

Narcolepsie et vaccin contre la grippe H1N1

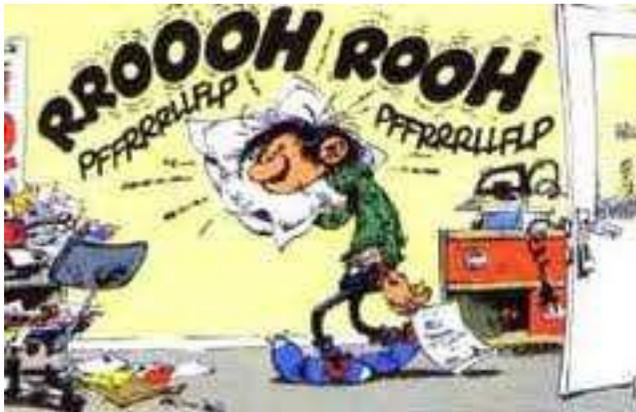
Christelle Monaca Charley

Neurophysiologie Clinique

Lille

Les narcolepsies

- Avec ou sans cataplexies
- Pathologie neurologique
- Hypersomnie primaire



C. Z.

- Clément, 13 ans, scolarisé en 5ème (sans difficulté scolaire jusqu'en février 2010)
 - Hospitalisé le 1^{er} juin 2010 pour le bilan d'une somnolence diurne excessive apparue quelques mois auparavant
 - Pas d'antécédents
 - Ne prend aucun traitement
 - P= 70kgs, T: 1m70 (prise de 6 kgs depuis quelques mois)
-

- Interrogatoire
 - Janvier: fatigue inhabituelle
 - Puis apparition d'endormissement en cours, le soir en rentrant
 - 2 chutes : en jouant au ping pong et au bord de la piscine
 - Quelques autres « malaises » lors de fou rire
 - Très irritable selon son papa depuis quelques mois
 - Quelques difficultés scolaires
-

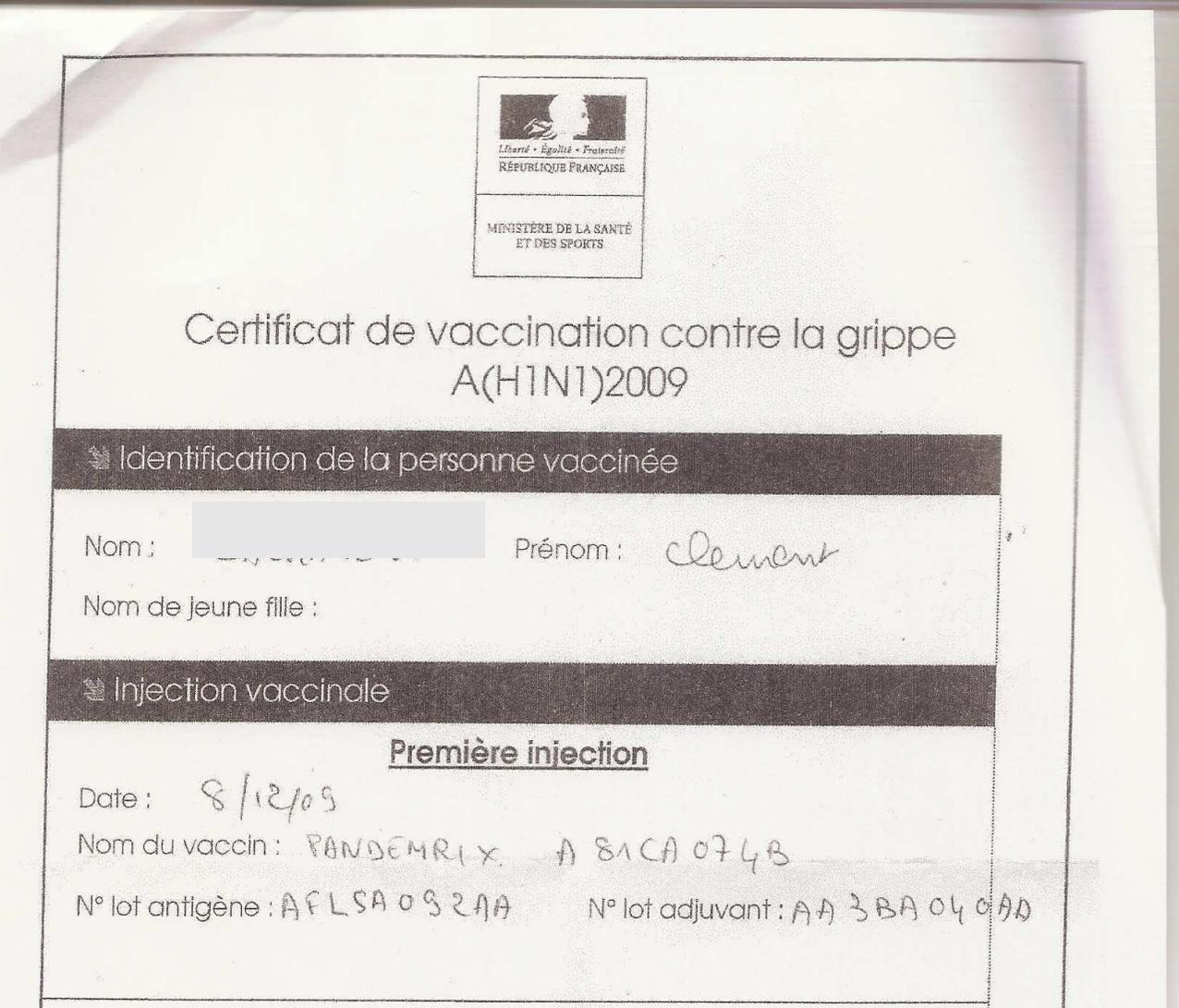
Bilan sommeil

- Pas de syndrome d'apnées du sommeil
- Tests itératifs de latence d'endormissement:
 - Latence moyenne: 3 minutes
 - 4 endormissements en sommeil paradoxal

Bilan complémentaire

- IRM encéphalique: normale
- PL: hypocrétine effondrée
- Typage HLA : DR2 DQB1 0602
- Bilan endocrinien pour le surpoids

Recherche de facteurs déclenchant




Liberté • Égalité • Fraternité
REPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DES SPORTS

Certificat de vaccination contre la grippe
A(H1N1)2009

Identification de la personne vaccinée

Nom : [REDACTED] Prénom : *Clement*

Nom de jeune fille :

Injection vaccinale

Première injection

Date : *8/12/09*

Nom du vaccin : *PANDEMRIX A 81CA 074B*

N° lot antigène : *AFLSA 092AA* N° lot adjuvant : *AA 3BA 040AD*

- Diagnostic: Narcolepsie avec cataplexies, sévère
- Prise en charge:
 - perfusion d'IG
 - Traitement éveillant
 - Traitement par antidépresseurs puis oxybate de sodium

Y a t'il un lien entre la survenue de la narcolepsie et la vaccination??

Quelques mots de physiopathologie...

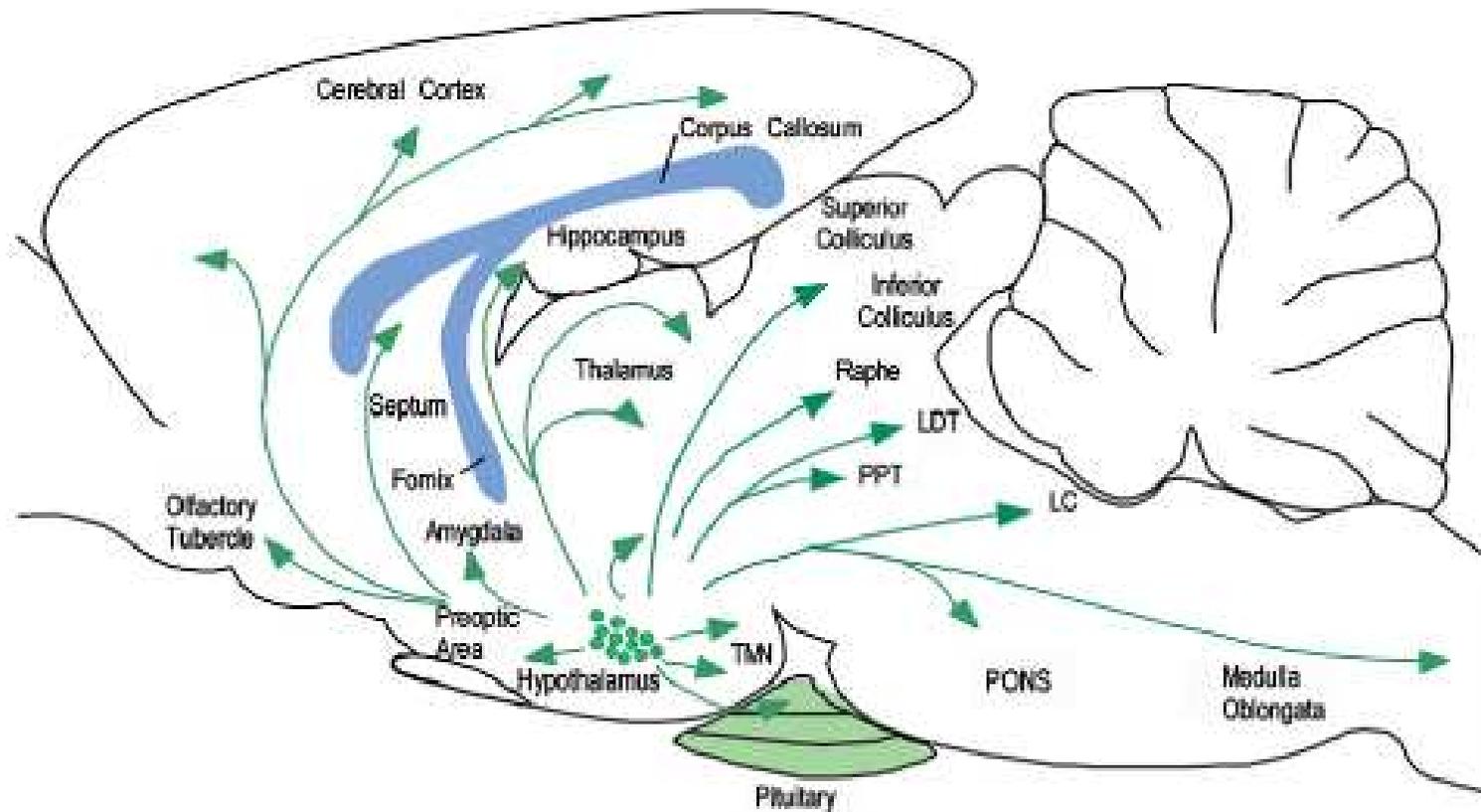


Fig. 2. Schematic drawing of sagittal section of rat brain, summarizing the organization of the orexin neuronal system. Orexin neurons are found only in the lateral hypothalamic area and project to the entire central nervous system. Abbreviations: 3V, third ventricle; TMN, tuberomammillary nucleus; LC, locus coeruleus; LDT, laterodorsal tegmentum; PPT, pedunculopontine tegmentum nucleus.

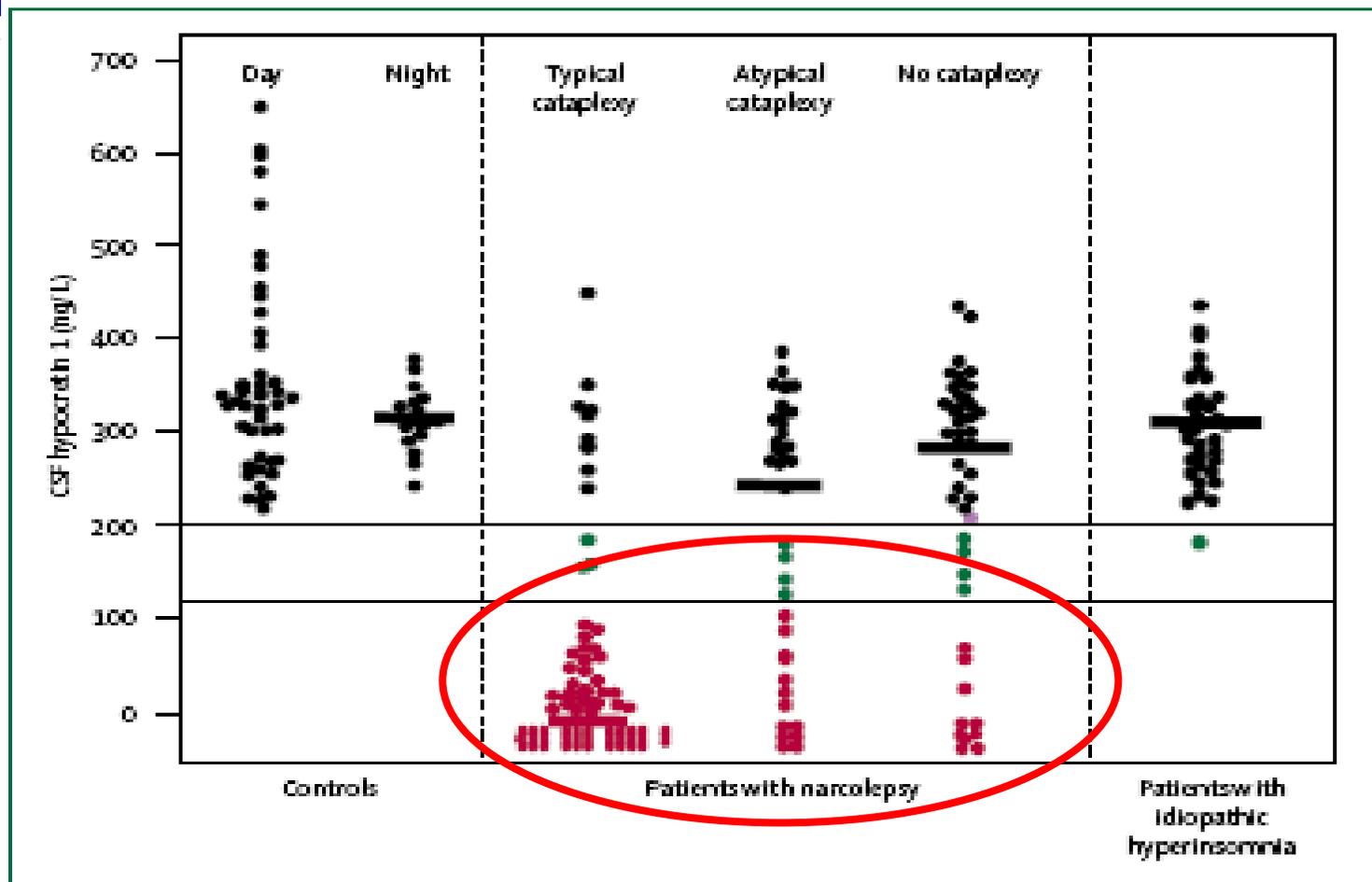


Figure 3: CSF hypocretin 1 concentrations in people with narcolepsy with and without cataplexy, in those with idiopathic hypersomnia, and in controls. Each point represents the crude concentration of CSF hypocretin 1 in an individual. Cutoffs for normal (>200 ng/L) and low (<110 ng/L) hypocretin 1 concentrations are represented by broken lines. Median values are represented as a horizontal bar in each group. Adapted from reference 13.

Facteur déclenchant?

- Stress?
- Infection?
- ASLO+
- Ac anti tribb2 +
- Hypothèse auto immune



- Août 2010: alertes dans 3 pays
 - France
 - Finlande
 - Suède

LETTER TO THE EDITOR

Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy

Yves Dauvilliers, MD, PhD¹; Jacques Montplaisir, MD, PhD^{2,3}; Valérie Cochen, MD, PhD¹; Alex Desautels, MD^{2,4}; Mali Einen, BA⁵; Ling Lin, MD, PhD⁵; Minae Kawashima, PhD⁵; Sophie Bayard, PhD¹; Christelle Monaca, MD, PhD⁶; Michel Tiberge, MD⁷; Daniel Filipini, MD²; Asit Tripathy, MD⁸; Bich Hong Nguyen, MD^{1,9}; Suresh Kotagal, MD¹⁰; Emmanuel Mignot, MD, PhD⁵

¹National Reference Network for Orphan Diseases (Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia) Department of Neurology Gui-de-Chauliac Hospital

Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy

Yves Dauvilliers, MD, PhD¹; Jacques Montplaisir, MD, PhD^{2,3}; Valérie Cochen, MD, PhD¹; Alex Desautels, MD^{2,4}; Mali Einen, BA⁵; Ling Lin, MD, PhD⁵; Minae Kawashima, PhD⁵; Sophie Bayard, PhD¹; Christelle Monaca, MD, PhD⁶; Michel Tiberge, MD⁷; Daniel Filipini, MD²; Asit Tripathy, MD⁸; Bich Hong Nguyen, MD^{1,9}; Suresh Kotagal, MD¹⁰; Emmanuel Mignot, MD, PhD⁵

¹National Reference Network for Orphan Diseases (Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia) Department of Neurology Gui-de-Chauliac Hospital

Table 1—Characteristics of post H1N1 narcolepsy patients

Case#	Referral/Country	Age at diagnosis (years)	Time between H1N1 exposure to cataplexy onset	H1N1 exposure (vaccine manufacturer)	Date of Vaccine	Date of EDS	Date of Cataplexy
1	Stanford/Switzerland	10	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	1/5/10	1/5/10
2	Mayo Clinic/US	3	6 weeks	H1N1/no adjuvant (MedImmune-mist and Panenza)	11/09 (mist); 1/10 (injectable)	2/26/10	3/3/10
3	Stanford/US	9	2 weeks	H1N1/no adjuvant (injectable)	12/09	1/10	1/10
4	Stanford/UK	3.5	15 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	1/10	4/10	4/10
5	Montpellier/France	38	2 days	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	12/09	12/09
6	Montpellier/France	19	16 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	3/10	5/10
7	Montpellier/France	14	5 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	1/10	2/10	3/10
8	Montpellier/France	14	20 weeks	H1N1/no adjuvant (Panza)	11/09	3/10	4/10
9	Montpellier/France	13	8 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	12/10	3/10
10	Montpellier/France	49	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	1/10	2/10	2/10
11	Montreal/Canada	17	3 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	12/09	1/10	1/10
12	Montreal/Canada	41	13 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	11/09	1/10	3/10
13	Montreal/Canada	11	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	12/09	12/09	12/09
14	Montreal/Canada	51	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	12/09	1/10	1/10
15	Stanford/Hong Kong	45	8 weeks	H1N1 infection likely (positive daughter)	No vaccination	10/09	1/10
16	Stanford/US	5	6 weeks	H1N1 infection documented	No vaccination	10/09	10/09
Mean		21.5	7.4 weeks				
SE		4.3	1.4 weeks				



Pharmacovigilance en France

A ce jour....

- 51 cas de narcolepsie (dont 38 avec cataplexies)
- Age:
 - 29 entre 8 et 15 ans
 - 22 de 15 ans ou plus

Epidémiologie

- Narcolepsie avec cataplexies
incidence estimée :
 - 0,5/100 000 enfants/ado
 - 1,5/100 000 adultes

2 pics

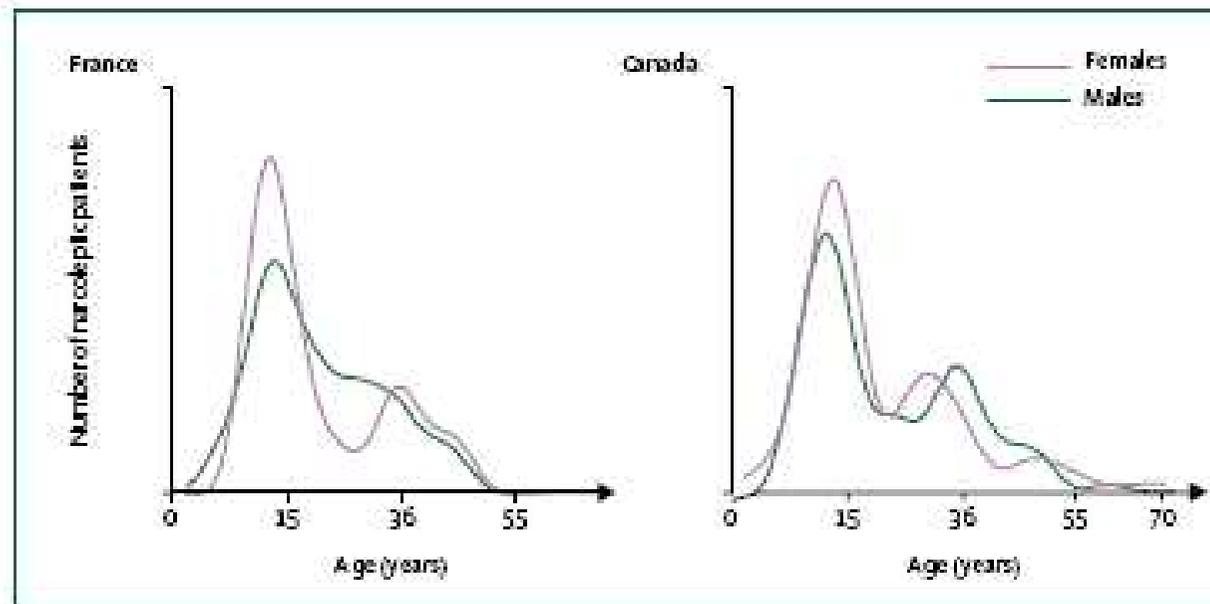


Figure 1: Density curves of age at onset distribution for male and female in narcoleptic populations from Montpellier, France, and Montreal, Canada

Pharmacovigilance en France

- 51 cas de narcolepsie (dont 38 avec cataplexies), début des symptômes entre 2 jours et 15 mois post-vaccination
- Age:
 - 29 entre 8 et 15 ans
 - 22 de 22 ans ou plus
 - Soit 47 cas pour 4,1 millions de personnes vaccinées avec pandemrix
 - Soit 3 cas pour 1,6 millions de personnes avec panenza

En Finlande....

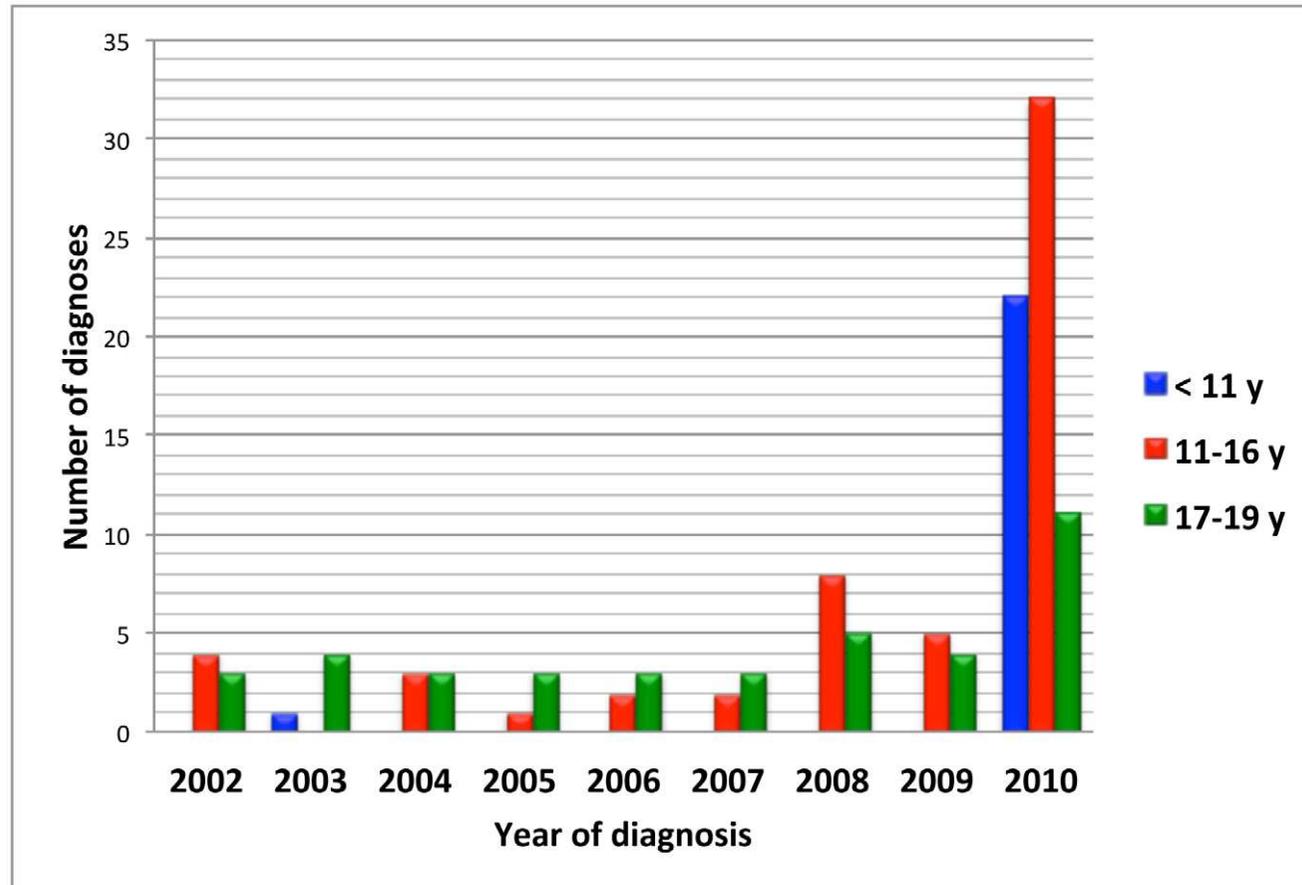


Figure 1. Number of new diagnoses of narcolepsy among children and adolescents aged under 20 years of age by year of diagnosis.
doi:10.1371/journal.pone.0033723.g001

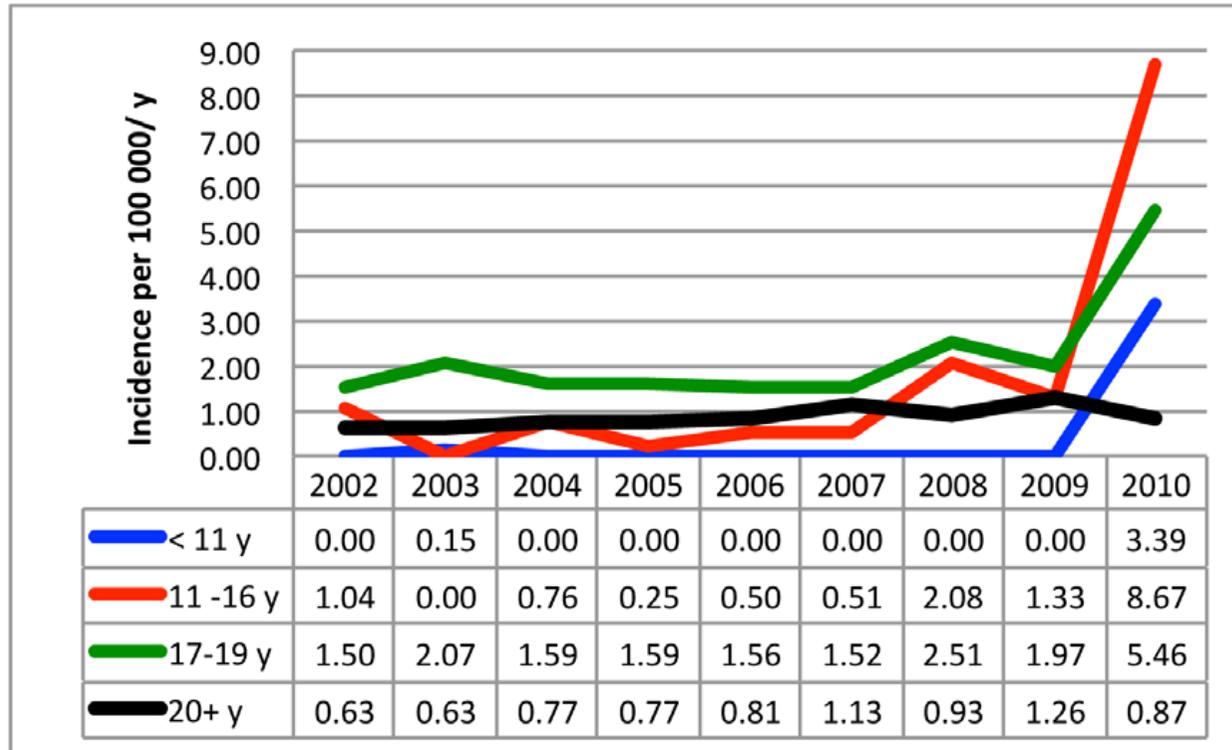
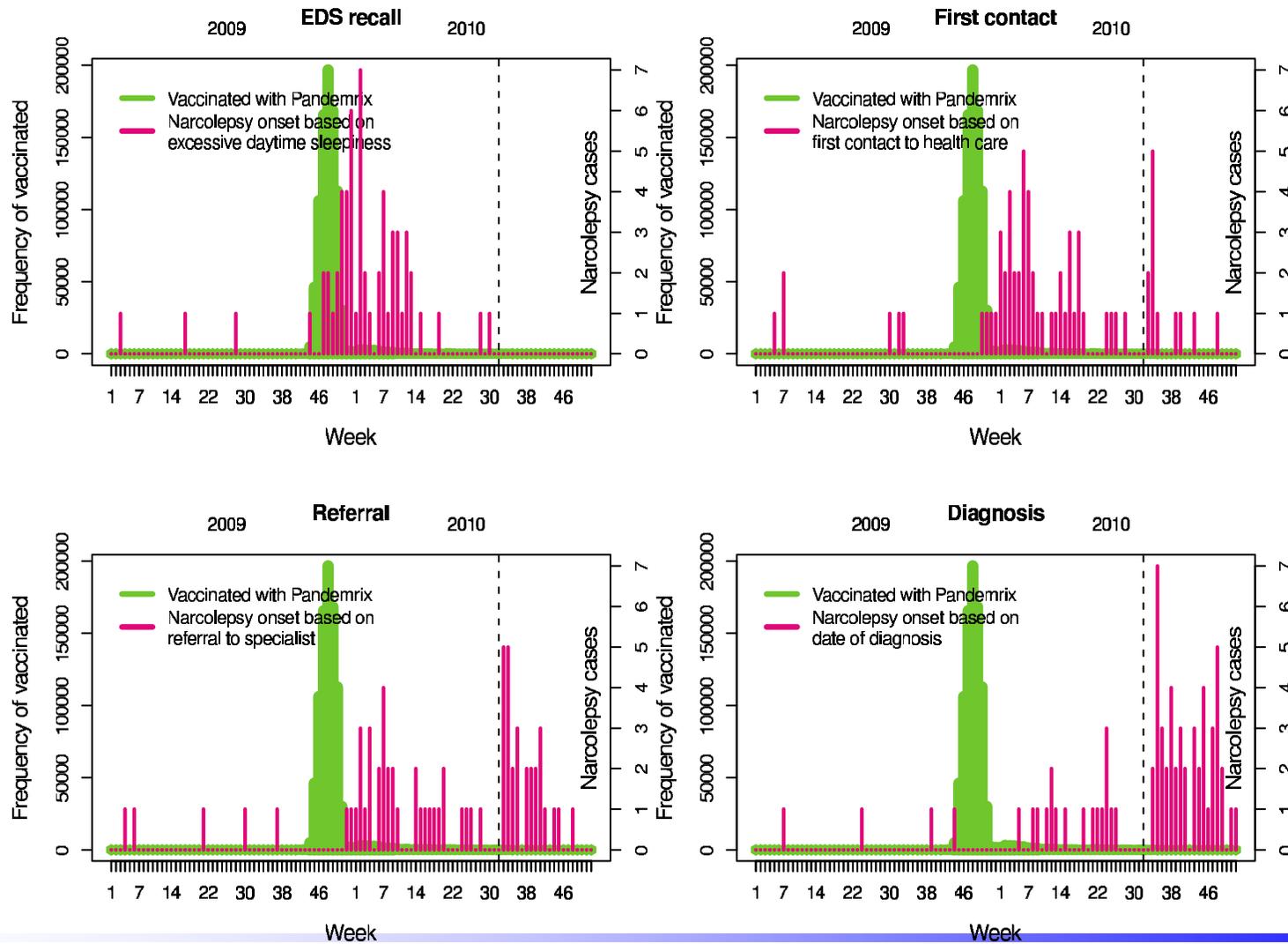


Figure 3. Annual incidence of narcolepsy by age group and year of diagnosis.
doi:10.1371/journal.pone.0033723.g003



- Au vu de ces alertes:
 - Etude européenne cas-témoin VAESCO
 - Participation des pays suivants:
 - Danemark, Finlande, France, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède.
 - La France y associe une étude complémentaire Narco-Flu
-

Vaccins pandémiques grippe A (H1N1) et narcolepsie : Résultats de l'étude européenne et de l'étude cas-témoins française

En août 2010, plusieurs cas de narcolepsie ont été signalés en Finlande et en Suède, chez des personnes ayant été vaccinées contre la grippe A (H1N1) avec Pandemrix[®], seul vaccin utilisé dans ces pays durant la campagne de vaccination pandémique 2009-2010. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a immédiatement engagé une réévaluation du bénéfice/risque du vaccin Pandemrix[®]. Elle a conclu, en juillet 2011, que le bénéfice du vaccin restait supérieur au risque. En parallèle, des investigations épidémiologiques ont été menées. Les premiers résultats de l'étude européenne multicentrique « VAESCO¹ » financée par le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC) sont en faveur d'une association entre vaccination et narcolepsie chez les enfants et les adolescents dans les deux pays lanceurs d'alerte (Finlande et Suède). Dans les autres pays participant à l'étude VAESCO, aucune association n'a été retrouvée quelle que soit la tranche d'âge, à l'exception d'une augmentation du risque de narcolepsie chez l'adulte, à partir de l'analyse des données françaises de cette étude européenne. Par ailleurs, dans l'étude cas-témoins menée spécifiquement en France (étude NarcoFlu-VF), une association significative est apparue, aussi bien chez les adultes que chez les enfants et les adolescents.

VAESCO

- Augmentation du risque de narcolepsie chez les sujets vaccinés/non vaccinés en Finlande et Suède
- Uniquement pour la tranche d'âge 5-19 ans

Narco-Flu

- Etude cas-témoin
- 85 narcolepsies adressées dans un centre entre le 01/04/2009 et le 30/04/2011;
- 202 témoins
- Association narcolepsie – vaccination
OR = 4,6 [2,3-8,9] population entière
OR = 5,1 [2,1-12,3] <19 ans
OR = 3,9 [1,4-11] 19 ans et plus

Existence d'une association narcolepsie-vaccin pandemrix

2de question: existe t'il une relation de
causalité?

D'autres causes génétiques ou
environnementales ne pouvant être
exclues

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après mélange, 1 dose (0,5 ml) contient :

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant l'antigène* analogue à :

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes**

* cultivé sur oeufs

** hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et à la décision de l'Union Européenne en cas de pandémie.

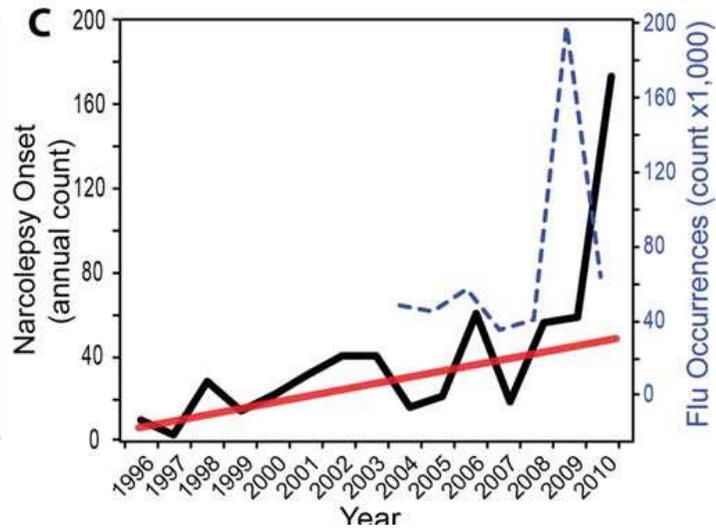
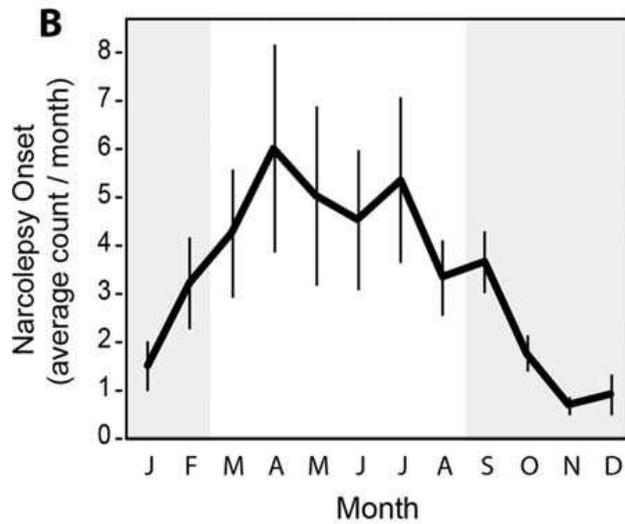
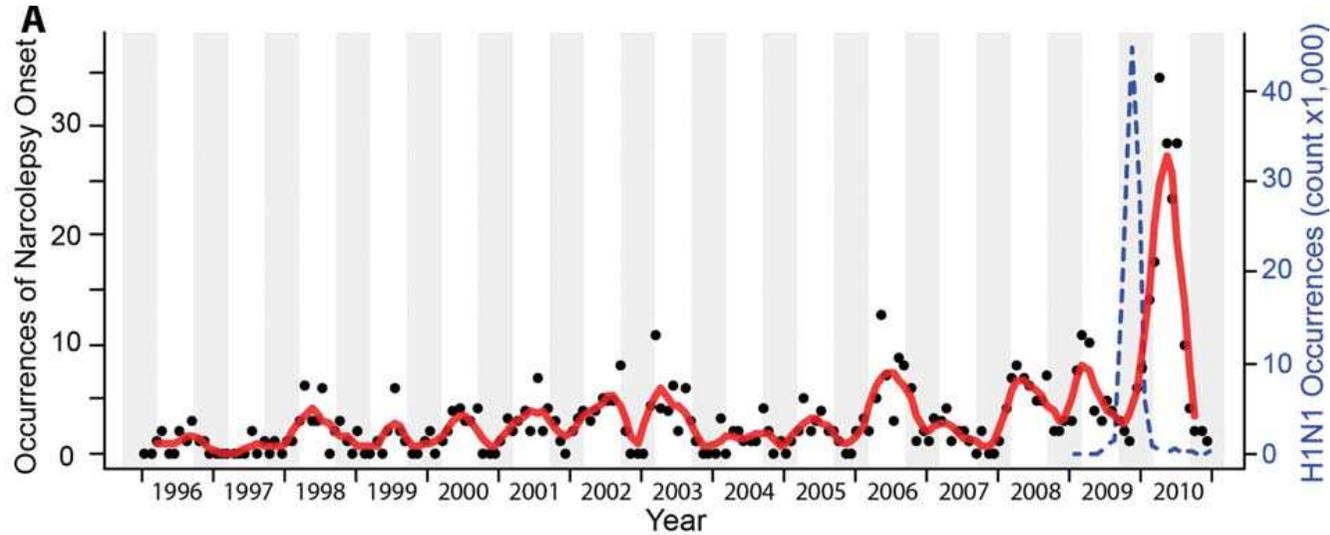
L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

La suspension et l'émulsion une fois mélangés forment un vaccin multidose en flacon. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipients : le vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

En Chine: pas de vaccination mais...



CONCLUSION

- L'histoire est à suivre.....