dans le but de stabiliser les particules virales, étant donné qu'elles sont instables lors d'un stockage à long terme.³⁶ L'information manquante est de taille, étant donné que l'innocuité des excipients a été mise en doute.³⁷⁻³⁹

Les réponses de l'EMA aux questions ASK-50308 et ASK-53619 suggèrent que Merck n'a pas informé l'EMA de la présence de l'AAHS (voir le [fichier supplémentaire](#) en ligne). Merck semble avoir dit à l'EMA que l'AAHS était identique à l'hydroxyde d'aluminium et que des changements de nomenclature ont été demandés pour tous les vaccins approuvés afin de garantir une nomenclature identique. En 2002, ni l'Agence danoise des médicaments ni l'EMA ne semblent être au courant de l'existence de l'adjuvant AAHS. Le fabricant ne peut pas prétendre que cela est dû à une autre utilisation de la nomenclature puisque l'adjuvant aluminique a été correctement déclaré pour le vaccin dans les protocoles d'étude Future II et Future K, à l'exception des excipients.

Merck semble être informé des différences fonctionnelles et chimiques entre l'hydroxyde d'aluminium et l'AAHS puisqu'ils ont publié une étude interne où l'AAHS était comparé aux autres adjuvants habituellement utilisés³². Ainsi le changement de nomenclature suggère que Merck pourrait avoir obtenu l'autorisation pour l'AAHS sans avoir suivi les recommandations requises pour les nouveaux adjuvants.

Selon les lignes directrices de l'EMA, un adjuvant doit être testé seul chez au moins deux espèces, sauf justification contraire, car les adjuvants eux-mêmes peuvent être immunogènes³². L'examen complet des tissus est recommandé dans le cas de nouveaux adjuvants n'ayant pas fait au préalable l'objet d'essais non cliniques et cliniques.³² On peut affirmer que l'AAHS aurait dû être considéré comme un nouvel adjuvant par les agences, puisqu'il s'agit d'un nouveau type d'adjuvant aluminique avec des excipients qui n'ont jamais été utilisés auparavant dans les vaccins autorisés par l'EMA. Comme l'EMA semble ignorer l'existence d'études d'innocuité dans lesquelles l'AAHS serait testé contre un comparateur inerte (un vrai placebo), on peut s'interroger sur l'innocuité des vaccins contenant de l'AAHS. Une récente thèse de doctorat du Centre Cochrane d'Europe du Nord a conclu qu'il n'est pas évident de savoir dans quelle mesure les avantages du vaccin Gardasil l'emportent sur ses inconvénients, étant donné que presque toutes les études sur le Gardasil ont utilisé l'AAHS comme comparateur.⁴⁰ À la lumière de nos observations, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients du vaccin nécessiterait une réévaluation.

Les faits présentés concernant les essais Future II et Future K du Danemark soulignent que les processus d'autorisation des essais cliniques n'ont pas permis d'obtenir des descriptions correctes des vaccins et des contrôles, ni un consentement éclairé suffisant. Merck a mené des essais dont le placebo semble inconnu à la fois tant des autorités que des investigateurs et des participants à l'essai. En outre, le protocole de l'essai, utilisant un nouvel adjuvant comme placebo, semble ne pas avoir eu l'approbation des autorités. Si tel est le cas, ces essais cliniques soulèvent des problèmes éthiques. Sur la base de ces faits, l'EMA devrait réévaluer les lignes directrices relatives à l'autorisation des essais cliniques et combler les éventuelles lacunes de la réglementation afin de garantir l'innocuité des vaccins. De telles actions de la part des autorités réglementaires et des comités d'éthique nationaux sont probablement nécessaires.

Remerciements Les auteurs remercient cand. jur. Nanna BFerguson, Legal Entity, Rigshospitalet pour les modifications linguistiques.

Contributions - SBP : conceptualisation ; analyse formelle ; enquête ; projet original ; accès complet à tous les documents et à toutes les données. Est responsable de l'intégrité des données et de l'exactitude de leur analyse. CG : analyse formelle ; enquête ; édition ; supervision.

Financement : Les auteurs n'ont pas déclaré de subvention spécifique pour cette recherche de la part d'un organisme de financement public, commercial ou privé, ou à but non lucratif.

Conflits d'intérêt : SBP a participé à la partie danoise de l'essai Future II.

Consentement des patients à la publication : Non requis.

Provenance et examen par les pairs : Pas de commande ; examen par les pairs en externe.

Remarque : cet article est disponible sous la licence Creative Commons CC-BY-NC 4.0 et autorise l'utilisation, la distribution et la reproduction non commerciales sur n'importe quel support, à condition que l'œuvre originale soit correctement citée.

REFERENCES

1. Djuricic S , Jakobsen JC , Petersen SB , et al. *Aluminium adjuvants used in vaccines. Cochrane Database Syst Rev* 2018;347:CD013086. [doi:10.1002/14651858.CD013086](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013086) [Google Scholar](#)
2. Exley C . *Human exposure to aluminium. Environ Sci Process Impacts* 2013;15:1807–16. [doi:10.1039/C3EM00374D](https://doi.org/10.1039/C3EM00374D) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982047](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982047) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

3. Exley C , Siesjö P , Eriksson H . *The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work?* *Trends Immunol* 2010;31:103–9. [doi:10.1016/j.it.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.it.2009.12.009)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153253> [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
4. Kisnierienė V , Lapeikaitė I . *When chemistry meets biology: the case of aluminium – a review.* *Chemija* 2015;26:148–58. [Google Scholar](#)
5. Crépeaux G , Eidi H , David M-O , et al . *Non-Linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: selective low dose neurotoxicity.* *Toxicology* 2017;375:48–57. [doi:10.1016/j.tox.2016.11.018](https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.11.018)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908630> [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
6. Shaw CA , Li D , Tomljenovic L . *Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy?* *Immunotherapy* 2014;6:1055–71. [doi:10.2217/imt.14.81](https://doi.org/10.2217/imt.14.81)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428645> [PubMed](#) [Google Scholar](#)
7. Gherardi RK , Aouizerate J , Cadusseau J , et al . *Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: normal fate, pathology and associated disease.* *Morphologie* 2016;100:85–94. [doi:10.1016/j.morpho.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.morpho.2016.01.002) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948677> [PubMed](#) [Google Scholar](#)
8. Bergfors E , Björkelund C , Trollfors B . *Nineteen cases of persistent pruritic nodules and contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed vaccines.* *Eur J Pediatr* 2005;164:691–7. [doi:10.1007/s00431-005-1704-1](https://doi.org/10.1007/s00431-005-1704-1)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044278> [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
9. Cox NH , Moss C , Forsyth A . *Cutaneous reactions to aluminium in vaccines: an avoidable problem.* *Lancet* 1988;2:43. [doi:10.1016/S0140-6736\(88\)92971-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92971-6)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2898644> [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
10. Djuricic S , Jakobsen JC , Petersen SB , et al . *Aluminium adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention.* *Cochrane Database Syst Rev* 2017;347:CD012805. [doi:10.1002/14651858.CD012805](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012805)
[Google Scholar](#)
11. Mitkus RJ , King DB , Hess MA , et al . *Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination.* *Vaccine* 2011;29:9538–43. [doi:10.1016/j.vaccine.2011.09.124](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.124)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001122> [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
12. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Public health statement: aluminium Cas # 7429-90-5, department of health and human services, public health service: agency for toxic substances and disease registry (ATSDR).* Available : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf2008>
[Google Scholar](#)
13. Petrovsky N . *Comparative safety of vaccine adjuvants: a summary of current evidence and future needs.* *Drug Saf* 2015;38:1059–74. [doi:10.1007/s40264-015-0350-4](https://doi.org/10.1007/s40264-015-0350-4)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446142> [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
14. Gherardi RK , Coquet M , Cherin P , et al . *Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle.* *Brain* 2001;124:1821–31. [doi:10.1093/brain/124.9.1821](https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1821) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522584> [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
15. Guimarães LE , Baker B , Perricone C , et al . *Vaccines, adjuvants and autoimmunity.* *Pharmacol Res* 2015;100:190–209. [doi:10.1016/j.phrs.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.003)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275795> [PubMed](#) [Google Scholar](#)
16. Sheth SKS , Li Y , Shaw CA . *Is exposure to aluminium adjuvants associated with social impairments in mice? A pilot study.* *J Inorg Biochem* 2018;181:96–103. [doi:10.1016/j.jinorgbio.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.11.012)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29221615> [PubMed](#) [Google Scholar](#)
17. Khan Z , Combadière C , Authier F-J , et al . *Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain.* *BMC Med* 2013;11:99. [doi:10.1186/1741-7015-11-99](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-99)
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557144> [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

18. Asín J , Molín J , Pérez M , et al . *Granulomas following subcutaneous injection with aluminum adjuvant-containing products in sheep*. *Vet Pathol* 2019;56:418–28. [doi:10.1177/0300985818809142](https://doi.org/10.1177/0300985818809142) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30381018](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30381018) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
19. Tomljenovic L , Shaw CA . *Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil*. *J Law Med Ethics* 2012;40:673–81. [doi:10.1111/j.1748-720X.2012.00698.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2012.00698.x) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061593](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061593) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
20. Exley C . *Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials*. *Vaccine* 2011;29:9289. [doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.062](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.062) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871940](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871940) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
21. Brinth L , Theibel AC , Pors K , et al . *Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine*. *Dan Med J* 2015;62:A5064. [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872549](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872549) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
22. Chandler RE . *Safety concerns with HPV vaccines continue to linger: are current vaccine pharmacovigilance practices sufficient?* *Drug Saf* 2017;40:1167–70. [doi:10.1007/s40264-017-0593-3](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0593-3) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856621](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856621) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
23. Doshi P , Bourgeois F , Hong K , et al . *Adjuvant-containing control arms in pivotal quadrivalent human papillomavirus vaccine trials: restoration of previously unpublished methodology*. *BMJ Evid Based Med* 2020;25:213–9. [doi:10.1136/bmjebm-2019-111331](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111331) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32184277](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32184277) [Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)
24. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, European Medicines Agency. *Assessment report. review under article 20 of regulation (EC) No. 726/2004. human papillomavirus (HPV) vaccines* European medicines Agency, 2015. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf [Google Scholar](#)
25. World Health Organization (WHO). *Global Advisory Committee on vaccine safety statement on safety of HPV vaccines, 2015*. Available: [https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS HPV statement_17Dec2015.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPVS_statement_17Dec2015.pdf) [Accessed 5 Feb 2019]. [Google Scholar](#)
26. Caulfield MJ , Shi L , Wang S , et al . *Effect of alternative aluminum adjuvants on the absorption and immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in mice*. *Hum Vaccin* 2007;3:139–45. [doi:10.4161/hv.3.4.4309](https://doi.org/10.4161/hv.3.4.4309) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581283](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581283) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
27. FUTURE II Study Group. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27. [doi:10.1056/NEJMoa061741](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
28. Kjaer SK , Nygård M , Dillner J , et al . *A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries*. *Clin Infect Dis* 2018;66:339–45. [doi:10.1093/cid/cix797](https://doi.org/10.1093/cid/cix797) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029053](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029053) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
29. Reisinger KS , Block SL , Lazcano-Ponce E , et al . *Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201–9. [doi:10.1097/01.inf.0000253970.29190.5a](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000253970.29190.5a) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484215](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484215) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
30. Merck Research Laboratories. *Clinical study authorization - chemistry, manufacturing and controls, 2002*. [Google Scholar](#)
31. Sharp M , Corp D , Danish Cancer Society . *Brochure for the future 2 trial in Denmark, 2002*. [Google Scholar](#)
32. The European Medicines Agency, Evaluation of medicines for human use (EMA/CHMP/VEG/134716/2004). *Committee for medicinal products for human use (CHMP). guideline*

on adjuvants in vaccines for human use, 2005. Available:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjuvants-vaccines-human-use-see-also-explanatory-note_en.pdf [Google Scholar](#)

33. Gupta RK . *Aluminum compounds as vaccine adjuvants*. *Adv Drug Deliv Rev* 1998;32:155–72. [doi:10.1016/S0169-409X\(98\)00008-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00008-8) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837642](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837642) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
34. 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. [doi:10.1186/s13223-018-0305-2](https://doi.org/10.1186/s13223-018-0305-2) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30455719](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30455719) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
35. Exley C . *The toxicity of aluminium in humans*. *Morphologie* 2016;100:51–5. [doi:10.1016/j.morpho.2015.12.003](https://doi.org/10.1016/j.morpho.2015.12.003) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922890](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922890) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
36. Volkin DB , Shi L , Mach H . *Human papillomavirus vaccine formulations*. patent number: wo 00/45841, 2000. Available:
<https://patentimages.storage.googleapis.com/bd/de/a3/7da6c68cfbc8e3/US6251678.pdf> [Google Scholar](#)
37. Holland M , Rosenberg KM , Iorio ET . *The HPV vaccine on trial: seeking justice for a generation betrayed*. Skyhorse Pub Co Inc, 2018. [Google Scholar](#)
38. Little DT , Ward HRG . *Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice*. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2014;2:2324709614556129. [doi:10.1177/2324709614556129](https://doi.org/10.1177/2324709614556129) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26425627](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26425627) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
39. American College of Pediatricians. *New concerns about the human papillomavirus vaccine, 2016*. Available: <https://www.acped.org/the-college-speaks/position-statements/health-issues/new-concerns-about-the-human-papillomavirus-vaccine> [Accessed 5 Feb 2019]. [Google Scholar](#)
40. Jørgensen L . *PhD Thesis - Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines*. Graduate School of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, 2018. Available:
<https://drive.google.com/file/d/1B823OIQ3-5pBIeQvTpD5HAcu8Oo9vVP/view> [Google Scholar](#)