Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Point d'Information

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 « VAESCO[1] » 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.

Qu'est ce que la narcolepsie ?

La narcolepsie est un trouble du sommeil qui se caractérise par une somnolence excessive au cours de la journée, avec des accès de sommeil incontrôlables. Elle peut s'accompagner, à la suite d'une émotion, de pertes soudaines du tonus musculaire (cataplexie). Chaque année, environ 900 nouveaux cas de narcolepsie sont dénombrés en France, le plus souvent chez des adolescents ou des adultes jeunes.

Dès l'émergence du signal de survenue de cas de narcolepsie chez des personnes ayant été vaccinées avec le vaccin Pandemrix®, l'EMA a engagé une réévaluation du bénéfice/risque (B/R) du vaccin.
En juillet 2011, l'EMA a conclu que la balance bénéfice/risque du Pandemrix® restait positive mais, qu'en raison de très rares cas de narcolepsie survenus chez les personnes âgées de moins de 20 ans, le vaccin ne devait être utilisé qu'en l'absence d'autres vaccins disponibles (trivalents). Parallèlement à ce processus de réévaluation, l'ECDC (European Centre for Disease prevention and Control) et l'EMA ont mandaté le réseau d'investigateurs européen VAESCO afin d'étudier ce signal. En France l'ANSM a contribué à ce projet européen, en collaboration avec l'Inserm.

L'étude VAESCO a reposé 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 (voir ci-après),
- 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 (voir ci-après).

En France, les effets indésirables de Pandemrix® font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance renforcée. A ce jour, un total de 51 cas de narcolepsie (dont 38 associés à des épisodes cataplexiques) a été rapporté chez des personnes vaccinées par Pandemrix® (47 cas pour 4 100 000 personnes vaccinées), Panenza® (3 cas pour 1 600 000 personnes vaccinées) et un vaccin grippal A/H1N1 dont le nom de spécialité n'a pas été identifié (1 cas). Dans l'ensemble de ces cas, l'analyse des résultats issus des tests d'enregistrement du sommeil a permis de confirmer le diagnostic de narcolepsie.
Parmi ces 51 cas français de narcolepsie observés après vaccination, 22 concernent des personnes âgées de 16 ans et plus et 28 des adolescents âgés de 8 à 15 ans[2]. Le début des symptômes est intervenu entre 2 jours et 15 mois après la vaccination. Huit patients (6 adultes et 2 adolescents) présentaient toutefois des facteurs de risques (antécédents médicaux et/ou familiaux de narcolepsie) pouvant expliquer la survenue de ces événements.

[1] Réseau de surveillance des effets secondaires des vaccins (Vaccine Adverse Event Surveillance & COmmunication).
[2] Les informations concernant une personne, et notamment le nom du vaccin ou son âge, ne sont pas connues.

En complément de ce suivi de pharmacovigilance français, l'ANSM a financé une étude de type cas-témoin, menée par l'Inserm (étude « NarcoFlu-VF »). Bien qu'associée à l'étude VAESCO, cette étude reposait uniquement sur les données françaises.

Plusieurs résultats émergent de l'ensemble de ces trois études :

- Les études européennes VAESCO ont confirmé, chez les enfants/adolescents âgés de 5 à 19 ans :
  - d'une part 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'autre part, une augmentation du risque de narcolepsie chez les sujets vaccinés par rapport aux non vaccinés dans ces mêmes 2 pays.
- 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, ni chez les enfants et ni chez les adultes.
- L'analyse spécifique et complète[3] des données françaises (étude cas-témoins française « NarcoFlu-VF ») fait apparaître une association significative entre la vaccination anti-H1N1 et la survenue de narcolepsie, aussi bien chez les sujets jeunes et atteints de narcolepsie avec cataplexie, que chez les sujets âgés de 19 ans et plus. Cette augmentation du risque de narcolepsie a été retrouvée en utilisant essentiellement les données d'exposition concernant le Pandemrix®, puisque peu de sujets inclus avaient été vaccinés par Panenza®.

La France est le seul pays où l'on retrouve une association entre vaccination anti H1N1 et narcolepsie chez l'adulte. Les raisons de cette particularité ne sont pas connues à ce jour.

Pour mémoire, les vaccins pandémiques dont le Pandemrix®, ne sont plus commercialisés depuis la fin de la pandémie.

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 d'ailleurs 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. Une analyse approfondie doit toutefois être menée afin d'investiguer davantage ce signal.
L'ANSM rappelle que, sur la base des données existantes, une relation de causalité entre la vaccination contre la grippe A (H1N1) et la survenue de narcolepsie n'a pas été établie à ce jour; d'autres causes ne peuvent en effet être écartées (génétiques et environnementales).

Quelques points clés sur le dossier :

1. Quelle est l'incidence habituelle de la narcolepsie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an ?

Dans la population générale, pour la plupart des cas, l'âge de survenue se situe entre 15 et 25 ans.
En France, l'incidence annuelle est estimée à environ 0,5 pour 100 000 chez les enfants et environ 1,5 pour 100 000 chez les sujets de plus de 16 ans. Il semble y avoir une légère prédominance masculine.
Ceci correspondrait à environ 900 nouveaux cas de narcolepsie par an en France.

2. Combien de cas de narcolepsie au décours de la vaccination contre la grippe A (H1N1) ont-ils été notifiés en Europe ?

Après actualisation des données de pharmacovigilance au mois de juin 2012, on observe en Europe plus de 450 cas de narcolepsie rapportés après la vaccination contre la grippe A (H1N1). Ces cas sont, pour l'essentiel, rapportés par les autorités finlandaises et suédoises, plus d'une centaine de cas ayant été rapportés dans chacun de ces pays, après vaccination par Pandemrix®, seul vaccin utilisé dans ces deux pays lors de la campagne de vaccination pandémique 2009/2010.

[3] Analyse portant sur l'ensemble des cas et des témoins inclus sur la période allant du 01/10/2009 au 30/04/2011.

3. Quelles sont les études qui ont été prises en compte dans la réévaluation du rapport B/R de Pandemrix® ?

L'EMA a entamé une procédure afin d'évaluer l'éventuelle association entre la vaccination par Pandemrix® et la narcolepsie. Cette réévaluation du rapport bénéfice/risque de Pandemrix® a pris en compte différents éléments parmi lesquels :

- L'étude de cohorte conduite en Finlande par le *Finnish National Institute for Health and Welfare* (THL) qui a comparé l'incidence de la narcolepsie chez des sujets vaccinés par Pandemrix® entre le 1er janvier 2009 et le 15 août 2010 à celle de sujets non vaccinés. La cohorte était composée de 915 854 sujets âgés entre 4 à 18 ans à l'entrée dans la cohorte. La date de première visite chez un professionnel de santé avec des symptômes de narcolepsie a été un critère retenu dans l'étude. Les résultats finaux ont mis en évidence un risque relatif (RR) de 12.7 [IC95%[4] : 6.1-30.8] chez les enfants et adolescents.
- L'étude de cohorte rétrospective conduite dans 4 comtés suédois par le *Medical Products Agency* (MPA) et qui a également comparé l'incidence de la narcolepsie chez des sujets âgés de moins de 20 ans vaccinés à celle de sujets non vaccinés. Une augmentation du risque de narcolepsie a été retrouvé chez les enfants vaccinés avec un RR de 4.19 [IC95% : 1.76-12.1].
- Une étude de série de cas qui a étudié l'association entre Pandemrix® et narcolepsie a également été menée en Suède. L'incidence de la narcolepsie était supérieure chez les sujets vaccinés par rapport aux non vaccinés (RR=6.6 [3.1-14.5]).

D'après les données disponibles, l'EMA a conclu que les résultats de ces différentes études suggéraient une augmentation du risque de narcolepsie chez les enfants et les adolescents vaccinés par Pandemrix® en Finlande et en Suède. Toutefois, la survenue de narcolepsie au décours d'une vaccination par Pandemrix® reste très rare avec environ 3 à 7 cas additionnels de narcolepsie pour 100 000 sujets vaccinés.

4. Quels pays ont participé aux études VAESCO ?

Etude sur l'incidence de base de la narcolepsie dans la population générale :
Danemark, Finlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède.

Etude cas-témoin :
Danemark, Finlande, France, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède.

5. Quelles sont les limites de l'étude VAESCO ?

Les données doivent être interprétées avec précaution en raison des limites méthodologiques (notamment des biais de sélection, des biais de médiatisation et de la non validation du diagnostic de narcolepsie pour certains cas).
Ces biais tendent ainsi à surestimer le risque de narcolepsie chez les adultes vaccinés. Ces limites ont été mises en évidence notamment en France et en Norvège.

6. Quelles sont les limites de l'étude française ?

Le groupe témoin français n'est pas exactement superposable à la population générale ; ses caractéristiques socio-professionnelles font que les témoins ont été davantage vaccinés. Ceci pourrait avoir conduit à sous-estimer la force de l'association dans la population globale de l'étude et dans les analyses réalisées chez les cas de 19 ans et plus. Il existe également certains biais de confusion potentiels liés au motif de prise en charge des témoins à l'hôpital qui n'ont pu être pris en compte dans l'analyse statistique.
Enfin, l'hypothèse de l'influence de la grippe, et en particulier de la grippe A (H1N1), sur le risque de narcolepsie n'a pu être prise en compte dans l'analyse. Son exploration aurait nécessité, pour avoir des informations précises, de pouvoir réaliser des sérologies virales chez les sujets inclus, les informations concernant les infections virales telles que rapportées par les patients étant trop imprécises pour permettre cette investigation.

7. Pourquoi les résultats de l'étude européenne VAESCO et de l'étude française ne sont-ils pas totalement concordants ?

Les périodes d'études retenues pour les analyses réalisées à l'échelon européen par le consortium VAESCO (01/04/2009 au 30/06/2010) et pour les analyses propres à l'étude française (01/10/2009 au 30/04/2011) ne sont pas les mêmes. Cette différence explique certainement pour partie les différences de résultats observés entre les

[4] Intervalle de Confiance.

résultats de l'étude française et ceux communiqués par le consortium VAESCO. L'analyse européenne devant être mise à jour en considérant de nouvelles données, ces différences pourraient cependant ne pas persister.

8. Quels sont les autres données disponibles ?

En avril 2012, l'*Irish Medicines Board* (IMB) a publié les résultats d'une étude de cohorte rétrospective dont l'objectif était d'étudier l'association entre narcolepsie et vaccination pandémique. Les résultats ont montré une augmentation du risque de narcolepsie d'un facteur 13 chez les enfants/adolescents (5-19 ans) vaccinés par rapport aux non vaccinés (Incidence chez les vaccinés = 5.8 [IC95% : 3.5-9.0] versus incidence chez les non vaccinés = 0.5 [IC95% : 0.2-1.0]). Le nombre de cas de narcolepsie supplémentaires est de 4 pour 100 000 enfants/adolescents vaccinés. Du fait du faible nombre de cas chez les adultes, le risque de narcolepsie dans cette population n'a pas pu être estimé de façon fiable.

9. Quelles sont les prochaines étapes dans l'évaluation de l'association entre vaccination contre la grippe A (H1N1) et narcolepsie ?

- Des données complémentaires (notamment françaises) doivent être intégrées dans la base de données de l'étude cas-témoin VAESCO. De nouvelles analyses devraient donc être réalisées et publiées d'ici fin 2012.
- La Health Protection Agency (HPA) a entrepris de recueillir les antécédents de vaccination et les dossiers médicaux d'enfants âgés de 4 à 18 ans ayant consulté dans des centres de sommeil en Angleterre pour cause de narcolepsie. Les résultats de ce travail devraient être disponibles d'ici fin 2012.
- Une étude de cohorte rétrospective est actuellement en cours au Canada, pays dans lequel un vaccin équivalent (Arepanrix®) a été utilisé.

Lire aussi :

- Etude NarcoFlu-VF (NarcoFlu VAESCO-France) : *Grippe, vaccination antigrippale et narcolepsie : contribution française à l'étude cas-témoins européenne.* Août 2012.
Service de pharmacologie (INSERM CIC-P 0005 Pharmaco-Epidémiologie), Université Bordeaux Segalen – CHU de Bordeaux

Ce rapport (version 2.0 du 6 août 2012) présente les résultats de l'étude avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique. Les analyses pourront donc être amenées à être complétées lors de ce processus.