

Y'A-T-IL UN LIEN ENTRE LA NARCOLEPSIE ET LE VACCIN ANTI-GRIPPE A/H₁N₁ ?

A. MEGUERBA – L. NAMANE -Y. BOUGUERMOUH

EHS de Psychiatrie Frantz Fanon de Blida

Faculté de médecine de Blida

.....

Résumé : une actualisation des données de la Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins (vaccins non commercialisés depuis la fin de la pandémie) au mois de juin 2012 a confirmé l'apparition de plus de 450 cas de narcolepsie post-vaccinale A(H₁N₁) pour toute l'Europe, ces cas étant essentiellement rapportés par la Finlande et la Suède où plus d'une centaine de cas ont été rapportés dans chacun de ces deux pays.

Par ailleurs, les données françaises sont en faveur d'une association entre vaccination contre la grippe A(H₁N₁) et narcolepsie chez l'adulte.

Sur la base des données existantes, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé rappelle qu'aucun mécanisme de cause à effet entre la vaccination contre la grippe A (H₁N₁) et la survenue de la narcolepsie n'a été identifiée ; d'autres causes, comme les facteurs de risque génétiques et environnementaux, ne peuvent être écartées.

Introduction et définition:

La narcolepsie ou maladie de Gelineau est un trouble pathologique caractérisé par des accès répétés de besoin subit de sommeil à un moment inadapté de la journée, comme le travail, l'école ou la Rue. La narcolepsie correspond à une entrée directe dans le sommeil paradoxal (SP) : le patient fait généralement l'expérience d'un SP moins de 15 minutes après l'endormissement, alors que la majorité des individus n'atteignent le SP qu'après 90 minutes.

La narcolepsie est une affection chronique et rare touchant aussi bien les hommes que les femmes quelle que soit l'origine géographique et apparaissant à un âge variable avec deux pics à l'adolescence et la quarantaine.

La narcolepsie est un trouble d'origine neurobiologique. Une partie des narcolepsies semble être liée à des anomalies génétiques affectant les facteurs biologiques spécifiques cérébraux.

D'autres causes environnementales et/ou immunitaires (narcolepsie post-vaccinale) sont possibles.

La conduite automobile est incompatible avec la narcolepsie, car le risque d'accident est réel.

La somnolence diurne et les accès de cataplexie peuvent être très handicapants et retentir sur tous les aspects de la vie en fonction du degré de gravité.

Les malades sont parfois amenés à un isolement social de plus en plus important. Il n'est pas rare que la narcolepsie entraîne alors une dépression.

Historique et étymologie :

Le médecin neurologue français, Jean. Baptiste Edouard Gelineau (23 décembre 1828-2 mars 1906) fut le premier à décrire la narcolepsie en 1880 dans la gazette des hôpitaux dans un article de 03 pages, introduisant ainsi le terme de narcolepsie de « narké, narcosis » signifiant engourdissement, somnolence et de « lepsis, lepticos » signifiant saisir, prendre subitement. En effet ! Jean. Baptiste Edouard Gelineau observait, hors de son temps de travail, les curieux accès d'endormissement de son voisin. L'année suivante, soit en 1881, le Docteur Gelineau publia un ouvrage dans lequel il fit pour la première fois une description complète de 79 pages de la narcolepsie.

Clinique :

La narcolepsie associe une tétrade symptomatique regroupant la somnolence diurne, la cataplexie, les hallucinations et les paralysies du sommeil.

1/ somnolence diurne :

la caractéristique principale de la narcolepsie diurne due à des accès irrésistibles de sommeil survenant plusieurs fois par jour et ayant une durée variable de quelques secondes à plus d'une heure, la journée des personnes atteintes étant ainsi ponctuée d'alternances d'états de veille et d'accès de sommeil. La somnolence survient parfois dans des situations délicates (file d'attente dans un magasin, voyage en train,...), voire dangereuses (traversée d'une rue, bain d'un bébé,...).

Ces fluctuations continues et importantes de la vigilance s'accompagnent de difficultés d'attention et parfois de troubles momentanés de la mémoire. Elles peuvent entraîner des automatismes : paroles inadaptées à la conversation, rangements d'objets dans des endroits insolites, pertes continues de clés ou de sacs à main, conduite automobile vers une direction imprévue.

Généralement, l'accès de sommeil est réparateur pendant une heure ou deux ; puis survient un nouvel accès de sommeil.

Dans certains cas sévères, les accès de sommeil ne sont pas réparateurs et le patient atteint de narcolepsie est alors enfermé dans une alternance handicapante faite de phases de sommeil variables de quelques minutes à une heure environ suivies de phases de veille variables de quelques minutes à une ou deux heures, la durée cumulée du sommeil nocturne et des hypersomnies pouvant alors parfois atteindre une quinzaine d'heures par jour sans dépasser une dizaine à une douzaine d'heures dans la majorité des cas.

Au cours de l'année, le patient atteint de narcolepsie peut voir apparaître des moments de répit avec une diminution de l'intensité du symptôme ou de sa fréquence, moments de répit dont la durée en jours est très variable. Très fréquemment, le sommeil nocturne du patient est lui-même fragmenté en éveils fréquents.

2/ Cataplexie :

La cataplexie est une perte brusque du tonus musculaire sans altération de la conscience, survenant à un moment quelconque de la journée à l'occasion d'émotions intenses, agréables ou pénibles, et ce durant quelques secondes à quelques minutes. Elle peut être partielle (fléchissement de la nuque, impossibilité d'articuler la mâchoire et donc de s'exprimer verbalement, effondrement des épaules, fléchissement des genoux) ou, le plus souvent, totale entraînant la chute du malade.

Le malade est parfaitement éveillé et ses perceptions sensorielles sont parfaitement conservées ; mais il reste cependant incapable de réagir à toute stimulation.

Quant aux organes vitaux (le cœur, les poumons, les reins, le système digestif,...) restent en activité. Le sentiment d'impuissance vécu par le malade est parfois la source d'une panique intérieure qui maintient la cataplexie.

Généralement, la cataplexie ne prend fin que lorsque cesse l'émotion qui l'a causée ou qui la maintient.

Les cataplexies ne sont pas aussi fréquentes que les hypersomnies. Certains patients ont une à plusieurs cataplexies par jour, certains une par semaine, par mois, par an ou durant toute leur vie. Et certains n'en ont jamais.

3/ Hallucinations :

Les hallucinations surviennent lors de l'éveil (hallucinations hypnopompiques) ou lors de l'endormissement (hallucinations hypnagogiques) ces hallucinations peuvent être très effrayantes : les malades développent alors une véritable peur de s'endormir.

Elles peuvent être visuelles, auditives ou kinesthésiques (sensation de déplacement du corps).

Les hallucinations des patients atteints de narcolepsie ont une fréquence très variable, leur survenue étant généralement assez espacée à raison d'une par quinzaine ou par mois. Leur durée se chiffre, en général, en secondes.

4/ Paralysie du sommeil :

Elles surviennent lors de l'endormissement ou du réveil du malade : la personne est consciente, mais est dans l'impossibilité de se mouvoir pendant plusieurs secondes à plusieurs minutes. La situation est identique à une cataplexie ; mais, ici, elle commence ou termine un sommeil. Les paralysies du sommeil sont de fréquence très variable (parfois absentes) dans la vie du malade comme les cataplexies. Des paralysies du sommeil peuvent se produire simultanément à des hallucinations hypnagogiques ou Hypnopompiques, produisant ainsi un état d'angoisse profond et extrêmement traumatisant avec des attaques de panique d'autant plus sévères que tout mouvement est impossible.

La durée d'une paralysie du sommeil se chiffre généralement en secondes et dépasse rarement deux ou trois minutes.

Diagnostic positif :

La somnolence diurne et la cataplexie suffisent à elles seules à diagnostiquer la maladie, la présence de la somnolence seule demandant des investigations plus poussées pour asseoir le diagnostic définitif. En effet, le diagnostic est parfois difficile en raison de la présence de la cataplexie chez seulement 75 à 80% des cas.

Les examens complémentaires suivants sont donc nécessaires :

- L'agenda de sommeil donne une vue globale du sommeil diurne et nocturne du patient sur une période de quelques semaines.

- La polysomnographie (elle repose sur une batterie d'examen : électroencéphalogramme, électromyogramme, électro-oculogramme, électrocardiogramme,...) et le test itératif de latence d'endormissement (TILE) réalisé le jour d'après montrent une latence moyenne d'endormissement de seulement 3 à 4 minutes (parfois moins), une latence nettement inférieure à la latence d'endormissement normale qui est de 15 à 20 minutes. Ces tests montrent également des passages immédiats en SP, c'est-à-dire moins de 15 minutes après l'endormissement. Lors de ces deux tests, au moins deux endormissements en SP sont nécessaires pour établir le diagnostic de narcolepsie. Mais certains patients n'ont qu'un seul endormissement en SP, voire aucun. Ce sont alors les autres caractéristiques du sommeil qui vont permettre d'établir de façon formelle ce diagnostic. Par ailleurs chez certains patients, la durée cumulée de SP est beaucoup plus importante que chez la personne normale.
- Le typage HLA : en Europe, par exemple, la majorité des narcoleptiques sont du groupe HLA, DR15, DQB10602.

Liens avec l'immunité et narcolepsies post-vaccinales :

En août 2010, plusieurs cas de narcolepsie ont été signalés en Finlande et en Suède chez des personnes ayant été vaccinées contre la grippe pandémique A (H₁N₁) avec le vaccin Pandemrix, le Pandemrix étant le seul vaccin utilisé durant la campagne de vaccination pandémique 2009-2010 dans ces deux pays.

Dès l'émergence du signal de survenue de cas de narcolepsie chez les personnes ayant été vaccinées avec le vaccin Pandemrix, l'EMA (Agence Européenne des Médicaments), agence européenne évaluant, coordonnant et supervisant le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire, a engagé une réévaluation du bénéfice/risque du vaccin réévaluation concluant, en juillet 2011, que la balance bénéfice/risque du Pandemrix restait positive c'est-à-dire que le bénéfice du vaccin restait supérieur au risque.

Parallèlement à ce processus de réévaluation, l'ECDC (European Center For Disease prevention and control) et l'EMA ont mandaté le réseau d'investigateurs européen VAESCO afin d'étudier ce signal.

L'étude VAESCO reposait sur deux axes :

- La comparaison des taux d'incidence de narcolepsie dans la population générale avant et après la campagne de vaccination dans 7 pays.
- La réalisation d'une étude européenne cas-témoin multicentrique afin d'étudier une éventuelle association entre vaccination pandémique et narcolepsie dans 8 pays dont la France.

En France, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) contribua à ce projet européen en collaboration avec l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). L'ANSM finança une étude de type cas-témoin menée par l'Inserm, étude dite « Narco Flu-VF » ; cette étude reposait uniquement sur les données françaises.

Résultats :

Utilisant essentiellement les données d'exposition concernant le Pandemrix, plusieurs résultats émergent de l'ensemble de ces trois études épidémiologiques sur l'éventuelle capacité d'un vaccin antigrippe A (H₁N₁) à provoquer ou exacerber une narcolepsie :

- Les études européenne VAESCO ont confirmé chez les enfants / adolescents âgés de 5 à 19 ans l'augmentation du taux d'incidence de base de la narcolepsie en Finlande et en Suède après la mise en place de la campagne de vaccination (automne 2009) par rapport à la période précédente (période 2000-2009) d'une part et une augmentation du risque de narcolepsie chez les sujets vaccinés par rapport aux non vaccinés d'autre part et ce toujours en Finlande et en Suède .

- L'analyse globale des données des six autres pays (Danemark, France, Italie, Norvège, Pays-Bas et Royaume-Uni) de l'étude cas-témoin européenne n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque de narcolepsie chez les sujets vaccinés et ce ni chez les enfants ni chez les adultes.

- L'analyse spécifique et complète des données françaises (étude cas-témoin française « Narco Flu-VF ») fait apparaître une association significative entre la vaccination antigrippe A(H₁N₁) et la survenue de narcolepsie et ce aussi bien chez les sujets jeunes atteints de narcolepsie avec cataplexie que chez les sujets âgés de 19 ans et plus.

En France, une pharmacovigilance renforcée a permis d'identifier 51 cas de narcolepsie dont 38 associés à des épisodes cataplexiques : on a repéré 47 cas de narcolepsie chez les 4 100 000 personnes vaccinées avec le vaccin Pandemrix, 3 cas chez 1 600 000 personnes vaccinées avec le vaccin Panenza et un cas dont le nom de spécialité du vaccin antigrippe A (H₁N₁) n'a pas été identifié.

Discussion :

Parmi ces 51 cas français victimes de narcolepsie observés après vaccination contre la grippe pandémique A (H₁N₁), 22 patients avaient un âge égal ou supérieur à 16 ans et 28 étaient des adolescents âgés entre 8 et 15 ans. Toutefois, 8 patients, 6 adultes et 2 adolescents, présentaient des facteurs de risque (antécédents médicaux et/ou familiaux de narcolepsie) pouvant expliquer la survenue de ces événements.

Des tests d'enregistrement du sommeil de tous ces cas ont confirmé une narcolepsie dont les premiers symptômes sont apparus entre 2 jours et 15 mois après la vaccination. Une actualisation des données de la Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins (vaccins non commercialisés depuis la fin de la pandémie) au mois de juin 2012 a confirmé l'apparition de plus de 450 cas de narcolepsie post-vaccinale A(H₁N₁) pour toute l'Europe, ces cas étant essentiellement rapportés par la Finlande et la Suède où plus d'une centaine de cas ont été rapportés dans chacun de ces deux pays.

CONCLUSION :

Au total, les données actuellement disponibles confirment l'existence d'un signal chez l'enfant et l'adolescent en Finlande et en Suède. Cette association a été également retrouvée en France.

Une étude menée parallèlement en Irlande va dans le même sens.

Par ailleurs, les données françaises sont en faveur d'une association entre vaccination contre la grippe A(H₁N₁) et narcolepsie chez l'adulte.

Sur la base des données existantes, l'ANSM rappelle qu'aucun mécanisme de cause à effet entre la vaccination contre la grippe A (H₁N₁) et la survenue de la narcolepsie n'a été identifiée ; d'autres causes, comme les facteurs de risque génétiques et environnementaux ne peuvent être écartées.

Bibliographie :

- 1- encyclopédie médicale.*
- 2- de la narcolepsie JEAN BATISTE GELINEAU.*
- 3- narcolepsie JOURNAL LE MONDE 2017.*
- 4- narcolepsie with catalepsy YVES DAUVILLIERS. ISABELLE ARNULF. EMANUEL MIGNOT.*
- 5-T cells in patients with narcolepsy Target self- antigens of hypocretin neurons DANIELA LATORE ET AL.*
- 6- Vaccins pandémiques A(H₁N₁) et narcolepsie. Agence française de sécurité de médicament et des produits de santé.*