

# La narcolepsie, une conséquence de la vaccination contre la grippe H1N1?

Johannes Mathis<sup>a</sup>, Susi Strozzi<sup>b</sup>

Inselspital, Universität Bern

<sup>a</sup> Neurologische Universitätsklinik

<sup>b</sup> Universitäts-Kinderklinik



## Résumé

Depuis 2009–2010, les cas de narcolepsie-cataplexie se multiplient à l'échelle mondiale chez des adolescents en bonne santé qui s'étaient fait vacciner contre la grippe pandémique H1N1 avec la substance Pandemrix®. Les premiers cas ont été suspectés en Suède et en Finlande [1, 2], puis dans d'autres pays également [3].

En Europe, avant la pandémie de grippe porcine, c.-à-d. avant 2009, le nombre moyen de nouveau cas de narcolepsie-cataplexie par an s'élevait à 0,3–0,6 pour 100 000 personnes [4, 5], avec une incidence atteignant 1,5 nouveaux cas ou plus pour 100 000 personnes chez les moins de 20 ans dans certains pays [6].

Depuis 2009, une augmentation de l'incidence de la narcolepsie est observée dans les pays mentionnés ci-dessus, principalement chez les jeunes de moins de 20 ans, mais pas chez les personnes plus âgées. Dans d'autres pays comme la Norvège, l'Allemagne et la Grande-Bretagne, aucune augmentation de l'incidence n'a été constatée, malgré une vaccination similaire par Pandemrix®; dans d'autres études encore, une augmentation des cas a également été constatée chez des personnes qui ne s'étaient pas faites vacciner [1, 2, 7]. En Chine, une augmentation des cas a été notée après la pandémie de grippe porcine, mais la vaccination n'a joué aucun rôle [8].

Compte tenu de la rareté de la maladie, il se pourrait également qu'une vigilance accrue des médecins ait conduit à une forte augmentation des diagnostics de narcolepsie, ce qui est actuellement discuté comme explication alternative à un réel lien causal avec la vaccination contre la grippe H1N1.

Malgré tout, suite à ces cas, l'Agence européenne du médicament (EMA) a adapté ses recommandations concernant la vaccination contre la grippe porcine [9] et Swissmedic prévoit d'adopter ces recommandations [10]. Par ailleurs, en Suisse, les vaccins antigrippaux trivalents, qui agissent également contre la grippe saisonnière, sont déjà recommandés depuis 2010, en lieu et place des vaccins monovalents comme Pandemrix®.

avaient été diagnostiqués. En revanche, au cours de l'année ayant suivi la première vaccination anti-H1N1, c.-à-d. entre septembre 2009 et août 2010, 31 nouveaux cas de narcolepsie ont été diagnostiqués [3]. Parmi ces 31 patients, 14 s'étaient fait vacciner et deux avaient contracté la grippe H1N1. Chez la majorité des patients, la cataplexie est survenue 2–8 semaines après la vaccination; chez d'autres, la maladie s'est déjà manifestée après 2 jours et chez d'autres encore, uniquement 5 mois après la vaccination. Malgré la hausse soupçonnée des nouveaux cas diagnostiqués de narcolepsie, les chercheurs ont également envisagé de manière autocritique la possibilité que la vigilance des médecins vis-à-vis de la narcolepsie se soit améliorée au cours des dernières années.

En Finlande et en Suède, la vaccination avec les vaccins suspects a temporairement été suspendue chez les personnes de moins de 20 ans [11], après que l'incidence annuelle de la narcolepsie chez les personnes de cette catégorie d'âge vaccinées par Pandemrix® ait augmenté d'un facteur 4–9, passant d'env. 1,0 à 4 en Suède et de 1,0 à 9/100 000 en Finlande [1, 2]. L'incidence chez les personnes non vaccinées est restée constante, s'élevant à env. 1/100 000, par rapport à l'«incidence historique» au cours des années ayant précédé 2009. Une hausse similaire a également été observée aux Pays-Bas et en Islande, l'incidence y ayant atteint 9 cas pour 100 000 personnes [2, 6]. La période de latence entre la vaccination et la survenue de la narcolepsie était comprise entre 60 jours et 13 mois (médiane = 261 jours) en Suède et entre 1 jour et 8 mois (moyenne = 52 jours) en Finlande. Chez les personnes de plus de 20 ans, aucun changement d'incidence n'a été noté par rapport aux années précédentes ou entre les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés.

Parmi les 30 pays utilisant principalement Pandemrix® ou Arepanix® (les deux de GlaxoSmithKline), une augmentation considérable des cas de narcolepsie a uniquement été constatée en Finlande, en Suède, en Islande et aux Pays-Bas, mais pas par ex. en Norvège, en Grande-Bretagne, en Allemagne, en Italie, en Espagne, et dans bien d'autres pays encore. Ainsi, l'incertitude persiste toujours quant à savoir si cette hausse des cas diagnostiqués est véritablement due à une fréquence accrue de la maladie ou uniquement à une meilleure pose du diagnostic. Dans les pays (Italie, Grèce) utilisant principalement le vaccin Focetria® (Novartis), aucun changement d'incidence n'a pour l'instant été rapporté.

Par ailleurs, rien n'indique jusqu'à présent que ces incidences variables, en dépit de l'utilisation du même vaccin Pandemrix®, pourraient être liées à des diffé-



Johannes Mathis

## Principales études concernant la vaccination anti-H1N1

Dans trois grands centres du sommeil (Montréal au Canada, Stanford aux Etats-Unis et Montpellier en France), au cours de l'année ayant précédé l'introduction de la vaccination anti-H1N1, c.-à-d. entre septembre 2008 et août 2009, seuls neuf nouveaux cas de narcolepsie

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

rences au niveau des lots de vaccin. De plus, la politique vaccinale dans ces pays d'Europe du Nord est très similaire pour les différentes catégories d'âge, ce qui ne constitue dès lors pas une explication plausible à ces différences d'incidence. Théoriquement, des différences ethniques pourraient également être en cause. Parmi les enfants et adolescents touchés en Finlande, tous présentaient la constellation HLA typique, à savoir HLA DQB1\*0602. Ce facteur HLA se retrouve chez 25–28% des populations d'Europe du Nord (Finlande, Suède, Grande-Bretagne, Allemagne), mais uniquement chez 4–13% des populations d'Europe du Sud (Grèce, Italie, Slovénie). Récemment, un allèle HLA (HLA DQB1\*0603) qui semble protéger contre la narcolepsie a également été décrit [12]. La fréquence de cet allèle est également plus élevée en Europe du Nord (7–8%) qu'en Europe du Sud (1–4%), mais ceci n'explique pas les différences observées entre les pays d'Europe du Nord [2]. La relation temporelle entre la vaccination et la maladie grippale H1N1 était elle aussi comparable dans les différents pays nordiques.

Une nouvelle étude chinoise a révélé une augmentation de l'incidence de la narcolepsie de 6,7 fois au printemps, avec un maximum en avril, par rapport à l'automne, avec un minimum en novembre. Par ailleurs, la comparaison des années a montré une augmentation de trois fois pour la période consécutive à la pandémie grippale H1N1. Toutefois, les auteurs ont estimé que l'influence de la vaccination contre la grippe H1N1 était négligeable, vu que seuls 5,6% des patients narcoleptiques avaient été vaccinés [8]. De plus, 69% des cas étaient positifs pour une infection streptococcique récente; cette infection avait déjà été discutée auparavant comme facteur déclenchant potentiel.

Il est incertain si la répartition similaire du moment de naissance des patients narcoleptiques avec un maximum en mars et un minimum en septembre joue un rôle [13]. Les deux observations soutiennent l'implication d'un facteur environnemental, jusqu'à présent inconnu, dans la pathogenèse de la narcolepsie-cataplexie.

En avril 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a précisé que le lien causal entre la vaccination Pandemrix® et la survenue de la narcolepsie n'était pas sûr, mais qu'une surveillance précise de la situation serait mise en place. Ainsi, se pose la question de savoir si des facteurs jusqu'à présent non identifiables pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence de la narcolepsie en Finlande et en Suède, vu que ce phénomène n'est pas observé dans d'autres pays. Dans la mesure où la grippe H1N1 elle-même, et non pas uniquement la vaccination antigrippale, pourrait également provoquer une narcolepsie, l'EMA considère toujours que le bénéfice de la vaccination reste supérieur aux préjudices potentiels. Les autorités européennes et internationales examinent continuellement la fréquence des diagnostics de narcolepsie et communiquent ces informations sur différents sites Internet [7, 9].

Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (CEPCM) a initié pour le compte de l'EMA une étude à l'échelle européenne afin d'évaluer cette relation potentielle entre la vaccination anti-H1N1 et la narcolepsie. L'étude est dirigée par le réseau européen de re-

cherche *Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication* (VAESCO) et elle est coordonnée par le réseau *Brighton Collaboration* ([www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org)), dont le siège est à Bâle. L'étude comporte à la fois une évaluation rétrospective de l'incidence de la narcolepsie et une évaluation cas-témoin, avec une comparaison de la période précédant la pandémie de grippe porcine (2000–mars 2009) avec la période de pandémie (avril–septembre 2009) et la période de vaccination (octobre 2009–juin 2010).

## Situation en Suisse

Il n'existe pas de données statistiques pour la Suisse, mais la fréquence de 0,3 à 1,5 pour 100 000 personnes par an pourrait être bien trop faible dépendant de la catégorie d'âge. A l'échelle de toute la Suisse, une incidence moyenne de 0,5/100 000 de cas spontanés de narcolepsie-cataplexie (pour toutes les catégories d'âge) reviendrait à env. 40 nouveaux diagnostics par an.

Durant la campagne vaccinale, il est estimé qu'un million de doses de Pandemrix® ont été livrées. Durant et après la campagne vaccinale de 2009, cinq cas de narcolepsie-cataplexie suite à une vaccination anti-H1N1 ont été signalés à Swissmedic comme évènement indésirable. Parmi ces cas, un concernait un enfant de moins de 10 ans, deux concernaient des adolescents de moins de 20 ans et deux concernaient des jeunes adultes âgés de 20 à 25 ans. Un cas a également été signalé chez un adolescent âgé de 10 à 20 ans qui s'était fait vacciner avec Focetria®. Ainsi, l'incidence de la narcolepsie n'est pas plus élevée par rapport aux années précédentes.

Au centre de médecine du sommeil de Berne, deux «nouveaux» cas de narcolepsie ont été diagnostiqués entre septembre 2009 et septembre 2010. Dans ce contexte, «nouveaux» signifie que la cataplexie en tant que symptôme pathognomonique s'est uniquement manifestée au plus tôt un an avant la pose du diagnostic. Les deux patients étaient à peine âgés de plus de 20 ans et ils s'étaient fait vacciner contre la grippe H1N1 quelques mois avant le début de la maladie. Pour les années 2007 et 2008, nous n'avons pas trouvé rétrospectivement de «nouveaux» diagnostics de narcolepsie, vu que tous les patients présentaient déjà les symptômes depuis plus d'un an. Néanmoins, ces chiffres sont beaucoup trop faibles pour que les expériences puissent être extrapolées. La courte période de latence jusqu'à la pose du diagnostic a également amené d'autres experts à suspecter que le tableau clinique de la narcolepsie après H1N1 se présentait de manière différente [1], par ex. sous forme de progression plus rapide ou de survenue précoce des cataplexies, ce qui permet une pose plus rapide du diagnostic que lorsqu'il y a uniquement une somnolence durant des mois voire des années, autrement dit une narcolepsie monosymptomatique.

## Discussion et recommandations

La relation causale entre la grippe porcine ou le vaccin antigrippal H1N1 et les cas accrus de narcolepsie est

probable, mais elle n'a pas pu être avérée jusqu'à présent. En Suède et en Finlande, la relation causale a été considérée probable au point que la vaccination chez les personnes de moins de 20 ans n'est plus recommandée. Dans d'autres centres, une «augmentation» des diagnostics de narcolepsie a été constatée, indépendamment de la vaccination anti-H1N1 ou de la grippe porcine, ce qui met en doute le lien causal [3].

Les résultats des recherches de ces dernières années ont renforcé les anciennes hypothèses selon lesquelles la dégénérescence des cellules sécrétant l'hypocrétine dans l'hypothalamus latéral pourrait résulter d'un processus auto-immun, en cas de prédisposition génétique spécifique à laquelle vient s'ajouter un facteur déclenchant externe [14–17].

La narcolepsie débute le plus souvent entre l'âge de 10 et 20 ans, ce qui pourrait s'expliquer par une régulation immunitaire différente chez l'enfant par rapport à l'adulte. Un deuxième pic de fréquence s'observe à l'âge de 35 ans [18]. Bien qu'une prédisposition génétique soit soupçonnée en raison de l'association avec le marqueur HLA DQB1\*0602 [19], il est supposé qu'un facteur exogène est en plus nécessaire. Cette supposition repose entre autres sur le fait qu'à l'échelle mondiale, seuls deux paires de jumeaux avec narcolepsie concordante ont été décrits [20, 21] et que les cas familiaux sont relativement rares. Parmi les facteurs externes qui ont été discutés, l'infection à streptocoques est jusqu'à présent le facteur le plus étayé [22]. Ce n'est que récemment qu'une étude très minutieuse a montré que les traumatismes crâniens et les situations de stress n'étaient pas retrouvés plus fréquemment chez les patients narcoleptiques que dans le groupe contrôle [23].

L'OMS [24] et l'EMA [9] ont conclu que le bénéfice de la vaccination anti-H1N1 restait encore supérieur à ses inconvénients, même chez les moins de 20 ans, d'autant plus que la grippe H1N1 elle-même pourrait également être à l'origine de la narcolepsie, comme le laisse penser l'étude chinoise [8]. En revanche, il est moins utile de mentionner dans l'information produit que «lorsque l'utilisation de Pandemrix® est envisagée chez des enfants et des adolescents, il convient de procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque» [25].

Swissmedic prévoit d'adopter les recommandations de l'EMA [10]. Déjà depuis l'automne 2010, le vaccin monovalent (Pandemrix®), qui a été initié durant la campagne vaccinale de 2009, est remplacé par les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière. Contrairement à l'année 2009, aucun vaccin monovalent contre la grippe H1N1, par ex. Pandemrix®, n'est aujourd'hui recommandé en Suisse, sauf lorsque les vaccins trivalents ne sont pas disponibles. Quant à l'information professionnelle de Pandemrix®, Swissmedic a déjà demandé en avril 2011 une adaptation provisoire, qui mentionne qu'un nombre accru de cas de narcolepsie a été rapporté chez les jeunes de moins de 20 ans qui se sont faits vacciner.

Toutes les personnes non-porteuses de l'allèle HLA-DQB1\*0602 ont certainement une probabilité accrue de ne pas développer de narcolepsie. Toutefois, la réalisation systématique d'un dépistage de cet allèle chez tous les patients augmenterait massivement les coûts de la vaccination. Cette mesure serait néanmoins justifiable dans les familles dont des membres sont narcoleptiques. Par ailleurs, il n'est pas définitivement élucidé si tous les vaccins anti-H1N1 pourraient avoir cet effet indésirable. Des indices suggèrent que le risque de narcolepsie pourrait avant tout concerner les vaccins qui, en plus du vaccin à proprement parler, contiennent comme adjuvant pour stimuler le système immunitaire des protéines de streptocoques [3, 26]. Ceci est intéressant dans la mesure où les infections streptococciques avaient déjà été discutées auparavant comme facteur déclenchant potentiel. En effet, il a été montré que les patients narcoleptiques étaient souvent positifs pour des anticorps antistreptococciques [22]. S'il devait s'avérer que les vaccins sans ajout de streptocoques sont moins susceptibles de déclencher une narcolepsie, les personnes porteuses de l'allèle HLA-DQB1\*0602 pourraient éventuellement se faire vacciner avec ces vaccins en courant un risque moindre.

Malheureusement, il existe encore trop de zones d'ombre pour émettre des recommandations à validité générale concernant Pandemrix®. Il ne reste rien d'autre à faire que de discuter individuellement de la situation avec le médecin traitant et de suivre régulièrement sur Internet les dernières informations du groupe VAESCO, de l'EMA et de Swissmedic<sup>1</sup> [7, 9, 10]. Toutefois, tant que rien n'indique que les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière conduisent à des effets indésirables analogues, le problème devrait être désamorcé temporairement en pratiquant des vaccinations avec ce groupe de substances.

Toute cette situation rappelle la pandémie grippale au cours des années 1918–1919, lors de laquelle von Economo avait décrit comme principal symptôme le parkinsonisme, mais également une somnolence marquée désignée par le terme «encéphalite léthargique» [27]. Toutefois, l'éventualité qu'à l'époque également un virus H1N1 était en cause n'est que pure spéculation.

---

#### Correspondance:

Prof. Johannes Mathis  
Zentrum für Schlafmedizin  
Neurologische Klinik  
Universität Bern  
CH-3010 Bern  
[johannes.mathis\[at\]insel.ch](mailto:johannes.mathis[at]insel.ch)

---

#### Références

Vous trouverez la liste des références en ligne sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch) en annexe à l'article.

---

1 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/02/WC500102213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/02/WC500102213.pdf)  
<http://swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01528/index.html?lang=de>

# Narkolepsie, eine Folge der H1N1-Grippeimpfung? / La narcolepsie, une conséquence de la vaccination contre la grippe H1N1?

## Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Läkemedelsvert Medical Product Agency. A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix - A first and preliminary report, by the Medical Products Agency.  
<http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/PandemrixRegReport110328.pdf> . 2011.
2. THL National Institute for Health and Welfare. National Narcolepsy Task Force Interim report.  
<http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/dce182fb-651e-48a1-b018-3f774d6d1875> . 2011.
3. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010; 33(11):1428-1430.
4. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002; 25(2):197-202.
5. Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van BG. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30(1):13-26.
6. Sturkeboom M, on behalf of the VAESCO consortium. Infections, Vaccinations and Narcolepsy. 2011. 16-2-2011. Oral Communication, ECDC Advisory Forum 16.2.2011
7. VAESCO. VAESCO provided interim results on the possible association between Pandemrix and narcolepsy to ECDC and EMEA. <http://vaesco.net/vaesco/news.html> . 2011.
8. Han F, Lin L, Warby SC et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Ann Neurol* 2011; 70(3):410-417.
9. EMEA. European Medicine Agency reviews further data on narcolepsy and possible association with Pandemrix.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/02/WC500102213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/02/WC500102213.pdf) . 2011.
10. Swissmedics. Aktualisierte Information zum pandemischen (H1N1) 2009 Grippeimpfstoff (Pandemrix®) und Narkolepsie.  
<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01528/index.html?lang=de> . 2011.
11. THL. National Institute for Health and Welfare recommends discontinuation of Pandemrix vaccinations. [http://www.thl.fi/en\\_US/web/en/pressrelease?id=22930](http://www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=22930) . 2011.
12. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010; 42(9):786-789.
13. Dauvilliers Y, Carlander B, Molinari N et al. Month of birth as a risk factor for narcolepsy. *Sleep* 2003; 26(6):663-665.

14. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet* 2011; 43(1):66-71.
15. Aude Deloumeau, Sophie Bayard, Quentin Coquerel et al. **Increased immune complexes of hypocretin autoantibodies in narcolepsy.** *PLoS ONE* 2011; 5(10):1-7.
16. Vesna Cvetkovic-Lopes, Laurence Bayer, Stéphane Dorsaz et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *The Journal of Clinical Investigation* 2010; 120(3):713-719.
17. Fontana A, Gast H, Reith W, Recher M, Birchler T, Bassetti CL. Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? *Brain* 2010; 133(Pt 5):1300-1311.
18. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001; 57(11):2029-2033.
19. Mignot E, Thorsby E. Narcolepsy and the HLA system. *N Engl J Med* 2001; 344(9):692.
20. Douglass AB, Harris L, Pazderka F. Monozygotic twins concordant for the narcoleptic syndrome. *Neurology* 1989; 39(1):140-141.
21. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50(2 Suppl 1):S16-S22.
22. Aran A, Lin L, Nevsimalova S et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32(8):979-983.
23. Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res* 2010; 19(1 Pt 1):80-86.
24. WHO. Statement on narcolepsy and vaccination. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1\\_safety\\_assessing/narcolepsy\\_statement/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/narcolepsy_statement/en/index.html) . 2011.
25. Watts G. New findings on H1N1 vaccine prompt revised prescribing advice. *British Medical Journal* 2011; 342:d2524 doi.
26. Mignot E, Dauvilliers Y, Montplaisir J. Comment on the Letter to the Editor by Dr.Marcus on the association between narcolepsy and H1N1 exposure. *Sleep* 2011; 34(6):689-690.
27. Montastruc JL, Durrieu G, Rascol O. Pandemrix degrees , (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. *Vaccine* 2011; 29(11):2010.