

# Mécanismes toxicologiques de l'adjuvant aluminium et problèmes d'auto immunité en pédiatrie

L. Tomljenovic et CA Shaw, *Lupus*, 10 Janvier 2012, (21) : 223-230

<http://lup.sagepub.com/content/21/2/223>

<http://lup.sagepub.com>

Traduction partielle.

Extraits :

## P. 223

L'Aluminium (Al) est hautement toxique. Il a été démontré qu'il pouvait perturber le développement du cerveau en phases prénatales et postnatales tant chez l'homme que chez l'animal. (1-2) Il possède en outre des propriétés neurotoxiques. L'Al. Est un puissant stimulateur du système immunitaire. C'est la raison pour laquelle il est utilisé comme adjuvant. (3-8). Compte tenu de ceci, **il est surprenant de constater qu'en dépit d'une utilisation de plus de 80 années, la sécurité de l'aluminium continue d'avoir pour base des suppositions plutôt que des preuves scientifiques.** Rien n'est par exemple connu de la toxicologie, de la pharmacocinétique des adjuvants à l'aluminium chez les nourrissons et les enfants. (9) D'autre part, chez les adultes la persistance à long terme des adjuvants aluminiques vaccinaux peut conduire à des dysfonctions cognitives, ainsi qu'à des problèmes auto-immuns.(6,10) Cependant, en dépit de ces observations les enfants continuent, au travers des programmes habituels de vaccinations, d'être régulièrement exposés à des taux beaucoup plus élevés d'adjuvants aluminiques que les adultes. (3 ,11)

## P. 224

Une préoccupation supplémentaire concernant l'utilisation d'une substance neurotoxique comme l'Aluminium dans les vaccins destinés aux nourrissons et à des enfants est le fait que ces jeunes enfants ne devraient pas être considérés comme de « petits adultes » quand il s'agit d'envisager des risques toxicologiques.

En dépit de tout ceci, une revue mise à jour de la littérature ayant trait à la toxicologie de l'Aluminium indique que la grande majorité des recherches précédentes, de même que les tests ont essentiellement traité de l'exposition à l'Aluminium chez l'adulte. (12)

Si quelques vaccins administrés aux adultes peuvent produire des effets secondaires associés au syndrome « ASIA », est-il raisonnable, en l'absence de preuves expérimentales, de considérer que les schémas actuels de vaccinations pédiatriques, comprenant souvent plus de 30 vaccinations au cours des 4 à 6 premières années (3,13) soient sans danger pour les enfants ?...

*ASIA= Syndrome inflammatoire auto-immun induit par les adjuvants*

## **Les adjuvants à l'aluminium présentent-ils un risque toxicologique pour le développement de l'enfant ?**

Il y a 15 ans, Cohen et Shoenfeld ont réalisé une importante observation. « Il semble bien que les vaccins aient un tropisme pour la sphère neurologique » (14). En outre, selon Israeli et collaborateurs, à côté de leur rôle de soutien aux réponses immunitaires induites par les vaccins, il a été montré que les adjuvants vaccinaux pouvaient par eux-mêmes provoquer des maladies de nature auto-immune. (5) en ce qui concerne ce qui vient d'être dit, et en fonction de ce qui va suivre, cinq observations-clés doivent être prises en considération.

**En premier lieu**, au cours du développement du cerveau, il existe des périodes critiques au cours desquelles de subtils défis immunitaires (y compris ceux qui sont induits par les vaccinations) peuvent conduire à des altérations préjudiciables et permanentes du cerveau comme des fonctions immunitaires. (15-17)

En effet, un simple vaccin anti-hépatite B adjuvanté à l'aluminium et administré à de jeunes primates dans les 24 heures après leur naissance, s'avère suffisant pour provoquer des retards neuro-développementaux dans l'acquisition de réflexes essentiels à la survie. (17).

**En second lieu**, les enfants d'âge pré scolaire sont exposés régulièrement à des quantités significatives d'adjuvants à l'aluminium au travers de multiples vaccinations. (3), (18)

L'exposition à des doses aussi élevées d'Aluminium, répétées à des intervalles relativement courts pendant les périodes critiques du développement neurologique représentent un défi neuro-immuno-toxicologique significatif pour les nouveaux-nés et les jeunes enfants. (18)

**En troisième lieu**, en dépit des conceptions habituelles selon lesquelles les réponses immunitaires périphériques n'affectent nullement les fonctions du cerveau, les résultats accablants de la recherche démontrent clairement le contraire....

[...] **En quatrième lieu**, les mêmes composants du système régulateur neuro-immunitaire qui jouent des rôles-clés, tant dans le développement du cerveau que dans la fonction immunitaire (cytokines immunitaires) (19,20,25) sont fortement ciblés par les adjuvants aluminiques (Tableau 1)

**En cinquième lieu**, les preuves expérimentales montrent que l'effet puissant d'un adjuvant peut vaincre la résistance génétique à l'auto immunité. (26)

Il y a donc lieu de prendre en considération le fait que des stimulations immunitaires répétées au moyen de plusieurs vaccins au cours des périodes critiques du développement du cerveau puissent avoir des conséquences neuro-développementales négatives et/ ou engendrer des problèmes d'auto immunité (18)

### **Mécanismes de la stimulation immunitaire par les adjuvants aluminiques : Quels sont les risques ?**

Le succès de l'aluminium en tant qu'adjuvant est dû à ses effets puissants et multifactoriels sur le système immunitaire (Tableau 1). En fait, en l'absence d'Aluminium la plupart des composés antigéniques échouent à provoquer une réponse immunitaire adéquate (5, 27-28) à l'exception des virus atténués. Ceci peut permettre de penser qu'une partie significative des effets de stimulation immunitaire des vaccins pourraient être produits par l'aluminium lui-même. Alors que la puissance et la toxicité des adjuvants aluminiques devraient être parfaitement équilibrées pour pouvoir assurer la stimulation immunitaire nécessaire, et ce, avec un

minimum d'effets secondaires, on est obligé de se rendre compte qu'en pratique ce but est difficile à atteindre. Ceci se produit parce que les mêmes mécanismes qui commandent les effets immuno-stimulants des adjuvants ont la capacité de provoquer une variété de réactions négatives, y compris celles qui sont associées au syndrome « ASIA ». (Tableau 1.)

L'utilisation en pédiatrie d'une substance neurotoxique comme l'aluminium comme stimulant immunitaire présente aussi d'autres problèmes. Tout d'abord, au cours du développement prénatal et postnatal le développement du cerveau est extrêmement vulnérable aux agressions neurotoxiques. Ces périodes de développement rapide du cerveau sont non seulement extrêmement délicates mais aussi, la barrière hémato-encéphalique n'est pas complètement formée et est donc davantage perméable aux substances toxiques. (11,12, 29).

A cela s'ajoute l'immaturation du système rénal des nouveaux-nés qui compromet de manière significative leur capacité d'éliminer les toxiques environnementaux. (11,12) C'est pour toutes ces raisons, qu'avec les adjuvants aluminiques, les enfants courent de plus grands risques que les adultes.

## P. 225

Bien que l'on attribue souvent aux vaccins le mérite de contribuer à diminuer le risque de complications neuro-développementales qui se produisent à la suite d'infections naturelles dans la prime enfance, il convient cependant de noter que **la stimulation immunitaire induite par les vaccinations peut être beaucoup plus importante que celle qui résulterait d'infections naturelles**. La raison principale de ceci réside dans le fait que les réponses immunitaires précoces (avant l'âge de 6 mois) sont plus faibles et de plus courte durée que celles qui se produisent chez des sujets immunologiquement plus matures. (30,31)

## P. 226

[...] Les risques des programmes actuels de vaccinations sont doubles. En tout premier lieu, un simple vaccin peut perturber l'équilibre délicat des médiateurs immunitaires nécessaires à un développement normal du cerveau, et donc compromettre les programmes neuro-développementaux. En second lieu, de nombreuses vaccinations qui sont administrées simultanément (Tableau 2) sont susceptibles d'amplifier la réponse inflammatoire qui, bien qu'étant essentielle pour permettre de relier les réponses naturelles innées et adaptatives, est aussi responsable des effets immuno-toxiques de l'adjuvant. (4) L'accablant répété du système immunitaire par de hautes doses d'adjuvants aluminiques peut aussi provoquer un état d'hyperactivité immunitaire, un risque connu par rapport aux maladies auto immunes. (6, 33, 34)

Conformément à tout ce qui vient d'être dit précédemment, il convient de citer l'étude épidémiologique de Gallagher et Goodman (35) qui a examiné l'impact de la vaccination hépatite B chez des jeunes garçons. Cette étude a montré que les garçons qui recevaient un seul vaccin au cours de leur premier mois de vie présentaient un risque trois fois plus grand de troubles neuro-développementaux que ceux qui étaient vaccinés plus tard ou pas vaccinés du tout. Des preuves provenant d'autres cas contribuent à valider l'hypothèse extrêmement controversée que **les vaccinations multiples peuvent précipiter une régression du développement, pour le moins chez les sujets sensibles.** (36) Finalement les vaccinations de routine des enfants ont été associées à toute une série de problèmes auto immuns, comprenant la myélite transverse (37), le diabète insulino dépendant (IDDM) (38), la sclérose en

plaques (MS) (39) et l'encéphalite NMDA (anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis). (40)

## P. 227-228

### Les adjuvants vaccinaux à l'aluminium et l'auto immunité

[...] Il est intéressant de noter qu'une formule de vaccin type contient tous les ingrédients nécessaires pour induire une maladie auto immune.

[...] Les effets immuno-toxiques des adjuvants vaccinaux sont généralement reconnus comme étant une conséquence d'une hyper stimulation des réponses immunologiques. On sait qu'elles sont engendrées par les cytokines pro inflammatoires.(4) Il n'est alors peut-être pas surprenant de voir que l'administration simultanée d'à peine deux à trois adjuvants, ou la stimulation répétée du système immunitaire par le même antigène est susceptible de vaincre la résistance génétique à l'auto immunité. (26,45)

Ces faits sont souvent négligés lors de la conception des programmes ordinaires de vaccinations. Un exemple : comme indiqué dans le tableau 2 et selon le schéma Américain actuel de vaccination recommandé pour les jeunes enfants en âge préscolaire, les bébés de deux mois reçoivent un total de 22 antigènes viraux ou bactériens et 4 virus atténués avec des doses élevées de l'adjuvant Aluminium. Pareil défi immunitaire est plus ou moins répété à 4, 6 et 12 mois (Tableau 2). De ce fait, quand les enfants auront de 4 à 6 ans, ils auront, reçu au total **126 types d'antigènes** (90 antigènes viraux/bactériens, 36 virus atténués) selon les directives américaines actuelles pour les vaccinations.

### Sécurité des vaccins : les preuves sont-elles rassurantes ?

En dépit d'un consensus largement répandu selon lequel les vaccins sont en grande partie sans danger et leurs effets secondaires extrêmement rares, il convient de se rendre à l'évidence qu'un examen plus approfondi de la littérature scientifique ne confirme nullement ces vues. A titre d'exemple les études cliniques qui auraient pu parfaitement démontrer la sécurité des vaccins n'ont, à ce jour pas encore été réalisées (comparaison de la santé des enfants vaccinés versus celle des enfants non vaccinés). Le fait que ces études contrôlées n'aient pas été réalisées peut s'expliquer, par le fait que, historiquement, les vaccins n'ont jamais été considérés comme intrinsèquement toxiques par les Agences sanitaires (comme documenté dans la publication de 2002 de la Food and Drug Administration) (46)

Bien que la relation temporelle entre les vaccinations et des effets secondaires graves (ADRs) soit très claire, la causalité est rarement établie. On en conclut donc très souvent que (i) la majorité des effets secondaires graves qui se produisent ne représentent que des coïncidences (48), et (ii) que les véritables complications graves (ADRs) faisant suite aux vaccinations (par ex. les différentes formes d'invalidité, comme les décès) sont extrêmement rares. (49)

Néanmoins, **le manque de preuves de causalité entre les vaccinations et les effets secondaires graves (ADRs) pourraient tout simplement être dû à des insuffisances méthodologiques au cours des essais cliniques** (Tableau 3).

En outre, le fait qu'un très grand nombre d'essais cliniques utilisent comme « contrôles » (50) des placebo contenant de l'Aluminium ou même un autre vaccin contenant de l'Aluminium, empêche une évaluation correcte des complications (ADRs) liées aux vaccins. Il convient de préciser en outre que, historiquement les

essais cliniques des vaccins ont de manière routinière exclu les individus vulnérables présentant toute une série de problèmes de santé pré existants (prématurés, histoire personnelle ou familiale de retards de développement, troubles neurologiques comprenant des convulsions de quelque origine que ce soit, l'hypersensibilité aux constituants des vaccins, y compris l'Aluminium etc.) (51-53). **Du fait de ces différents biais de sélection, la survenance d'effets secondaires graves (ADRs) résultant des vaccinations peut être considérablement sous estimée.** Autant d'éléments qui devraient susciter des préoccupations ; d'autant plus que les conditions qui viennent d'être citées sont précisément celles qui, dans les directives actuelles de vaccinations, sont considérées comme des « fausses contre-indications » aux vaccinations. (54)

**Pour toutes ces raisons, les véritables risques des vaccinations restent inconnus.**

## Conclusions et objectifs futurs

Les nourrissons et les jeunes enfants ne devraient pas être considérés comme de « petits adultes ». Leur physiologie unique les rend beaucoup plus vulnérables que les adultes aux dangers d'environnements toxiques. En dépit de cela les enfants sont de manière routinière exposés à des taux plus élevés d'adjuvants à base d'aluminium que les adultes, alors même que les données précises de sécurité de ces composés sont manquantes. Le fait que les adjuvants vaccinaux à base d'aluminium puissent induire des réactions auto immunes significatives chez l'être humain, peut à peine être contesté, bien que la fréquence de ces effets secondaires graves puisse encore faire l'objet de débats. Cependant les données dont nous disposons (ou leur absence) soulèvent la question de savoir si les vaccins actuels destinés à usage pédiatrique peuvent être acceptés comme ayant des profils acceptables de sécurité. **Du fait que les nourrissons et les enfants courent le maximum de risques de faire des complications vaccinales, il est aujourd'hui nécessaire et urgent qu'une évaluation plus rigoureuse des effets secondaires potentiels des vaccins chez les enfants soit réalisée.**

## Références

- 1 Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med* 1997; 336: 1557–1561.
- 2 Wang M, Chen JT, Ruan DY, Xu YZ. The influence of developmental period of aluminum exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus in vivo. *Neuroscience* 2002; 113: 411–419.
- 3 Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe? *Curr Med Chem* 2011; 18: 2630–2637.
- 4 Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol Lett* 2011; 203: 97–105.
- 5 Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18: 1217–1225.
- 6 Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36: 4–8.
- 7 Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008; 453: 1122–1126.

- 8 Exley C, Siesjo P, Eriksson H. The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol* 2010; 31: 103–109.
- 9 Eickhoff TC, Myers M. Workshop summary. Aluminum in vaccines. *Vaccine* 2002; 20(Suppl. 3): S1–S4.
- 10 Couette M, Boisse MF, Maison P, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 1571–1578.
- 11 Dorea JG, Marques RC. Infants' exposure to aluminum from vaccines and breast milk during the first 6 months. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010; 20: 598–601.
- 12 Agency for toxic substances and disease registry. Toxicological profile for aluminum (2008). <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html> .
- 13 Tomljenovic L. Aluminum, Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 567–598.
- 14 Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996; 9: 699–703.
- 15 Galic MA, Riazi K, Heida JG, et al. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. *J Neurosci* 2008; 28:6904–6913.
- 16 Konat GW, Lally BE, Toth AA, Salm AK. Peripheral immune challenge with viral mimic during early postnatal period robustly enhances anxiety-like behavior in young adult rats. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 237–240.
- 17 Hewitson L, Houser LA, Stott C, et al. Delayed acquisition of neonatal reflexes in newborn primates receiving a thimerosa containing hepatitis B vaccine: influence of gestational age and birth weight. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73: 1298–1313.
- 18 Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem* 2011, doi:10.1016/j.jinorgbio.2011.08.008.
- 19 Besedovsky HO, Rey A. Brain cytokines as integrators of the immune–neuroendocrine network. In: Lajtha A, Besedovsky HO, Galoyan A (eds), *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology*, 3rd edn. London: Springer; 2008. p. 3–17.
- 20 Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595–638.
- 21 Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 989–1002.
- 22 Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Rivero S, Jacobelli S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 404–408.
- 23 Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G, Chrousos G, Panayi GS. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1281–1288.
- 24 Michelson D, Stone L, Galliven E, et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 848–853.
- 25 Garay PA, McAllister AK. Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders. *Front Synaptic Neurosci* 2010; 2: 136.
- 26 Rose NR. Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus* 2010; 19: 354–358.
- 27 Dillon SB, Demuth SG, Schneider MA, et al. Induction of protective class I MHC-restricted CTL in mice by a recombinant influenza vaccine in aluminium hydroxide adjuvant. *Vaccine* 1992; 10: 309–318.
- 28 Seubert A, Monaci E, Pizza M, O'Hagan DT, 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.

- 29 Zheng W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 711–719.
- 30 Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 185–194.
- 31 Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001; 19: 3331–3346.
- 32 Chelvarajan L, Popa D, Liu Y, Getchell TV, Stromberg AJ, Bondada S. Molecular mechanisms underlying anti-inflammatory phenotype of neonatal splenic macrophages. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 403–416.
- 33 Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 307–338.
- 34 Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 251–265.
- 35 Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73: 1665–1677.
- 36 Poling JS, Frye RE, Shoffner J, Zimmerman AW. Developmental regression and mitochondrial dysfunction in a child with autism. *J Child Neurol* 2006; 21: 170–172.
- 37 Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus* 2009; 18: 1198–1204.
- 38 Classen JB. Childhood immunisation and diabetes mellitus. *N Z Med J* 1996; 109: 195.
- 39 Girard M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 96–100.
- 40 Hofmann C, Baur MO, Schroten H. Anti-NMDA receptor encephalitis after Tdap-IPV booster vaccination: cause or coincidence? *J Neurol* 2010; 258: 500–501.
- 41 Brewer JM. (How) do aluminium adjuvants work? *Immunol Lett* 2006 ;102 :10-15
- 42 HogenEsch H. Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminum adjuvants. *Vaccine* 2002; 20(Suppl. 3): S34–S39.
- 43 Fournie GJ, Mas M, Cautain B, et al. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun* 2001; 16: 319–326.
- 44 Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 648–652.
- 45 Tsumiyama K, Miyazaki Y, Shiozawa S. Self-organized criticality theory of autoimmunity. *PLoS One* 2009; 4: e8382.
- 46 Food and Drug Administration. Workshop on Non-clinical Safety Evaluation of Preventative Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations (2002). <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferences/transcriptsminutes/ucm054459.pdf>
- 47 Zinka B, Penning R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Letter to Editor. Response to the comment by HJ Schmitt et al. *Vaccine* 2006; 24: 5785–5786.
- 48 Silvers LE, Ellenberg SS, Wise RP, Varricchio FE, Mootrey GT, Salive ME. The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990-1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 279–285.
- 49 Miravalle A, Biller J, Schnitzler E, Bonwit A. Neurological complications following vaccinations. *Neurol Res* 2010; 32: 285–292.
- 50 Exley C. Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine* 2011; doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.062.
- 51 Kovel A, Wald ER, Guerra N, Serdy C, Meschievitz CK. Safety and immunogenicity of acellular diphtheria-tetanus-pertussis and *Haemophilus conjugate* vaccines given in combination or at separate injection sites. *J Pediatr* 1992; 120: 84–87.
- 52 Kaplan SL, Lauer BA, Ward MA, et al. Immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus protein conjugate vaccine alone or mixed with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infants. *J Pediatr* 1994; 124: 323–327.

- 53 Velu V, Nandakumar S, Shanmugam S, et al. Comparative efficacy of two dosages of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents in India. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1038–1041.
- 54 Contraindications and precautionary conditions for vaccination from selected authoritative sources, November 2009.  
[http://www.epid.gov.lk/web/attachments/article/141/CONTRAINDICATIONS\\_AND\\_PRECAUTIONARY\\_CONDITIONS\\_FOR\\_VACCINATION.pdf](http://www.epid.gov.lk/web/attachments/article/141/CONTRAINDICATIONS_AND_PRECAUTIONARY_CONDITIONS_FOR_VACCINATION.pdf)
- 55 Lerner A. Aluminum is a potential environmental factor for Crohn's disease induction: extended hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 329–345.
- 56 Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 359–368.
- 57 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: 1821–1831.
- 58 Gherardi RK. [Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 162–164.
- 59 Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC, Peakman M. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 294–302.
- 60 Broderick G, Kreitz A, Fuite J, Fletcher MA, Vernon SD, Klimas N. A pilot study of immune network remodeling under challenge in Gulf War Illness. *Brain Behav Immun* 2010; 25: 302–313.
- 61 Singh VK. Plasma increase of interleukin-12 and interferon-gamma. Pathological significance in autism. *J Neuroimmunol* 1996; 66: 143–145.
- 62 Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2006; 172: 198–205.
- 63 del Rey A, Wolff C, Wildmann J, et al. Disrupted brain-immune system-joint communication during experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3090–3099.
- 64 Jha S, Srivastava SY, Brickey WJ, et al. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. *J Neurosci* 2010; 30: 15811–15820.
- 65 Gris D, Ye Z, Iocca HA, et al. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses. *J Immunol* 2010; 185: 974–981.
- 66 Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol* 2011; 12: 408–415.
- 67 Bauer C, Duesell P, Mayer C, et al. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Gut* 2010; 59: 1192–1199.
- 68 Aringer M, Smolen JS. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus* 2004; 13: 344–347.
- 69 Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2009; 72: 135–139.
- 70 Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005; 57: 67–81.
- 71 Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in autism. *J Neuroimmunol* 1998; 85: 106–109.
- 72 Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 485–495.
- 73 Smith KM, Garside P, McNeil RC, Brewer JM. Analysis of costimulatory molecule expression on antigen-specific T and B cells during the induction of adjuvant-induced Th1 and Th2 type responses. *Vaccine* 2006; 24: 3035–3043.



- 74 Davis HL, Weeratna R, Waldschmidt TJ, Tygrett L, Schorr J, Krieg AM. CpG DNA is a potent enhancer of specific immunity in mice immunized with recombinant hepatitis B surface antigen. *J Immunol* 1998; 160: 870–876.
- 75 Brazolot Millan CL, Weeratna R, Krieg AM, Siegrist CA, Davis HL. CpG DNA can induce strong Th1 humoral and cell-mediated immune responses against hepatitis B surface antigen in young mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 15553–15558.
- 76 Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 1555–1562.
- 77 Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus* 2001; 10: 237–240.
- 78 Sutton I, Lahoria R, Tan IL, Clouston P, Barnett MH. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* 2009; 15: 116–119.
- 79 Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bompreszi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 1–3.
- 80 Centers for Disease Control and Prevention. 2010 Child and Adolescent Immunization Schedules for persons aged 0–6 years, 7–18 years, and “catch-up schedule” and Past Childhood Immunization Schedules. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#chgs>.
- 81 Miller E, Andrews N, Waight P, et al. Safety and immunogenicity of co administering a combined meningococcal serogroup C and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and measles, mumps and rubella vaccine at 12 months of age. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 18: 367–372.
- 82 GlaxoSmithKline. Engerix-B product monograph (2010). [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_engerixb.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_engerixb.pdf)
- 83 Iwarson S. Strategies for immunization against hepatitis B in western Europe. *Vaccine* 1993; 11(Suppl. 1): S18–S20.
- 84 Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 6630–6638.
- 85 Mendoza Plasencia Z, Gonzalez Lopez M, Fernandez Sanfiel ML, Muniz Montes JR. [Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus]. *Neurologia* 2010; 25: 58–59.
- 86 Das A, Chang D, Biankin AV, Merrett ND. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. *Med J Aust* 2008; 189: 178.
- 87 Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MA. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Vaccine* 2009; 27: 3921–3926.