

Evoluzione della sclerosi multipla in Francia dall'inizio della vaccinazione per epatite B

Dominique Le Houézec

Abstract: dall'attuazione della campagna per la vaccinazione di massa per l'epatite B in Francia, la comparsa della sclerosi multipla, a volte nel periodo successivo alla vaccinazione, ha portato alla pubblicazione di studi internazionali epidemiologici. Ciò è stato giustificato anche dal netto aumento dei casi annuali di sclerosi multipla registrati dalle assicurazioni sanitarie francesi nella metà degli anni '90. Quasi 20 anni dopo, una riflessione retrospettiva può essere estrapolata da questi dati ufficiali ed anche dall'agenzia di farmacovigilanza. I dati statistici da queste ultime fonti sembrano mostrare una correlazione significativa tra il numero di vaccinazioni effettuate per epatite B e le dichiarazioni alla farmacovigilanza di casi di sclerosi multipla verificatisi tra 1 e 2 anni dopo. L'applicazione del criterio di Hill a questi dati, indica che la correlazione tra il vaccino contro l'epatite B e la sclerosi multipla potrebbe essere causale.

Parole chiave: vaccino epatite B – sclerosi multipla – malattia demielinizzante – farmacovigilanza – reazioni avverse ai vaccini

Abbreviazioni

ANSM	Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali e dei prodotti sanitari in Francia
CI	Intervallo di Confidenza
CNAM	Cassa nazionale assicurazione sanitaria in Francia
GPRD	Database di ricerca di medicina generica
HB	Epatite B
MBP	proteina basica della mielina
MRI	diagnostica per immagini di risonanza magnetica
MS	Sclerosi multipla
OR	Odds ratio
p	valore p
PLP	proteina proteolipidica
R ²	coefficiente di determinazione di R ²
RR	Rischio relativo

REVAHB	Rete delle vittime del vaccino contro l'epatite B
VAERS	Sistema di inchiesta reazioni avverse ai vaccini
WHO	Organizzazione mondiale della Sanità

Introduzione

I primi dubbi riguardo ai vaccini come possibile causa o inasprimento della sclerosi multipla (MS) furono formulati da Miller più di mezzo secolo fa [1]. Il vaccino contro l'epatite B (HB) è stato oggetto di grande interessamento, soprattutto in Francia dove una vaccinazione di massa fu effettuata in un breve lasso di tempo. Nel 1992, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) raccomandò di intraprendere una vaccinazione universale contro l'HB di tutti i neonati per eradicare il virus HB. WHO spiegò che la vaccinazione agli adolescenti poteva anche essere aggiunta o fatta al posto di quella ai neonati nei paesi a basso endemismo. Nel 1994, le autorità sanitarie francesi vararono una campagna di vaccinazione nazionale per tutti gli alunni del primo anno di scuola superiore. L'anno successivo, il vaccino contro l'HB fu aggiunto al programma di immunizzazione nazionale per tutti i neonati ed i pre-adolescenti. Questa campagna intensiva superò velocemente gli obiettivi prefissati incoraggiando anche la vaccinazione di massa degli adulti, mentre la vaccinazione dei neonati rimaneva meno significativa. Ciò ebbe come risultato un'"ondata" di immunizzazione degli adulti senza precedenti, con 20 milioni di individui vaccinati in Francia contro l'HB, concentrati in 4 anni, tra il 1994 ed il 1997.

I casi di MS in alcuni adulti vaccinati furono rapidamente notificati al sistema di farmacovigilanza Francese (ANSM), dando il via ad un'indagine da parte di questa agenzia. Tale inchiesta, iniziata nel 1994, era perciò già in corso quando i media francesi nel 1998 rivelarono possibili episodi di MS da post immunizzazione e la vaccinazione contro l'HB negli adulti diventò meno diffusa.

Molti studi epidemiologici hanno valutato la correlazione tra la vaccinazione contro l'HB negli adulti e la MS per un decennio. La maggioranza di queste pubblicazioni non hanno trovato collegamenti [2-6] o un rischio leggermente aumentato [7-9]. Comunque, sono state formulate diverse opinioni. Uno studio teso a quantificare i dati dell'articolo di Fourier [8] fu condotto da D. Costagliola su richiesta della farmacovigilanza francese. Questo studio non pubblicato mostrò, attraverso il metodo "cattura-ricattura" che il numero reale di casi di MS legati al vaccino contro l'HB fu di 2-2.5 maggiore rispetto al numero ufficialmente registrato. [10]. Questo calcolo addizionale rende la pubblicazione di Fourier [8] chiaramente significativa. Un altro studio epidemiologico di caso-controllo fu condotto per valutare serie reazioni avverse post-vaccinali registrate negli Stati Uniti attraverso un sistema di segnalazioni spontanee nel database VAERS. Negli adulti che avevano ricevuto il vaccino contro l'HB si è registrato un aumento significativo del rischio (OR) di sviluppare la MS (OR 5.2; CI 1.9-20) se paragonati ad un gruppo campione abbinato per età, sesso e anno di vaccinazione, immunizzato soltanto con l'antitetanica [11]. Una pubblicazione di Hernan, basata su uno studio di caso-controllo nel Regno Unito con il Database di Ricerca di Medicina Generica (GPRD), trovò un rischio aumentato (OR 3.1; CI 1.5-6.3) di MS nei 3 anni successivi all'immunizzazione contro l'HB [12]. Allo stesso modo, uno studio francese sulla demielinizzazione infantile [13] mostrò che la

somministrazione del vaccino Engérix B era associata ad un trend in aumento di MS confermato dopo 3 anni (OR 2.77; CI 1.23-6.24).

Su tali basi, abbiamo paragonato la distribuzione temporale delle dosi di vaccino contro l'HB e gli episodi di MS nella popolazione francese, usando i dati ufficiali raccolti dal sistema di farmacovigilanza francese (ANSM) e dalla Cassa nazionale di assicurazione sanitaria (CNAM). I risultati hanno confermato, a livello di popolazione globale, una correlazione significativa tra il numero di immunizzazioni ed i casi dichiarati di MS dal sistema di farmacovigilanza 1-2 anni dopo e l'aumento totale dei casi di MS identificati nel paese.

Metodi e Materiali:

Database

Abbiamo paragonato i dati di due database nazionali indipendenti: il CNAM [14] e l'ANSM [15].

CNAM: L'assicurazione generale francese fornisce ogni anno il nuovo numero di casi di MS nei quali la cura è completamente sovvenzionata. Questi dati sono disponibili online sul sito web del CNAM [14]. La popolazione interessata rappresenta una grande maggioranza di persone coperte dal sistema sanitario nazionale (83% della popolazione francese nel 1996).

ANSM: Questa organizzazione accerta segnalazioni spontanee su eventi avversi da vaccinazioni dall'avvio dell'immunizzazione contro l'HB (1981). Le malattie più comunemente registrate erano danni neurologici della mielina, conosciuti col termine generico di malattia demielinizzante. Questa condizione viene clinicamente chiamata MS quando almeno due attacchi di demielinizzazione si ripetono. Quando il disturbo neurologico rimane singolo, senza diffusione spazio – tempo, si parla di demielinizzazione del sistema nervoso centrale.

La farmacovigilanza francese si basa su “segnalazioni spontanee” di reazioni avverse a medicinali. Questo permette di stabilire una possibile imputabilità e di generare delle allerte. Comunque, questo sistema sottostima la frequenza reale delle reazioni avverse (vengono registrati 1-10% di effetti collaterali gravi) [16].

Dall'altro lato, dal 1997, la notifica da REVAHB, l'associazione delle vittime del vaccino contro l'HB, ha permesso il completamento di queste segnalazioni spontanee degli effetti collaterali potenziali. Dal suo inizio, quest'associazione è stata capace di trasmettere più di 2000 file di individui che hanno avuto un'esperienza di problema neurologico di demielinizzazione post-vaccinale. Comunque, circa un terzo di questi file non vengono usati dalla farmacovigilanza francese (classificati come “non documentati”) quando il medico non risponde al questionario che l'ANSM gli invia per confermare la diagnosi. Ovviamente, questa percentuale di file non documentati è un chiaro fattore di sottostima.

Analisi statistiche: Abbiamo usato il software statistico R per calcolare le correlazioni e rappresentare le regressioni lineari.

Risultati

Analisi dei dati CNAM: Il numero di MS era decisamente stabile, circa 2500 nuovi casi ogni anno fino al 1993. Gli anni seguenti, e specialmente dal 1996, c'è stato un aumento progressivo nel numero di nuovi casi di MS registrati dall'assicurazione sanitaria. Queste cifre sono aumentate fino a circa 4500 casi nel 2003 e sono rimaste stabili da allora.

L'incidenza annuale era di $5.3/10^5$ nel 1993 ed è aumentata un decennio dopo tra le persone assicurate a $8.7/10^5$ (Fig. 1) che può essere tradotto in un aumento del 65% nell'incidenza in un periodo di 10 anni. Queste cifre sono coerenti con i dati epidemiologici pubblicati in questo paese. Sicuramente, l'incidenza della MS in Francia è stata stimata a circa $4.3/10^5$ abitanti negli anni 1993-1997 da un campione indicativo della regione Borgogna [17]. E' stato riesaminato dallo stesso team ad un grado tra 7.6 e $8.8/10^5$ abitanti nel periodo 2001-2007, ma stavolta dai dati del CNAM francese [18].

Gli studi epidemiologici che si sono occupati principalmente di questa malattia, forniscono un aumento della stessa rilevanza. Questa cifra era $40/10^5$ persone assicurate nel 1994, all'inizio della campagna di vaccinazione di massa [19]. E' aumentata rapidamente fino a $95/10^5$ 12 anni dopo [20].

Analisi dei dati dell'ANSM: Dall'inizio della vaccinazione di massa contro l'HB in Francia fino al dicembre 2010, l'ANSM ha registrato 1650 malattie demielinizzanti comprese 1418 MS. Questi dati sono disponibili online sul sito web dell'ANSM nel rapporto della commissione nazionale francese di farmacovigilanza del 27 settembre 2011 [15]. Quando si disegna una curva di distribuzione della MS registrata ogni anno all'ANSM all'indomani di una vaccinazione, si vede che la distribuzione non è né lineare né regolare e molto lontano dall'esserlo (Fig. 2).

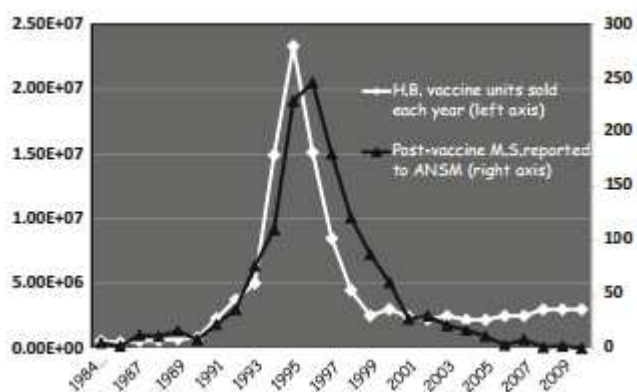


Fig. 1 Evoluzione del tasso d'incidenza annua di MS sovvenzionata dal CNAM, intersecata con le vendite annuali del vaccino contro l'HB in Francia (1990-2009)

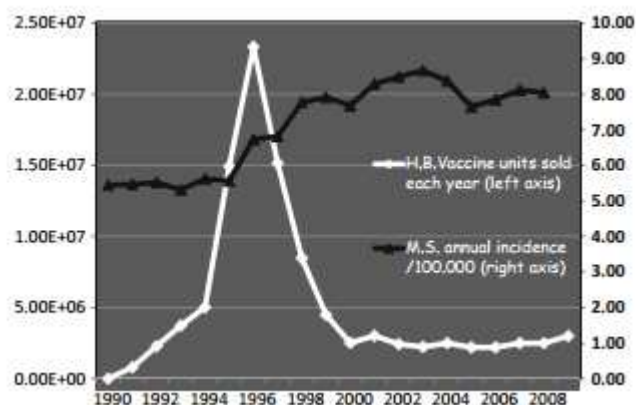


Fig. 2 Vendita del vaccino contro l'HB ogni anno in Francia, intersecato col rapporto riguardo alla MS post vaccinale registrato all'ANSM (1984-2010)

C'è un alto picco di casi registrati di MS che culmina nel 1995 (229 registrati) e 1996 (246). Questo picco di disturbi neurologici post vaccinali nel periodo 1994-1998 corrisponde, con un intervallo di un anno, all'inizio della campagna intensiva di promozione della vaccinazione contro l'HB in Francia (culminata nel 1995 con circa 23 milioni di dosi di vaccino vendute).

Abbiamo studiato la correlazione tra il numero di MS (Y) ed il numero di vaccinazioni (X). Questa correlazione è alta e massima (0.9365863) tra il numero di vaccini venduti in un tempo t (chiamato X_t) ed il numero di casi di MS avvenuti nell'anno successivo, t+1 (chiamato Y_{t+1}). C'è anche un'alta correlazione (0.7350417) tra il numero di vaccini venduti in un tempo t (X_t) ed il numero di casi di MS registrati 2 anni dopo (chiamato Y_{t+2}).

Se mettiamo insieme questa relazione in maniera lineare senza costante (poiché in assenza di vaccinazioni non ci sono casi di MS registrati dalla farmacovigilanza), il modello migliore è rappresentato da quello in cui il coefficiente di determinazione R^2 corretto è il più alto (i.e. = 0.9497).

Questo modello è definito dalla relazione $Y_{t+2} = \beta_1 X_t + \beta_2 X_{t+1} + \beta_3 X_{t+2}$.

La serie di vaccini venduti in un tempo t (X_t) ed un anno dopo (X_{t+1}) ha un'influenza significativa ($p=0.00106$ per X_t e 0.02491 per X_{t+1}) sul numero di casi di MS registrati in un t+2 anni (Y_{t+2}) cioè 2 anni dopo. Ma non possiamo dire se il numero di vaccini venduti nell'anno t+2 (X_{t+2}) ha un'influenza significativa ($p=0.07014$). Graficamente, questa relazione è anche il modello che si adatta meglio al picco di MS registrato dall'ANSM.

E' difficile mettere a punto i dati della MS dopo il 2002. C'è una notevole differenza tra i modelli teorici ed i modelli reali. Questo si può spiegare col fatto che il numero di vaccinazioni menzionate dall'ANSM è diventato meno preciso, arrotondato ed approssimativo. Inoltre, dal 1999 l'obiettivo di immunizzazione si è focalizzato sulla popolazione infantile.

Tabella 1 Studio dei criteri di Hill

Criteri	Risultati	Annotazioni
1. Forza del nesso (test statistici appropriati)	Si	Vedi testo
2. Coerenza del nesso osservato	Si	Vedi testo
3. Specificità del nesso	No	Non applicabile a malattie come la MS
4. Relazione temporale del nesso	Si	Vedi testo
5. Gradiente biologico o curva dose-risposta	No	Accettabile quando la "semplice presenza del fattore può scatenare l'effetto" [21]
6. Plausibilità biologica	Si	Vedi testo
7. Coerenza con la conoscenza attuale	Si	Possibile ruolo dell'adiuvante alluminio nel vaccino [22]
8. Prova sperimentale o semi-sperimentale	Si	Con l'induzione di encefalomielite allergica sperimentale [23,24]
9. Analogia con prove simili	Si	Episodi di sindrome di Guillain-Barré dopo il vaccino HB [25]

La vaccinazione negli adulti è diventata poco comune, riservata solo ai gruppi ad alto rischio. Infine, il numero di MS registrato alla farmacovigilanza è diventato sempre più sottostimato negli anni. Il problema dell'insorgenza della MS post vaccinale è stato ampiamente pubblicizzato negli anni 1996-1999. In seguito, nel corso degli anni, questo problema è stato banalizzato o dimenticato. Le persone vittime di reazioni avverse non hanno necessariamente ricordato al medico la vaccinazione contro l'HB effettuata alcune settimane o mesi prima.

Discussione

E' possibile stabilire un collegamento tra questi risultati ed il criterio di Hill [21]? Esiste una relazione causale tra la vaccinazione contro l'HB e l'incidenza di MS in Francia? Il criterio di Hill per stabilire la causazione comprende nove punti dettagliati nella Tabella 1. Elencheremo in maniera dettagliata i punti più importanti del testo, gli altri resteranno un semplice riferimento bibliografico menzionato nella tabella.

Lo studio attuale soddisfa il primo criterio. Il nesso statisticamente molto significativo è tra la MS registrata (Y_{t+2}) alla farmacovigilanza e la serie di vaccini contro l'HB venduti 1 e 2 anni prima ($p < 0.01$ per vaccini venduti 2 anni prima (X_t) e $p < 0.05$ per vaccini venduti 1 anno prima (X_{t+1}); R^2 corretto = 0.9497). Sebbene sia possibile dimostrare in questa sede un nesso statistico tra il numero dei vaccini venduti e la MS registrata dalla farmacovigilanza, ciò non è abbastanza per affermare una causalità assoluta. E' un segnale forte che richiede ulteriori studi epidemiologici.

La correlazione positiva e statisticamente significativa tra vaccino HB e incidenza MS è stata osservata in maniera consistente in luoghi, circostanze e tempi diversi (criterio 2).

Primo, questo criterio è coerente con lo studio di Hernan caso-controllo [12] che trovò nella popolazione anglosassone un rischio aumentato di MS (OR 3.1; CI 1.5-6.3) nei 3 anni seguenti alla vaccinazione contro l'HB. Inoltre, nello stesso studio, il rischio è maggiore quando l'ultima

vaccinazione è avvenuta durante il secondo o terzo anno precedenti ai primi sintomi di MS (OR 4.1; CI 1.3-13.6).

I risultati dello studio caso-controllo di Geier [11] negli Stati Uniti sono coerenti con i dati della farmacovigilanza francese. C'è un cambiamento molto significativo riguardo al rischio di sviluppare la MS dopo il vaccino contro l'HB negli adulti nel database VAERS (OR 5.2, $p < 0.0003$; CI 1.9-20).

Lo studio di Costagiola [10] considerò le segnalazioni di MS post vaccinale durante il periodo di osservazione (1994-1996) di uno studio epidemiologico commissionato dalla farmacovigilanza francese [9]. La combinazione di questi due studi, suggerisce un numero reale di casi significativamente più alto (RR = 1.66) rispetto ai numeri previsti di MS nei 3 anni di raccolta.

La maggioranza delle pubblicazioni nelle quali non si riscontra alcun collegamento tra vaccinazione contro l'HB ed insorgenza di MS [2-5] ha ricevuto delle donazioni dall'industria farmaceutica. Un'altra critica che può essere sollevata riguardo alcuni di questi studi negativi caso-controllo, è il periodo limitato (2-24 mesi) in cui vengono effettuati [4, 7-9]. Inoltre, la pubblicazione di Hernan mostra anche un risultato negativo (OR 1.8; CI 0.5-6.3) nell'arco di tempo di un anno e diventa significativa al controllo tra i 2 e 3 anni seguenti alla vaccinazione contro l'HB.

Lo studio caso-controllo inserito nel Nurses' Health da Ausherio [4] presenta diversi fattori distorsivi. Lo stato vaccinale è stato ottenuto retrospettivamente come la data dei primi sintomi della malattia valutati dai questionari. Questo processo potrebbe causare delle distorsioni di selezione che portano ad un fattore distorsivo di diminuzione dell'OR tanto quanto la popolazione specifica (infermiere) selezionata [26].

Infine, una meta-analisi [27] basata su sei studi epidemiologici caso-controllo [4-7, 11, 12], non ha riscontrato un cambiamento significativo nel rischio di sviluppare la MS dopo il vaccino contro l'HB negli adulti (OR 0.92; CI 0.84-1.004). Anche questo documento può anche essere esposto a critiche. Stranamente, l'elaborazione statistica di questa meta analisi attribuisce un valore non significativo allo studio di Hernan [12], con un OR 1 (CI 0.5 – 2.1) utilizzando come indice i dati dei casi delle diagnosi invece dei dati dei primi sintomi come fa l'autore. Ma come scritto da Hernan [12], "l'utilizzo dei dati che sono posteriori ai dati reali dei primi sintomi possono causare una distorsione verso il basso dell'OR a causa di esposizioni gravi come le vaccinazioni". Inoltre, lo studio più significativo di Geier è stato eliminato perché considerato come una "fonte di eterogeneità". Quindi, il ritiro di uno studio positivo ed il cambiamento dei risultati di un altro porta facilmente ad un esito negativo.

In linea di massima, sappiamo che molti rischi minori di reazioni avverse ai vaccini non possono essere dimostrati dagli studi con basso potere statistico e poche persone campione. Di conseguenza, i risultati in una popolazione di oltre 20 milioni di persone vaccinate dovrebbero attirare l'attenzione e necessitano di ulteriori studi epidemiologici. Inoltre, gli studi con un breve periodo di monitoraggio post vaccinale sono inadeguati perché non tengono in considerazione la lunga biopersistenza dei composti immunostimolanti del vaccino (come l'idrossido di alluminio) nel corpo. In questo, i vaccini vanno in deroga rispetto alle regole generalmente utilizzate per i farmaci.

Il nesso temporale (criterio 4) qui esiste senza ombra di dubbio. L'incidenza annuale di MS registrata dal sistema assicurativo francese era stabile a circa $5.5/10^5$ fino al 1995. E' aumentata improvvisamente nel 1996 per stabilizzarsi intorno al $8/10^5$ a partire dal 1998. Ma questo aumento brusco (65%) segue da vicino un picco maggiore nel numero delle vaccinazioni vendute tra il 1995 ed il 1997 in Francia (Fig. 1). Il numero di MS verificatisi nell'immediato di una vaccinazione contro l'HB registrato dalla farmacovigilanza francese ritrae quasi lo stesso picco con un ritardo di 1 e 2 anni (Fig. 2). Inoltre, alcuni documenti riportano osservazioni di recidive di MS scatenate da inoculazioni ripetute di vaccino contro l'HB [28, 29].

Le spiegazioni ufficiali sull'aumento di tale incidenza sono duplici; primo un migliore screening per la MS, la diagnosi della quale è stata fatta più facilmente e velocemente utilizzando i dati radiologici provenienti da MRI. Questa è una spiegazione ancora in dubbio. Questa nuova tecnica radiologica ha cominciato a svilupparsi gradualmente negli ospedali francesi a partire dal 1990 e quindi prima dell'ovvio aumento di prese in carico di MS dal sistema assicurativo francese (1996). Diversamente, se questa diagnosi precoce fosse stata davvero così importante nell'aumento dell'incidenza della MS, avremmo dovuto osservare in Francia una diminuzione dell'età media dei nuovi casi diagnosticati. E questo ringiovanimento non è stato osservato [30].

Il secondo fattore implica il cambiamento nel protocollo di cura con l'introduzione dell'interferone beta nel 1995, un farmaco innovativo e molto costoso che ha spinto i medici a cercare velocemente una copertura totale dal sistema assicurativo francese. Nel 2004, la comparsa di una nuova medicina (glatiramer), indicata per le più comuni forme di MS (recidivante-remittente), non è stata seguita da un aumento dei casi registrati dal CNAM nello stesso anno e nell'anno seguente. L'incidenza è rimasta la stessa. Questa spiegazione non può da sola chiarire un aumento così rapido e significativo (65% nell'arco di 4 anni) dell'incidenza di una malattia come la MS.

Un terzo fattore deve essere considerato nell'aumento improvviso dell'incidenza della MS. Quindi il cambiamento di un fattore ambientale eziologico deve essere seriamente preso in considerazione. Potrebbe quindi potenzialmente essere il caso della vaccinazione contro l'HB effettuata in Francia per un breve periodo in modo massiccio, circa 20 milioni di persone concentrate in 4 anni. E' interessante paragonare queste cifre con quei paesi dove la vaccinazione su vasta scala non è consigliata. In Norvegia, l'incidenza di MS è maggiore che in Francia nei primi anni del 1990 ($8.7/10^5$ tra il 1990 ed il 1995). Poi è leggermente diminuita negli anni successivi ($7.2/10^5$ dal 1996 al 2000) [31]. Nel paese di Varmland (Svezia), l'incidenza di MS è rimasta simile ($6.4/10^5$) nei periodi 1991-1995 e 1996-2000 [32].

La specificità (criterio 3) è presumibile se a una specifica è associata una patologia specifica. Ciò non è applicabile per malattie come la MS. Il rischio genetico (HLA – DR2) ed i fattori ambientali (insufficienza di vitamina D) o i fattori infettivi (virus di Epstein-Barr, retrovirus endogeni) sono chiaramente implicati nell'insorgere della MS sebbene la loro eziologia e patofisiologia non siano completamente comprese. Questi altri fattori ambientali e genetici potrebbero aver contribuito all'aumento dell'incidenza della MS e dovrebbero essere menzionati.

La Plausibilità biologica (criterio 6) sussista se si trova un meccanismo plausibile tra la causa e l'effetto. Esistono spiegazioni riguardo ai meccanismi plausibili attraverso i quali i vaccini ed in

particolare questo vaccino possono indurre danni? Questo argomento è stato ampiamente studiato negli anni recenti. Vari aspetti dell'interazione causale e temporale tra i vaccini ed i fenomeni autoimmuni sono già conosciuti, così come i possibili meccanismi attraverso i quali i differenti componenti dei vaccini potrebbero indurre autoimmunità [33]. Una prima ipotesi potrebbe essere la similarità tra la proteina S (usata nel vaccino contro l'HB) ed alcune proteine mieliniche come la PLP (proteine proteolipidiche) [34]. Un'altra traccia interessante potrebbe essere la contaminazione del vaccino da parte di frammenti di polimerasi del virus dell'HB. E sappiamo che la polimerasi del virus dell'HB condivide delle significative similarità di amminoacidi con il MBP umano (proteina basica della mielina) [35]. Questo processo è chiamato imitazione molecolare: un antigene straniero che condivide le similarità sequenziali o strutturali con autoantigeni.

Un'altra pista sulla plausibilità biologica è prendere in considerazione il metabolismo degli adiuvanti del vaccino nel corpo umano. La persistenza a lungo termine dell'adiuvante alluminio nel punto dell'inoculazione del vaccino è ormai associata [36]. Inoltre, il trasferimento di particelle di alluminio dal muscolo al cervello è stato dimostrato negli animali [37]. Una nuova sindrome chiamata ASIA "Sindrome Autoimmune (Auto-infiammatoria) Indotta da Adiuvanti" è stata descritta recentemente e raggruppa quattro malattie simili [38]. Queste malattie (siliconosi, la sindrome della guerra del Golfo, la miofascite macrofagica e la sindrome da fenomeni post vaccinali) erano collegate con esposizioni precedenti ad adiuvanti immuni (silicone, Sali di alluminio). In un'altra pubblicazione, gli stessi autori hanno trovato caratteristiche cliniche comuni ai criteri ASIA in 93 pazienti ai quali erano state diagnosticate condizioni autoimmuni secondarie da post vaccinazione contro l'HB, cosa che suggerisce un denominatore comune in queste malattie [39].

Conclusioni

Le cifre disponibili in Francia quindi dimostrano un netto segnale statistico a favore di un nesso causale tra l'effettuazione del vaccino contro l'HB e la comparsa della MS con una correlazione massima nei 2 anni successivi alla vaccinazione. L'impatto di altri fattori (nuovo utilizzo di MRI, inizio dell'interferone-beta) è probabilmente collegato. La debolezza di questo studio risiede nella sua natura retrospettiva e di conseguenza soggetta ad errori di rilevanza. La sua forza è che si basa su dati incontestabili ufficiali su grandi numeri spalmati in circa 12 anni. La comparsa di una spettacolare "onda vaccinale" in Francia è rimasta unica nel suo genere. L'intensa pressione (lobbying) messa in pratica tra il 1994 ed il 1997 ha portato a concentrare quante più persone vaccinate possibile in un breve periodo di tempo. Questa particolarità è forse la spiegazione dell'insorgere del problema della MS da post vaccino, soprattutto quella registrata in questo paese. La bassa frequenza totale di questa reazione avversa, non misurabile in studi epidemiologici, qui diventa più ovvia perché applicata in una sorta di esperimento involontario su vasta scala effettuato su un terzo della popolazione francese. Tutto ciò necessita di ulteriori studi epidemiologici, in particolare sui dati del sistema assicurativo francese. Infatti, CNAM ha informazioni su milioni di persone assicurate da molti anni che potrebbero essere utilizzate se fossero facilmente accessibili.

Acknowledgments The author thanks Mr. A. Sesbou'e (Department of Statistics, Caen University, France) a lot for his statistical interpretation. He also gratefully acknowledges Pr. C. Exley (Bioinorganic Chemistry Laboratory, Keele

University, Staffordshire, UK) and Pr. R. K. Gherardi (Department of Pathology, Creteil University Hospital, France) for their judicious rewriting.

Conflict of interest The author declares that he has no conflict of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Miller H, Cendrowski W, Schapira K. Multiple sclerosis and vaccination. *Br Med J.* 1967;2:210–3.
2. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med.* 1999. doi:10.1038/12376.
3. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet.* 2000. doi:10.1016/S0140-6736(99)02991-8.
4. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001. doi:10.1056/nejm200102013440502.
5. DeStephano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol.* 2003. doi:10.1001/archneur.60.4.504.
6. Ramagopalan SV, Valdar W, Dymont DA, et al. Canadian Collaborative Study Group. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology.* 2008. doi:10.1159/000201564.
7. Touze E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Ronde-Oustau V, Begaud B, Alperovitch A. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case–control study. *Neuroepidemiology.* 2002. doi:10.1159/000059520.
8. Sturkenboom MCJM, Abenheim L, Wolfson C, Rouillet E, Heinzlef O, Gout O. Vaccinations, demyelination and multiple sclerosis study (VDAMS): a population-based study in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999;8(Suppl):S170–1.
9. Fourrier A, Begaud B, Alperovitch A, Verdier-Taillefer MH, Touze E, Imbs JL. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2001. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.01364.x.
10. ANSM. Vaccination anti-Hépatite B, mise à jour des données et des études de pharmacovigilance. Février 2000 (in French). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b460abed4a9a61d8dad78d4364033354.pdf. Accessed 31 Oct 2014.
11. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity.* 2005. doi:10.1080/0891693050014448438.
12. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004. doi:10.1212/01.WNL.0000138433.61870.82.
13. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CSN inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009. doi:10.1212/01.wnl.0000335762.42177.07.
14. CNAM. Nouveaux cas des affections de longue durée (ALD 30) de 1990 à 2006 - France entière. (in French). http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Tableau_evolution_ald.pdf (2007). Accessed 31 Oct 2014.
15. ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance. Compteur de la réunion du 27 septembre 2011 (in French). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff_2522754dd99ebc600d98794f.pdf(2011). Accessed 31 Oct 2014.
16. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, BeauSalinas F. Pharmacovigilance of vaccines. *Arch Pediatr.* 2006. doi:10.1016/j.arcped.2005.10.020. 224 *Frontiers in Autoimmunity* (2014) 60:219–225 123
17. Moreau T, Manceau E, Lucas B, Lemesle M, Urbinelli R, Giroud M. Incidence of multiple sclerosis in Dijon, France: a populationbased ascertainment. *Neurol Res.* 2000;22:156–9.
18. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler.* 2012. doi:10.1177/1352458511433305.

19. Fender P, Paita M, Ganay D. Prevalence of thirty long term disorders for French health insurance members in 1994. *Rev Epidemiol Sante' Publique*. 1997;45:454–64.
20. Fromont A. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010. doi:10.1093/brain/awq134.
21. Hill AB. *Proc R Soc Med*. 1965;58:295–300.
22. Exley C, Mamutse G, Korchazhkina O, et al. Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006. doi:10.1177/1352458506071323.
23. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science*. 1985. doi:10.1126/science. 2414848.
24. Olson J, Croxford J, Miller S. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol*. 2001. doi:10.1089/088282401753266756.
25. Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol*. 1988;127:337–52.
26. Be'gaud B, Alpe'rovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2001. doi:10.1056/NEJM200106073442313.
27. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011. doi:10.1007/s00415-011-5984-2.
28. Kaplanski G, Retornaz F, Durand J, Soubeyrand J. Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58: 758–9.
29. Konstantinou D, Paschalis C, Maraziotis T, Dimopoulos P, Bassaris H, Skoutelis A. Two episodes of leukoencephalitis associated with recombinant hepatitis B vaccination in a single patient. *Clin Infect Dis*. 2001. doi:10.1086/322617.
30. Debouverie M. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler*. 2007;. doi:10. 1177/1352458507077938.
31. Smestad C, Sandvik L, Holmoy T, Harbo HF, Celius EG. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J Neurol*. 2008. doi:10.1007/s00415- 007-0659-6.
32. Bostro'm I, Callander M, Kurtzke JF, Landtblom AM. High prevalence of multiple sclerosis in the Swedish county of Va'rmland. *Mult Scler*. 2009. doi:10.1177/1352458509345909.
33. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2009. doi:10.1038/nrrheum. 2009.196.
34. Liblau R, Gautam AM. HLA, molecular mimicry and multiple sclerosis. *Rev Immunogenet*. 2000;2:95–104.
35. Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med Hypotheses*. 2005. doi:10.1016/j.mehy.2005.02.044.
36. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001. doi:10.1093/brain/ 124.9.1821.
37. Khan Z, Combadiere C, Authier FJ, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med*. 2013. doi:10.1186/1741-7015-11-99.
38. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA"—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011. doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003.
39. Zafir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of "Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants" (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus*. 2012. doi:10.1177/

