
Etude NarcoFlu-VF (NarcoFlu VAESCO-France)

-
*Grippe, Vaccination Antigrippale et Narcolepsie : contribution française
à l'étude cas-témoins européenne*

RAPPORT FINAL

-
Version 2.0 du 6 août 2012

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

CENTRE COORDINATEUR

Service de Pharmacologie, INSERM CIC-P 0005 Pharmaco-Epidémiologie
Université Bordeaux Segalen – CHU de Bordeaux
Bâtiment Le Tondu – case 41
146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex

Sommaire

Sommaire des tableaux et des figures	4
Equipe en charge du projet	5
Liste des abréviations	6
1 Introduction	7
2 Objectifs	9
3 Méthodes	9
3.1 Définition, identification et inclusion des cas et des témoins	9
3.1.1 Définition, identification et inclusion des cas	9
3.1.2 Définition, identification et inclusion des témoins	10
3.2 Prélèvements sanguins	11
3.3 Comité de Validation des cas	11
3.4 Recueil des données	12
4 Analyse statistique	12
4.1 Principes généraux	12
4.1.1 Description et comparaison des caractéristiques des cas et des témoins	12
4.1.2 Facteurs associés à la narcolepsie	13
4.1.3 Description et comparaison des caractéristiques des cas exposés et non exposés à la vaccination anti-H1N1	13
4.2 Méthode d'analyse	14
4.2.1 Analyse descriptive des cas et des témoins	14
4.2.2 Analyse des facteurs associés à la narcolepsie	14
4.2.3 Analyse descriptive des cas exposés et non exposés à la vaccination anti-H1N1	15
5 Résultats	16
5.1 Centres participants	16
5.2 Population d'étude	16
5.2.1 Population source	16
5.2.2 Effectifs des différentes populations étudiées	16
5.3 Description des cas et des témoins	19
5.3.1 Population des "cas et des témoins"	19
5.3.2 Caractéristiques générales des sujets	20
5.3.3 Antécédents familiaux et médicaux	22
5.3.4 Antécédents infectieux à la date index principale	25
5.3.5 Expositions aux vaccins à la date index principale	25
5.4 Analyses cas-témoins	28
5.4.1 Analyses réalisées selon la date index principale	28
5.4.2 Analyses réalisées selon la date index secondaire	32
5.4.3 Analyses réalisées selon la date d'apparition de la SDE	34
5.4.4 Analyses de sensibilité réalisées à partir de l'analyse utilisant la date index principale	34

5.5	Description des cas exposés et non exposés à la vaccination anti H1N1	37
5.5.1	Population des “cas exposés et non exposés”	37
5.5.2	Caractéristiques socio-démographiques	38
5.5.3	Symptômes de la narcolepsie	39
5.5.4	Autres données cliniques	41
5.5.5	Description des cas exposés et non exposés selon la période et selon l’âge	49
6	Discussion	52
7	Conclusion	54
	Références bibliographiques	55
	Annexes	56

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Sommaire des tableaux

Tableau I : Caractéristiques générales des cas et des témoins.....	21
Tableau II : Antécédents familiaux et médicaux chez les cas et les témoins	23
Tableau III : Exposition des cas et des témoins aux vaccins à la date index principale.....	26
Tableau IV : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie (date index principale).....	29
Tableau V : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1 ^{er} octobre 2009-30 juin 2010 (date index principale).....	30
Tableau VI : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1 ^{er} juillet 2010-30 avril 2011 (date index principale)	30
Tableau VII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de moins de 19 ans et leurs témoins assortis (date index principale).....	30
Tableau VIII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis (date index principale) ..	30
Tableau IX : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie (date index secondaire).....	35
Tableau X : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1 ^{er} octobre 2009-30 juin 2010 (date index secondaire)	36
Tableau XI : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1 ^{er} juillet 2010-30 avril 2011 (date index secondaire)	36
Tableau XII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de moins de 19 ans et leurs témoins assortis (date index secondaire).....	36
Tableau XIII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis (date index secondaire).....	36
Tableau XIV : Caractéristiques socio-démographiques des cas exposés/non exposés	38
Tableau XV : Caractéristiques des épisodes de cataplexie chez les cas exposés/non exposés	40
Tableau XVI. Chronologie et délais entre installation des symptômes de narcolepsie et dates index chez les cas	43
Tableau XVII : Données de vaccination contre la grippe H1N1 chez les cas exposés	44
Tableau XVIII. Exploration du sommeil des cas exposés/non exposés	46
Tableau XIX. Typage HLA et concentration d'hypocrétine-1 dans le LCR chez les cas exposés/non exposés.....	48

Sommaire des figures

Figure 1 : Eligibilité des patients narcoleptiques dans les études VAESCO et NarcoFlu-VF au regard des périodes d'études définies et des différentes définitions de la date index (DI)	10
Figure 2: Population d'étude dans l'étude NarcoFlu-VF	18
Figure 3: Effectifs des cas et des témoins selon la date index principale.....	19
Figure 4: Effectifs des cas et des témoins selon la date index secondaire.....	32
Figure 5 : Effectifs des cas exposés et non exposés à la vaccination anti H1N1 inclus dans l'étude NarcoFlu-VF	37
Figure 6 : Chronologie des trois dates index chez les cas exposés et non exposés (en mois).....	42

EQUIPE EN CHARGE DU PROJET

Investigateur coordinateur

Dr Antoine PARIENTE	INSERM CIC 0005 Pharmaco-Epidémiologie Université de Bordeaux - CHU de Bordeaux
---------------------	--

Investigateur Principal

Pr Yves DAUVILLIERS	Centre de Référence Nationale Narcolepsie Laboratoire du Sommeil Département de Neurologie Hôpital Gui de Chauliac 80, avenue Augustin Fliche CHRU de Montpellier INSERM U1061 34295 Montpellier Cedex
---------------------	---

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CNAM-TS	Caisse Nationale d'Assurance Maladies des Travailleurs Salariés
CRF	Case Report Form (Cahier d'Observation)
DIP	Date Index Principale
DIS	Date Index Secondaire
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
IMC	Indice de Masse Corporelle
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MPA	Medicinal Product Authority
PDSS	Pediatric Daytime Sleepiness Scale (échelle pédiatrique de somnolence diurne)
QT	Questionnaire Téléphonique
SDE	Somnolence Diurne Excessive
THL	Terveydenja Hyvinvoinnin Laitos (Finlande) - Institut National pour la santé et le bien-être
TILE	Test Itératif de la Latence d'Endormissement
VAESCO	Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

1 INTRODUCTION

D'octobre 2009 à février 2010, d'importantes campagnes de vaccination contre la grippe H1N1 ont été mises en place en Europe et dans le monde, à la suite des premières estimations de mortalité associée à cette infection. Ces données extrêmement inquiétantes, établies en particulier à partir des observations réalisées au Mexique où cette pandémie avait débuté, faisaient craindre la survenue de véritables catastrophes sanitaires. Ceci a contraint les états à développer et déployer en très peu de temps un dispositif de soins permettant la vaccination d'une grande partie de la population, et les laboratoires pharmaceutiques développer et produire très rapidement des vaccins permettant de débiter les campagnes massives d'immunisation à l'automne 2009.

Durant ces campagnes, différents vaccins ont été utilisés pour la vaccination des populations. Ils comprenaient : i) des vaccins sans adjuvants, soit fragmentés soit à sous-unités (le Panenza[®], laboratoire Sanofi Pasteur, a été le plus utilisé en France), ii) un vaccin sans adjuvant à virus entier inactivé (Celvapan[®], très peu utilisé), iii) des vaccins avec adjuvants, qui ont été les plus utilisés pendant les campagnes de vaccination.

Les deux vaccins avec adjuvants les plus utilisés en Europe (le Focetria[®], laboratoire Novartis, et le Pandemrix[®], laboratoire GSK), utilisaient un adjuvant à base de squalène. Dans le cas du Focetria[®], il s'agissait de l'adjuvant MF59C1, déjà employé en particulier dans certains vaccins contre la grippe saisonnière d'utilisation limitée. Dans le cas du Pandemrix[®], il s'agissait de l'adjuvant AS03.

En France, la campagne de vaccination recommandait l'utilisation de vaccin sans adjuvant pour certaines populations : les enfants de 6 à 23 mois, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Les autres populations pouvaient être vaccinées avec un vaccin avec adjuvant. Les vaccins les plus utilisés en France pour la campagne 2009-2010 de vaccination contre la grippe H1N1 ont été, pour les vaccins sans adjuvants, le Panenza[®] (environ 1,6 millions de vaccinés), et pour les vaccins avec adjuvants, le Pandemrix[®] (environ 4,1 millions de vaccinés).

La surveillance de la sécurité de ces vaccins a en particulier concerné les populations à risques particuliers (femmes enceintes, populations identifiées pour la vaccination par vaccin sans adjuvant) ainsi que différents événements indésirables d'intérêt particulier parmi lesquels le risque d'anaphylaxie, certaines maladies auto-immunes, le risque de syndrome de Guillain-Barré... En effet, concernant cet événement par exemple, une incidence inhabituellement élevée de cas de Guillain-Barré avait été observée aux Etats-Unis après une campagne vaccinale ayant utilisé un vaccin inactivé contre la grippe porcine à virus H1N1 en 1976-77.¹

Au début de l'année 2010 cependant, des cas de narcolepsie ont commencé à être rapportés chez des sujets vaccinés contre la grippe A H1N1, en particulier des cas (de narcolepsie) avec cataplexie, observés chez des enfants².

La narcolepsie est une maladie rare, et la cause de somnolence diurne excessive la plus sévère chez l'homme, avec un fort retentissement sur les activités quotidiennes, les relations sociales, l'éducation, et l'activité professionnelle. La prévalence de la narcolepsie est semblable, estimée à 20-60 pour 100,000 dans les pays occidentaux, avec une incidence inférieure à 1/100,000 Personne-Années^{3, 4}. La symptomatologie clinique classique consiste en une tétrade de somnolence diurne excessive (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS), cataplexie, paralysie du sommeil et hallucination hypnagogique ; la cataplexie est l'unique symptôme spécifique de la narcolepsie. En raison de son association forte avec l'allèle HLA DQB1*0602 et un déficit en hypocretine⁵, une relation très rarement retrouvée dans la narcolepsie sans cataplexie et les autres troubles du sommeil, la narcolepsie avec cataplexie est considérée comme une entité

spécifique. Cette association constitue par ailleurs l'un des arguments en faveur d'une hypothèse auto-immune de la narcolepsie ⁴.

L'été 2010 a vu se confirmer les soupçons portant sur une association possible entre vaccination anti-H1N1 et risque de narcolepsie. En août 2010, en Suède, la « *Medicinal Product Authority* (MPA) » a lancé une enquête portant sur la survenue de narcolepsie après vaccination anti-H1N1 et a publié un communiqué de presse sur ce sujet (le 17 août). Au cours de l'été 2010, la MPA suédoise a reçu 22 notifications de cas de narcolepsie, présentés comme des événements indésirables survenus après vaccination par Pandemrix[®]. Ces notifications concernaient des enfants âgés de 12 à 16 ans chez lesquels des symptômes compatibles avec une narcolepsie, diagnostiquée après investigation médicale approfondie, étaient survenus un à deux mois après la vaccination. Des notifications émanant de particuliers décrivant des symptômes similaires ont également été reçues. En Finlande, après 15 cas rapportés initialement, l'institut public de santé THL a recommandé, le 24 août, la suspension du Pandemrix[®] jusqu'à ce que le risque potentiel de narcolepsie ait été exploré. Enfin, le 23 septembre, le CHMP a émis un communiqué de presse déclarant que des études complémentaires étaient nécessaires. Il a accepté le principe d'une étude cas-témoins telle que proposée dans la version 1.4 du protocole VAESCO sur Grippe, Vaccination anti-H1N1 et Narcolepsie. C'est dans ce contexte que l'ANSM (alors Afssaps) avait décidé de financer la réalisation, en France, d'une étude permettant à la fois de contribuer à l'étude européenne coordonnée par le consortium VAESCO et de poursuivre des objectifs spécifiques.

En Février 2011, le *National Institute for Health and Welfare* finlandais a émis un communiqué portant sur les résultats d'une étude cas-témoins menée par la *National Narcolepsy Taskforce* dans laquelle une augmentation par 9 du risque de narcolepsie était mis en évidence pour la catégorie des 4-19 ans pour la période de 8 mois suivant la vaccination. Parmi les 60 cas retrouvés dans cette classe d'âge, 52 étaient vaccinés (pour une couverture vaccinale moyenne de 70 %). Le risque paraissait plus augmenté chez les 5-15 ans; aucun cas n'avait été observé chez les moins de 4 ans et l'étude ne retrouvait pas d'augmentation du risque chez les plus de 19 ans. Dans son communiqué, le *National Institute for Health and Welfare* concluait à la nécessité d'études complémentaires ⁶.

Depuis lors, plusieurs publications ont confirmé la possibilité d'une augmentation du risque de narcolepsie secondaire à la vaccination anti H1N1, l'essentiel des informations portant sur une augmentation potentielle du risque liée à l'utilisation du vaccin Pandemrix[®] ⁷⁻¹¹. Certaines publications soulignaient cependant, pour l'étude de cette association, la difficulté représentée par la possibilité d'une augmentation du risque de narcolepsie liée également à l'infection grippale H1N1 en elle-même ^{12, 13}.

Le présent rapport détaille les résultats de l'étude Narcoflu-VF, portant sur l'étude des facteurs de risque de narcolepsie et sur la comparaison des caractéristiques des cas de narcolepsie exposés et non exposés aux vaccins anti-H1N1, réalisée au cours de cette période entre le 23 Août 2011 (date du 1^{er} patient inclus) et le 30 Avril 2012 (date du dernier questionnaire téléphonique réalisé). Une partie des cas et des témoins inclus dans l'étude Narcoflu-VF ont contribué à l'étude cas-témoins européenne VAESCO dont le rapport a été remis à l'ECDC en Juillet 2012.

2 OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude était de déterminer les facteurs de risques de la narcolepsie, en particulier d'étudier le rôle potentiel de la grippe, de l'infection à H1N1, des vaccinations (notamment contre la grippe pandémique H1N1). Cette étude devait ainsi pouvoir contribuer à l'étude européenne coordonnée par le consortium VAESCO et ayant bénéficié d'un financement de l'ECDC.

L'objectif secondaire était de comparer les caractéristiques des cas exposés et des cas non exposés.

Le rôle potentiel de prédispositions génétiques n'est pas décrit dans le présent rapport final (dépendant des analyses qui seront potentiellement réalisées ultérieurement sur les prélèvements stockés).

3 METHODES

Il s'agit d'une étude cas-témoins multicentrique réalisée auprès de centres du sommeil en France qui devaient inclure 100 cas atteints de narcolepsie et jusqu'à 4 témoins par cas de façon rétrospective.

3.1 DEFINITION, IDENTIFICATION ET INCLUSION DES CAS ET DES TEMOINS

Quinze centres du sommeil français ont été contactés afin de leur proposer de participer à l'étude.

3.1.1 Définition, identification et inclusion des cas

Les cas étaient définis comme des patients avec un diagnostic de narcolepsie, validé et classé selon les critères de la définition établie par la Brighton Collaboration (cf. Annexe 3) par un Comité de Validation (cf. section 3.3 du présent rapport), dont la date index principale était comprise entre le 01/04/2009 et le 30/04/2011, et dont la date d'apparition de la somnolence diurne excessive (SDE) était postérieure au 31/12/2004. Pour chaque cas, trois dates index ont été établies : i) date index principale : date à laquelle le patient a été adressé / a pris contact avec un centre pour un bilan incluant un enregistrement du sommeil et ayant permis de porter le diagnostic de la narcolepsie, ii) date index secondaire : date de diagnostic de narcolepsie, iii) date de début de la somnolence diurne excessive (SDE).

Les centres participants ont identifié rétrospectivement à partir des dossiers médicaux tous les patients atteints de narcolepsie suivis dans leurs centres dont la date index principale était comprise entre le 01/04/2009 et le 30/04/2011 et la date d'apparition de la SDE postérieure au 31/12/2004. Si la date index principale ne pouvait être déterminée, la date index secondaire était prise en compte pour la sélection. Elle devait alors être comprise entre le 01/04/2009 et le 30/04/2011 (figure 1). Les patients ainsi identifiés ont été contactés par le centre participant dans lequel ils étaient habituellement suivis et sollicités pour participer à l'étude. Lorsque les patients étaient présents dans le centre au moment de leur identification, leur accord de participation était directement recueilli par le médecin investigateur ou un attaché de recherche clinique présent sur site.

Le diagnostic des patients atteints de narcolepsie ayant accepté de participer a ensuite été validé et classé selon les critères de la définition établie par la Brighton Collaboration par le Comité de Validation mis en place spécifiquement pour cette validation.

La période de sélection des patients dans l'étude européenne coordonnée par VAESCO était initialement comprise entre le 01/04/2009 et le 30/06/2010 (date index principale, date index secondaire et date d'apparition de la SDE) (figure 1). La période de sélection des sujets dans l'étude NarcoFlu-VF était étendue jusqu'au 30/04/2011.

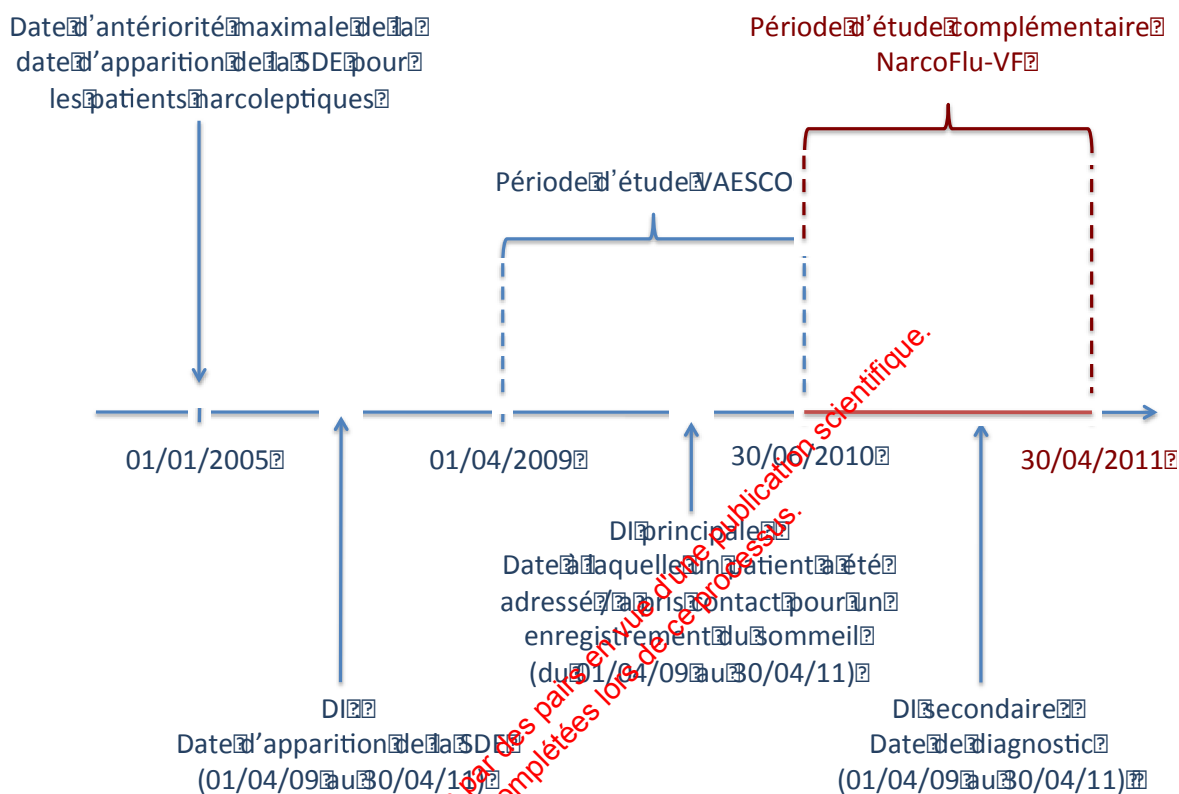


Figure 1 : Eligibilité des patients narcoleptiques dans les études VAESCO et NarcoFlu-VF au regard des périodes d'études définies et des définitions de la date index (DI)

3.1.2 Définition, identification et inclusion des témoins

Tout patient de même année de naissance, de même sexe et pris en charge dans le même centre qu'un cas pour une maladie / un motif de recours au soin sans rapport avec la narcolepsie ou la vaccination anti-grippale anti-H1N1 constituait un témoin potentiel pour ce cas. Pour chaque cas inclus et validé par le Comité de Validation des cas, jusqu'à 4 témoins ont ainsi été inclus avec assortiment individuel sur l'année de naissance, le sexe, et le centre.

Les témoins étaient pré-identifiés à partir des dossiers médicaux au sein de l'établissement auquel appartenait le centre participant. En cas de difficulté pour le recrutement de ces témoins, ils pouvaient également être sélectionnés dans le centre-ressource* correspondant. Enfin, en cours d'étude, les critères de sélection des témoins ont été élargis : afin d'augmenter le nombre de témoins potentiels, l'assortiment sur l'année de naissance à +/- 2 ans a été rendu possible, ainsi que l'assortiment géographique dans un centre voisin défini par le centre coordinateur (cf. liste en Annexe 4).

* Afin d'assurer les inclusions des témoins, parmi les centres participants, cinq centres-ressources ont été identifiés, couvrant chacun une des aires géographiques suivantes : région parisienne, nord-ouest, sud-ouest, sud-est, nord-est

Pour participer à l'étude, les témoins potentiels identifiés étaient préférentiellement sollicités directement par le médecin investigateur ou par un attaché de recherche clinique présent dans le centre ou dans le centre-ressource correspondant ; ils étaient sinon contactés par courrier et sollicités pour participer à l'étude. Les sujets appartenant à une banque de témoins déjà constituée (NARCOBANK) ont aussi pu être inclus comme témoins dans notre étude, après obtention de leur accord, et sous les mêmes critères d'assortiment aux cas que les témoins recrutés parmi les patients suivis au sein des établissements auxquels appartenaient les centres participants.

Les critères d'éligibilité pour les cas et les témoins tels que présentés dans le protocole d'étude sont détaillés dans le protocole en Annexe 1.

3.2 PRELEVEMENTS SANGUINS

Pour les patients ayant accepté la réalisation de prélèvements (proposés à l'ensemble des cas et des témoins), un prélèvement de sang a été pratiqué afin de procéder éventuellement à la réalisation du typage HLA DQB1, d'analyses génétiques et d'analyses d'anticorps ultérieurement.

Les échantillons recueillis ont été stockés dans un premier temps dans les centres participants puis le stockage de l'ensemble des prélèvements a été centralisé dans le centre de Montpellier dans l'attente d'éventuels financements complémentaires permettant la réalisation des analyses (cf. protocole en Annexe 1).

3.3 COMITE DE VALIDATION DES CAS

Un Comité de Validation composé de 7 médecins experts, ayant pour objectifs de valider l'inclusion des cas de narcolepsie et de déterminer leur niveau de classification selon les critères de la Brighton Collaboration, a été constitué dans le cadre de l'étude NarcoFlu-VF.

Selon leurs caractéristiques, les cas pouvaient être classés en niveau 1 (présence de somnolence diurne excessive et / ou cataplexie suspectée et déficit en hypocretine-1 dans le LCR), niveau 2 (présence de somnolence diurne excessive, de cataplexie caractérisée et d'anomalies de niveau 1 ou 2 aux TILE), niveau 3 (présence de somnolence diurne excessive et anomalies de niveau 1 aux TILE), niveau 4a (narcolepsie diagnostiquée et reportée par le spécialiste / l'expert, sans la disponibilité des informations adéquates permettant de classer les cas dans les niveaux 1 à 3 et sans la présence de troubles du sommeil alternatifs) ou niveau 4b (narcolepsie mentionnée mais absence des informations requises pour répondre aux définitions de classification des cas et aucun diagnostic réalisé par l'expert). Aucun cas de niveau 4b n'a été inclus dans l'étude.

Les CRF1 (cf. section 3.4 du présent document) des cas à valider étaient répartis en fonction du nombre d'experts participants, numérisés puis envoyés aux membres du Comité de Validation qui devaient compléter une fiche de validation ensuite transmise au centre coordinateur. Chaque cas était ainsi soumis pour validation et classement à deux experts différents. L'investigateur ayant inclus le cas ne pouvait constituer un expert pour la validation et le classement du cas. En cas de désaccord portant sur la validation ou le classement d'un cas, les deux experts impliqués étaient recontactés afin qu'ils arrivent à un accord.

Les témoins pour un cas ne pouvaient être recrutés qu'après validation définitive et classement du cas par le Comité de Validation.

3.4 RECUEIL DES DONNEES

Pour les cas ayant donné leur accord de participation à l'étude, un questionnaire (CRF1) a été complété par l'investigateur ou un attaché de recherche clinique à partir des informations du dossier médical portant sur la narcolepsie, la cataplexie, les autres données cliniques, la concentration d'hypocrétine-1, les explorations du sommeil, le typage HLA et les traitements. Lorsque le remplissage était effectué par un ARC, les données recueillies devaient être validées par l'investigateur en charge du patient.

Les cas et les témoins ont été contactés par téléphone afin de collecter, via un deuxième questionnaire (CRF2 sous forme de questionnaire téléphonique), des informations sur leurs caractéristiques démographiques, leurs antécédents médicaux et leur histoire vaccinale, leurs antécédents récents d'infections virales ou bactériennes et de traitements (traitements antibiotiques, antiviraux et psychotropes). Ces informations ont été recueillies par le biais du questionnaire téléphonique (QT) complété avec le patient par un attaché de recherche clinique du centre coordinateur. A l'occasion de la passation du QT, l'évaluation des patients à l'aide d'une échelle de somnolence (échelle d'Epworth pour les patients âgés d'au moins 18 ans à la date de la réalisation du QT, échelle pédiatrique de somnolence diurne (PDSS) pour les patients âgés de 11 à 17 ans) était également effectuée.

Le CRF1, portant essentiellement sur les caractéristiques de la narcolepsie, n'était complété que pour les cas, alors que les données du CRF2 étaient recueillies pour les cas et les témoins.

Le Registre des Vaccinations anti-H1N1 devait être consulté afin de recueillir la(les) date(s) d'injection et le type de vaccin pour les patients (cas et témoins) concernés par cette vaccination. Au moment de l'écriture du rapport final, aucun accord n'a été obtenu auprès de la CNAM-TS permettant l'extraction des données d'intérêt.

4 ANALYSE STATISTIQUE

4.1 PRINCIPES GENERAUX

Les principes généraux de l'analyse statistique étaient les suivants :

- description de la sélection des patients pour les différentes analyses (graphique « flow-chart ») ;
- description, en fonction de la date index principale, des cas narcoleptiques et des témoins (sources : formulaire de consentement, CRF1, CRF2) ;
- recherche d'association entre la survenue de narcolepsie et certains facteurs de risque, en particulier l'exposition à la vaccination contre l'infection à H1N1 ;
- description, en fonction de la date index principale, des cas exposés et des cas non exposés à la vaccination contre l'infection à H1N1 (source : formulaire de consentement, CRF1, CRF2).

4.1.1 Description et comparaison des caractéristiques des cas et des témoins

L'analyse descriptive des cas et témoins a été réalisée sur les paramètres suivants :

- caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, indice de masse corporelle, etc.) ;
- antécédents médicaux (trouble respiratoire au cours du sommeil, etc.) ;
- échelle de somnolence d'Epworth (adultes) ;
- échelle pédiatrique de somnolence diurne (PDSS) ;

- épisodes infectieux (syndromes pseudo-grippaux, etc.) ;
- exposition aux traitements psychotropes (antiépileptiques, etc.) ;
- histoire vaccinale (grippe saisonnière, grippe H1N1, anti HPV, etc.).

Cette description a été réalisée :

- globalement pour tous les sujets dont la date index principale était comprise entre le 1^{er} octobre 2009 et le 30 avril 2011 ;
- avec stratification selon l'âge (< 19 ans / ≥ 19 ans) ;
- avec stratification selon la période de la date index principale (avant / après le 30 juin 2010 : date de médiatisation des 1^{ers} cas de narcolepsie post-vaccination survenus en Suède puis en Finlande).

4.1.2 Facteurs associés à la narcolepsie

L'association entre la survenue de narcolepsie et certains facteurs de risque a été recherchée. Les facteurs de risque testés étaient les suivants :

- la vaccination contre la grippe H1N1 (variable explicative principale) ;
- la vaccination contre la grippe saisonnière au cours des deux saisons précédant la date index ;
- les vaccinations autres qu'anti-grippale au cours des deux saisons précédant la date index ;
- les épisodes infectieux ou les syndromes pseudo-grippaux au cours des deux saisons précédant la date index ;
- le tabagisme ;
- l'asthme.

Des modèles différents ont été réalisés en fonction des 3 dates index prises en référence :

- globalement sur la période allant du 1^{er} octobre 2009 au 30 avril 2011 ;
- avec stratification selon l'âge du cas (< 19 ans / ≥ 19 ans) ;
- avec stratification selon la période de la date index considérée (avant / après le 30 juin 2010).

4.1.3 Description et comparaison des caractéristiques des cas exposés et non exposés à la vaccination anti-H1N1

L'analyse descriptive des cas exposés et des cas non exposés a été réalisée sur les paramètres suivants :

- caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe) ;
- signes cliniques de la narcolepsie quel que soit l'âge (niveau de classification Brighton...) ;
- symptômes cliniques de la cataplexie quel que soit l'âge (épisode de cataplexie typique, etc.) ;
- délai entre narcolepsie et cataplexie ;
- délai entre les 3 dates index ;
- délai entre les 3 dates index et la date de vaccination contre la grippe H1N1 ;
- autres données cliniques (présence d'un trouble respiratoire au cours du sommeil, etc.) ;

- concentration d'hypocrétine-1 dans le LCR ;
- exploration du sommeil (temps de sommeil total sur l'enregistrement, etc.) ;
- typage HLA.

Cette description a été réalisée :

- globalement pour tous les cas dont la date index principale est comprise entre le 1^{er} octobre 2009 et le 30 avril 2011 ;
- avec stratification selon l'âge (< 19 ans / ≥ 19 ans) ;
- avec stratification selon la période de la date index principale (avant / après le 30 juin 2010).

4.2 METHODE D'ANALYSE

4.2.1 Analyse descriptive des cas et des témoins

Les variables qualitatives et ordinales ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, de médiane, de quartiles (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile).

Pour les comparaisons des données observées entre cas et témoins assortis, les tests suivants ont été utilisés :

- le test du Chi-2 de Mantel-Haenzel pour comparer les variables qualitatives ;
- le test de Student pour séries appariées pour comparer les variables quantitatives lorsque les hypothèses de normalité des distributions et d'homoscédasticité étaient validées (le test non paramétrique de Wilcoxon sinon).

4.2.2 Analyse des facteurs associés à la narcolepsie

L'analyse des facteurs associés à la narcolepsie a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle dont la variable à expliquer était la présence / absence de narcolepsie, en tenant compte de l'assortiment individuel des cas et des témoins.

Les associations ont été quantifiées par l'estimation d'Odds Ratios (OR) et de leurs Intervalle de Confiance à 95 % (IC95 %).

Un premier modèle de régression logistique conditionnelle prenant pour référence la date index principale a été réalisé en testant l'association entre la narcolepsie et différents facteurs de risque (cf 4.1.3).

La sélection des variables à inclure dans le modèle final a été effectuée en utilisant une procédure pas à pas descendante. Les variables associées à la variable d'intérêt en analyse univariée au seuil de 25 % ($p < 0,25$) étaient incluses dans le modèle initial. Les interactions entre ces différentes variables ainsi que les facteurs de confusion ont été recherchés et testés jusqu'à l'obtention d'un modèle final. Seules les variables associées à la narcolepsie au seuil de 20 % ($p < 0,2$) et non responsables d'interaction ou de confusion étaient conservées dans le modèle final.

A partir du modèle final obtenu, des analyses ont également été :

- conduites dans les sous-groupes de cas et témoins non professionnels de santé ;
- conduites en excluant les cas dont la date d'apparition de la SDE apparaissait antérieure à la date de vaccination contre la grippe H1N1 ;

- stratifiées (si les effectifs le permettaient) selon :
 - l'âge (< 19 ans, ≥ 19 ans) des cas à la date index, quel que soit l'âge réel des témoins ;
 - la période de la date index principale (1^{er} octobre 2009-30 juin 2010, 1^{er} juillet 2010-30 avril 2011) pour évaluer un biais de médiatisation potentiel.

Puis, des modèles similaires ont été réalisés selon la même méthodologie en prenant pour référence les deux autres dates index :

- la date de diagnostic de la narcolepsie (date index secondaire) ;
- la date d'apparition de la somnolence diurne excessive.

4.2.3 Analyse descriptive des cas exposés et non exposés à la vaccination anti-H1N1

Les variables qualitatives et ordinales ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, de quartiles (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile).

Pour les comparaisons des données observées entre cas exposés et non exposés, les tests suivants ont été utilisés :

- le test du Chi² ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives.
- le test de Student ou le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

L'analyse statistique a été réalisée après le gel de la base de données, avec le logiciel SAS[®] (SAS Institute, version 9.2, North Carolina, USA). Pour l'ensemble des tests statistiques réalisés, le seuil de significativité a été fixé à 5 % en formulation bilatérale.

Il est important de souligner la différence existant entre 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 NarcoFlu-VF (01/10/2009 au 30/04/2011). Dans cette dernière en particulier, les sujets recrutés pour la période du 01/04/2009 au 30/09/2009 pour la contribution à l'étude VAESCO n'ont pas été considérés pour les analyses car leur probabilité d'être exposés au vaccin anti H1N1 était nulle (date index principale antérieure à la date de début de la campagne de vaccination en France).

5 RESULTATS

5.1 CENTRES PARTICIPANTS

Quinze centres du sommeil français ont été sollicités pour participer à l'étude NarcoFlu-VF : Bordeaux (Pr Philip), Créteil (Dr Drouot), Garches (Dr Quera-Salva, Dr Hartley), Grenoble (Pr Pépin, Dr Launois), Lille (Dr Monaca), Lyon-Unité pédiatrique (Dr Franco), Lyon-Hôpital Neurologique (Dr Bastuji, Dr Peter-Derex), Marseille (Dr Rey), Montpellier (Pr Dauvilliers), Nantes (Dr Nogues), Paris-Hôtel Dieu (Pr Léger), Paris-Pitié-Salpêtrière (Dr Arnulf), Paris-Bichat (Pr d'Ortho), Paris-Robert Debré (Dr Lecendreux), Strasbourg (CHU : Pr Bourgin, Dr Ruppert, Clinique Sainte Barbe : Dr Petiau, Dr Chassagnon, Dr Thibault-Stoll).

L'ensemble des centres contactés a accepté de participer à l'étude, et 14 centres (93,3 %) ont inclus au moins un cas dans l'étude. Le centre de Lyon – Hôpital Neurologique a contacté l'ensemble des cas potentiellement éligibles identifiés à partir des dossiers médicaux mais aucun consentement n'avait été reçu à la date de clôture des inclusions.

5.2 POPULATION D'ETUDE

5.2.1 Population source

Les 15 centres ayant accepté de participer ont contacté 177 cas présentant un diagnostic de narcolepsie pour lesquels la date index principale (ou date de diagnostic si la date index principale n'était pas disponible) était comprise entre le 01/04/2009 et le 30/04/2011 et dont la date d'apparition de la SDE s'avérait postérieure au 01/10/2004.

5.2.2 Effectifs des différentes populations étudiées

Au total, 177 cas ont été contactés par les centres participants et sollicités pour participer à l'étude. Parmi ces cas, 127 ont retourné leur consentement de participation au centre coordinateur (71,8 % des cas contactés) avant la date de clôture des inclusions (figure 2).

Les CRF1 ont été complétés pour les 127 cas et transmis au Comité de Validation. Sur les 127 cas soumis, 122 ont été validés et inclus dans l'étude, 5 ont été exclus. Pour ces cas, 286 témoins ont été inclus : 112 cas ont pu être assortis à au moins un témoin (32 cas avec 1 témoin, 23 cas avec 2 témoins, 20 cas avec 3 témoins et 37 cas avec 4 témoins), aucun témoin répondant aux critères d'assortiment n'a pu être trouvé pour les 10 autres cas inclus. Parmi ces 112 cas, 27 (et 84 témoins assortis à ces cas) n'avaient pas de date index principale de renseignée ou bien celle-ci était comprise entre le 01/04/2009 et le 30/09/2009, période incluse dans la période d'étude définie pour l'analyse européenne coordonnée par le consortium VAESCO, mais non incluse dans la période d'étude retenue pour les analyses spécifiques à l'étude NarcoFlu-VF.

La description des cas et des témoins portera sur les 85 cas ayant au moins un témoin assorti (66,9 % des cas ayant accepté de participer) pour lesquels le CRF2 a été complété (le questionnaire téléphonique n'ayant pas pu être réalisé pour 3 cas, les CRF2 correspondants ont été partiellement complétés à partir des données du CRF1 communes au CRF2) et dont la date index principale est comprise entre le 01/10/2009 et le 30/04/2011.

Pour ces 85 cas, 202 témoins pour lesquels le CRF2 a été complété et dont la date index principale du cas est comprise entre le 01/10/2009 et le 30/04/2011 seront étudiés par rapport aux 286 témoins inclus. Le détail des effectifs pour la comparaison des caractéristiques des cas et des témoins est fourni en section 5.3.1 du présent rapport.

Dans les analyses cas-témoins, les associations ont été étudiées, en prenant pour référence la date index principale :

- Pour la population globale de l'étude pour laquelle l'exposition à la vaccination anti H1N1 était renseignée (277 patients, 83 cas et 194 témoins assortis),

- Selon la période :

* du 01/10/2009 au 30/06/2010 : 104 patients, 33 cas et 71 témoins assortis ;

* du 01/07/2010 au 30/04/2011 : 173 patients, 50 cas et 123 témoins assortis,

- Selon l'âge des cas :

* cas < 19 ans et leurs témoins assortis : 49 cas et 97 témoins ;

* cas \geq 19 ans et leurs témoins assortis : 34 cas et 97 témoins.

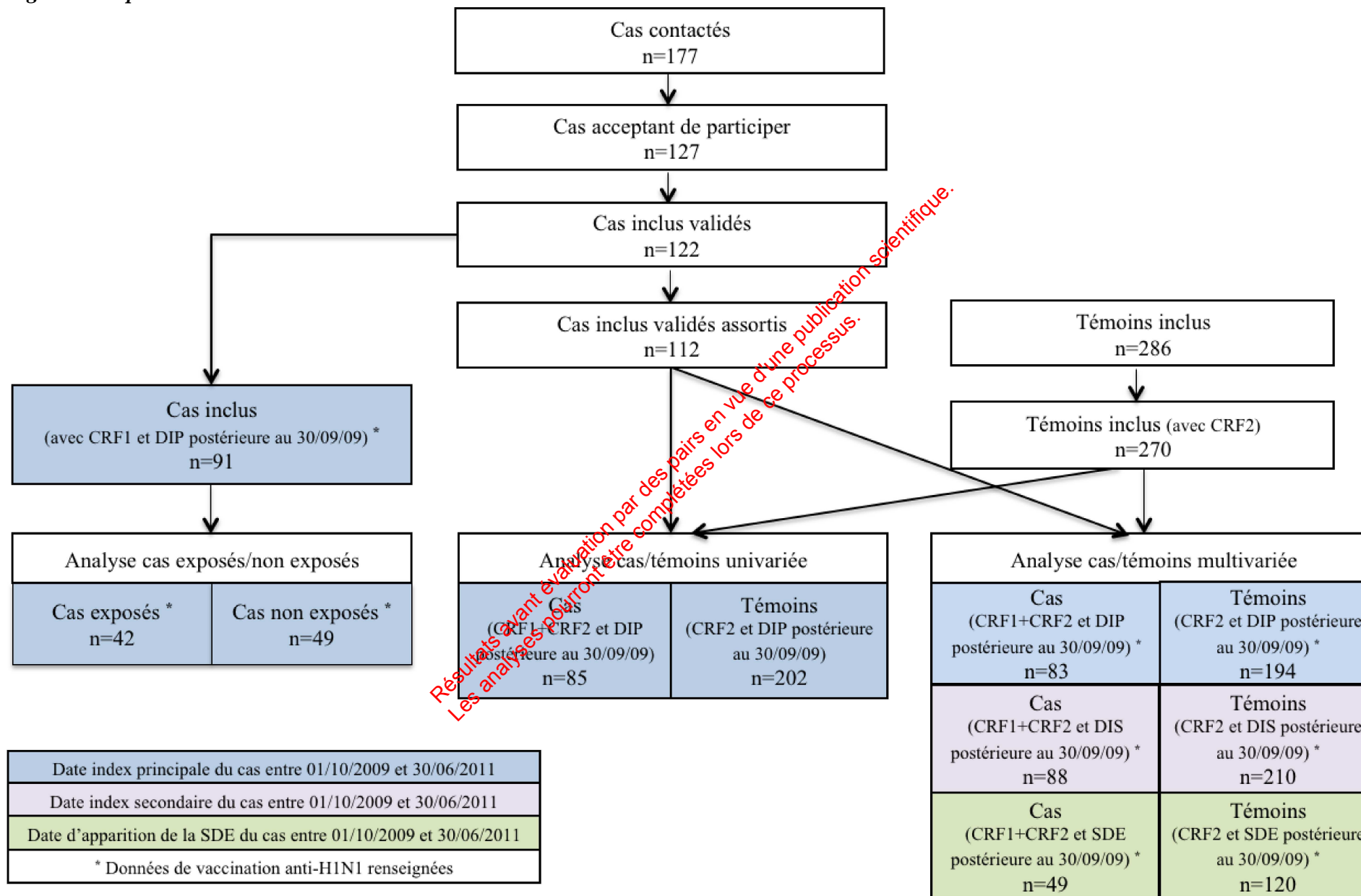
Les associations ont également été étudiées en prenant pour référence la date index secondaire ou la date d'apparition de la SDE.

La description des cas exposés et non exposés portera sur les 91 cas ayant ou non un témoin assorti (71,7 % des cas ayant accepté de participer) pour lesquels le CRF1 a été complété et validé par le Comité de Validation, l'exposition à la vaccination anti H1N1 a été renseignée et dont la date index principale est comprise entre le 01/10/2009 et le 30/04/2011. Sur ces 91 cas, 42 cas (46,2 %) sont des cas exposés à la vaccination anti H1N1 à la date index principale et 49 cas (53,8 %) ne sont pas exposés. Le détail des effectifs pour la comparaison des caractéristiques des cas exposés et des cas non exposés est fourni en section 5.5.1 du présent rapport.

Dans les analyses comparant cas exposés et cas non-exposés, les comparaisons des caractéristiques des cas en fonction de l'exposition ont été effectuées pour les 91 cas analysés, quel que soit l'âge et la période de référence. Les caractéristiques ont ensuite été détaillées en fonction de l'exposition selon la période (du 01/10/2009 au 30/06/2010 (35 cas) et du 01/07/2010 au 30/04/2011 (56 cas), et selon l'âge des cas (< 19 ans (52 cas) et \geq 19 ans (39 cas)).

Résultats avant évaluation par les pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées après la prise de décision.

Figure 2: Population d'étude dans l'étude NarcoFlu-VF



5.3 DESCRIPTION DES CAS ET DES TEMOINS

5.3.1 Population des “cas et des témoins”

Parmi les 413 patients ayant accepté de participer à l'étude (127 cas et 286 témoins), 126 patients (42 cas et 84 témoins) ont été exclus de l'analyse « cas-témoins » (figure 3) :

Parmi les 42 cas exclus :

- 5 cas ont été exclus par le Comité de Validation (deux cas pour lesquels les caractéristiques cliniques ne répondaient pas aux critères de définition établie par la Brighton Collaboration, un cas pour lequel les données du TILE n'étaient pas disponibles, un cas pour lequel les enregistrements du sommeil ont été réalisés sous sédatifs et un cas pour lequel la date index principale était antérieure à la période d'étude) ;
- 14 cas ont été exclus car la date index principale n'était pas renseignée ;
- 16 cas ont été exclus car la date index principale était antérieure au 01/10/2009 ;
- 7 cas ont été exclus car ils n'avaient aucun témoin assorti.

Parmi les 84 témoins exclus :

- 16 témoins pour lesquels le CRF2 (QT) n'a pas été complété ont été exclus ;
- 38 témoins ont été exclus car la date index principale du cas n'était pas renseignée ;
- 30 témoins ont été exclus car la date index principale du cas était antérieure au 01/10/2009.

Finalement, 287 patients (soit 69,5 % des patients ayant accepté de participer) ont été inclus dans l'analyse comparant les caractéristiques des cas et des témoins, parmi lesquels 85 cas et 202 témoins (respectivement 29,6 % et 70,4 % des patients analysés) (figure 3).

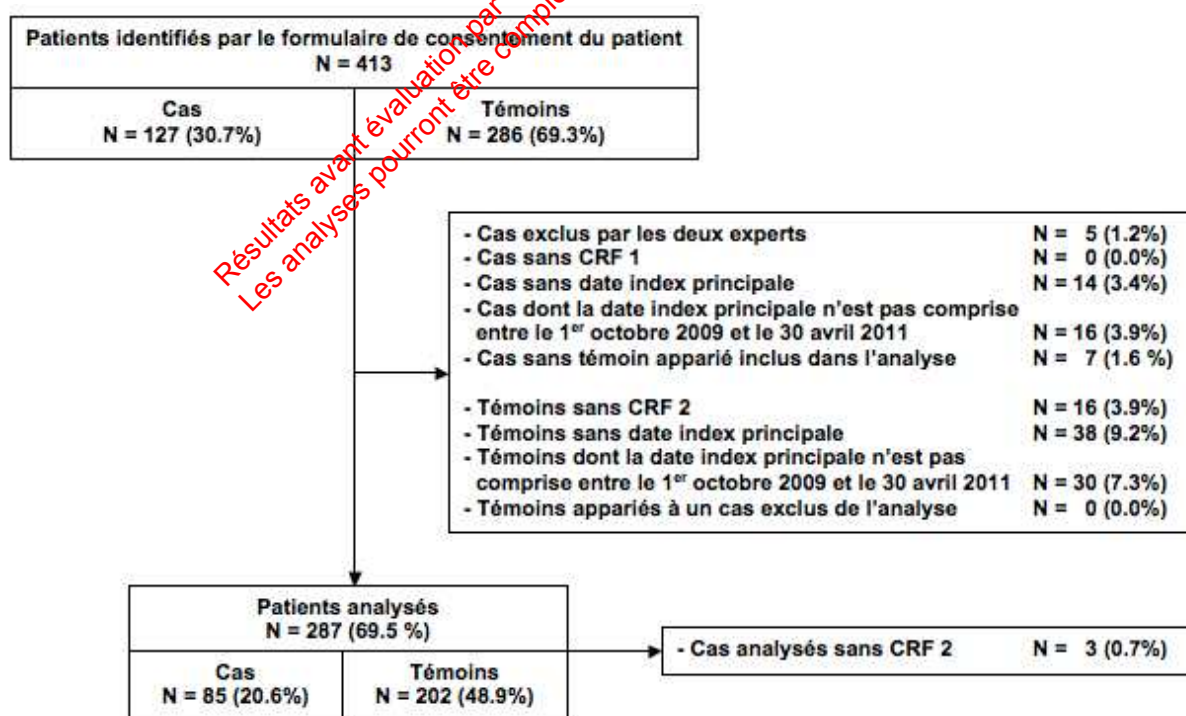


Figure 3: Effectifs des cas et des témoins selon la date index principale

5.3.2 Caractéristiques générales des sujets

Les caractéristiques des cas et des témoins sont décrites dans le tableau I ci-dessous et le tableau 32 de l'Annexe 5.

Parmi les 287 patients analysés, 51,2 % étaient de sexe masculin (52,9 % des cas et 50,5 % des témoins, variable d'assortiment).

L'âge médian des patients à la date index principale était de 18,8 ans [13,2; 27,1]. Il était de 15,6 ans chez les cas et de 19,7 ans chez les témoins (variable d'assortiment). Environ un patient sur deux (50,9 %) avait moins de 19 ans à la date index principale (58,8 % des cas et 47,5 % des témoins).

Pour 63,8 % des patients (61,2 % des cas et 64,9 % des témoins), la date index principale était comprise entre le 1^{er} juillet 2010 et le 30 avril 2011, soit après la période retenue par le consortium VAESCO.

Environ un patient sur cinq (19,9 %) était fumeur à la date index principale (22,4 % des cas et 18,8 % des témoins, différence non significative).

Parmi les 187 patients âgés d'au moins 16 ans au moment de la réalisation du CRF2/QT (46 cas et 141 témoins) (tableau I), un peu moins de trois patients sur dix (28,9 %) étaient des professionnels de la santé. Cette proportion était presque quatre fois plus importante chez les témoins que chez les cas (35,5 % vs. 8,7 %, $p < 10^{-3}$). Parmi les 54 patients professionnels de santé, 57,4 % exerçaient en contact avec le patient (respectivement 50 % et 58 % des cas et des témoins professionnels de santé).

Pour les 282 patients (98,3 % des patients analysés) pour lesquels l'Indice de Masse Corporelle (IMC) à la date réalisation du CRF2/QT avait pu être calculé, la valeur médiane de l'IMC était de 21,6 kg/m² [19,6 ; 24,7]. Elle était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (23,4 [20,3 ; 26,4] vs. 21,1 [19,3 ; 23,7], $p < 10^{-4}$).

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus scientifique.

Tableau I : Caractéristiques générales des cas et des témoins

	Cas n = 85	Témoins n = 202	Total n = 287	p ⁽¹⁾
Sexe masculin, n (%)	45 (52,9)	102 (50,5)	147 (51,2)	-
Age (en années)⁽²⁾				0,08
Médiane [IIQ]	15,6 [13,1; 25,2]	19,7 [13,5; 29,7]	18,8 [13,2; 27,1]	
Age (en classes)⁽²⁾, n (%)				0,6
< 19 ans	50 (58,8)	96 (47,5)	146 (50,9)	
≥ 19 ans	35 (41,2)	106 (52,5)	141 (49,1)	
Période comprenant la date index principale, n (%)				-
1er octobre 2009-30 juin 2010	33 (38,8)	71 (35,1)	104 (36,2)	
1er juillet 2010-30 avril 2011	52 (61,2)	131 (64,9)	183 (63,8)	
Tabagisme⁽²⁾, n (%)				0,12
Non renseigné	5 (5,9)	3 (1,5)	8 (2,8)	
Non	61 (71,8)	161 (79,7)	222 (77,4)	
Oui	19 (22,4)	38 (18,8)	57 (19,9)	
Tabagisme d'un des membres du foyer au domicile⁽³⁾, n (%)				0,13
Non renseigné	3 (3,5)	1 (0,5)	4 (1,4)	
Non	52 (61,2)	146 (73,8)	201 (70,0)	
Oui	30 (35,3)	52 (25,7)	82 (28,6)	
Indice de Masse Corporelle (en kg/m2)⁽³⁾				<10 ⁻⁴
Effectif (manquants)	81 (4)	201 (1)	282 (5)	
Médiane [IIQ]	23,9 [20,0; 26,4]	21,1 [19,3; 23,7]	21,6 [19,6; 24,7]	
Professionnel de santé chez les patients âgés d'au moins 16 ans à la date de remplissage du CRF 2⁽⁴⁾, n (%)				<10 ⁻³
Non renseigné	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	
Non	40 (87,0)	87 (61,7)	127 (67,9)	
Oui	4 (8,7)	50 (35,5)	54 (28,9)	
NA	2 (4,3)	3 (2,1)	5 (2,7)	
Profession de santé exercée⁽⁴⁾, n (%)				0,16
Non renseigné	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,9)	
En contact avec le patient	2 (50,0)	29 (58,0)	31 (57,4)	
Autre profession de santé	2 (50,0)	20 (40,0)	22 (40,7)	

⁽¹⁾ Test de Chi2 de Mantel-Haenzel pour les variables qualitatives ; Test de Student pour séries appariées pour les variables quantitatives quand les distributions étaient normales (test non paramétrique de Wilcoxon sinon)

⁽²⁾ A la date index principale

⁽³⁾ A la date de remplissage du CRF2

⁽⁴⁾ A la date de remplissage du CRF2, parmi les patients concernés

5.3.3 Antécédents familiaux et médicaux

Antécédents familiaux de narcolepsie

Parmi les 287 patients considérés pour l'analyse, 24 patients (8,4 %) avaient rapporté des antécédents familiaux de somnolence diurne excessive (18,8 % des cas vs. 4,0 % des témoins, $p < 10^{-3}$ (tableau II et tableau 33 de l'Annexe 5). Cinq patients avaient en outre rapporté des antécédents familiaux de narcolepsie avec cataplexie (4 cas et 1 témoin). (tableau II et tableau 33 de l'Annexe 5).

La connaissance de ces antécédents ayant été considérée comme différentielle entre les cas et les témoins (antécédents recherchés activement par un médecin au moment du diagnostic pour les cas), les variables correspondantes n'ont pas été considérées pour les analyses explicatives portant sur l'identification de facteurs associés à la narcolepsie.

Antécédents médicaux et exposition aux médicaments psychotropes à la date index principale

Parmi les 287 patients analysés, 22 patients (7,7 %) rapportaient un antécédent d'épilepsie (5,9 % des cas et 8,4 % des témoins), 15 (5,2 %) un antécédent de dépression (3,5 % des cas et 5,9 % des témoins), 37 (12,9 %) un antécédent d'asthme (16,5 % des cas et 11,4 % des témoins), 42 (14,6 %) un antécédent de migraine (14,1 % des cas et 14,9 % des témoins), 20 (7,0 %) un antécédent de traumatisme crânien (3,5 % des cas et 8,4 % des témoins) et 74 (25,8 %) un antécédent de maladie auto-immune (30,6 % des cas et 23,8 % des témoins).

Les cas et les témoins ne présentaient pas de différence significative concernant les antécédents médicaux (tableau II et tableaux 33 et 37 de l'Annexe 5).

Parmi les 287 patients analysés, 46 patients (16,0 %) prenaient ou avaient déjà pris un traitement psychotrope, autre que la classe des psychostimulants et autres médicaments du système nerveux (correspondant aux traitements pour la narcolepsie), à la date index principale (17,6 % des cas et 15,3 % des témoins).

Les classes thérapeutiques les plus déclarées étaient celles des anticonvulsivants (6,3 % des patients analysés, 2,4 % et 7,9 % des cas et des témoins, sans différence significative) et les antidépresseurs (5,6 % des patients analysés). Cette proportion était environ 3 fois plus élevée chez les cas que chez les témoins (10,6 % vs. 3,5 %, $p=0,004$) (tableau II et tableau 37 de l'Annexe 5).

L'existence de ces antécédents pouvant constituer le motif de recours aux soins des témoins ayant conduit à leur inclusion, les variables concernant les antécédents d'épilepsie, de maladie auto-immune, et de migraine n'ont pas été considérées pour les analyses explicatives portant sur l'identification de facteurs associés à la narcolepsie. Pour les mêmes raisons, la prise de médicament psychotrope n'a pas été considérée dans les analyses explicatives et a été uniquement fournie à des fins descriptives, ces traitements ayant pu être prescrits aux témoins dans l'indication du motif de recours aux soins des patients ayant conduit à leur inclusion, ou aux cas pour le traitement de symptômes en rapport avec la narcolepsie mais ayant précédé la date index.

Tableau II : Antécédents familiaux et médicaux chez les cas et les témoins

	Cas n = 85	Témoins n = 202	Total n = 287	p ⁽¹⁾
Antécédents familiaux de somnolence diurne⁽²⁾, n (%)				<10 ⁻³
Non renseigné	4 (4,7)	3 (1,5)	7 (2,4)	
Non	65 (76,5)	191 (94,6)	256 (89,2)	
Oui	16 (18,8)	8 (4,0)	24 (8,4)	
Antécédents familiaux de narcolepsie avec cataplexie⁽²⁾, n (%)				0,02
Non renseigné	5 (5,9)	6 (3,0)	11 (3,8)	
Non	76 (89,4)	195 (96,5)	271 (94,4)	
Oui	4 (4,7)	1 (0,5)	5 (1,7)	
Epilepsie⁽³⁾, n (%)				0,31
Non renseigné	4 (4,7)	1 (0,5)	5 (1,7)	
Non	76 (89,4)	184 (91,1)	260 (90,6)	
Oui	5 (5,9)	17 (8,4)	22 (7,7)	
Dépression⁽³⁾, n (%)				0,75
Non renseigné	3 (3,5)	6 (3,0)	9 (3,1)	
Non	79 (92,9)	184 (91,1)	263 (91,6)	
Oui	3 (3,5)	12 (5,9)	15 (5,2)	
Asthme⁽³⁾, n (%)				0,26
Non renseigné	4 (4,7)	3 (1,5)	7 (2,4)	
Non	67 (78,8)	176 (87,1)	243 (84,7)	
Oui	14 (16,5)	23 (11,4)	37 (12,9)	
Migraine⁽³⁾, n (%)				0,86
Non renseigné	7 (8,2)	9 (4,5)	16 (5,6)	
Non	66 (77,6)	163 (80,7)	229 (79,8)	
Oui	12 (14,1)	30 (14,9)	42 (14,6)	
Traumatismes crâniens⁽³⁾, n (%)				0,24
Non renseigné	5 (5,9)	0 (0,0)	5 (1,7)	
Non	77 (90,6)	185 (91,6)	262 (91,3)	
Oui	3 (3,5)	17 (8,4)	20 (7,0)	
Maladie(s) autoimmune(s)⁽³⁾, n (%)				0,27
Non renseigné	6 (7,1)	2 (1,0)	8 (2,8)	
Non	53 (62,4)	152 (75,2)	205 (71,4)	
Oui	26 (30,6)	48 (23,8)	74 (25,8)	
Traitements psychotropes (autres que psychostimulants et autres médicaments du système nerveux), n (%)	15 (17,6)	31 (15,3)	46 (16,0)	0,25
Anticonvulsivants ⁽⁴⁾	2 (2,4)	16 (7,9)	18 (6,3)	0,08
Neuroleptiques ⁽⁴⁾	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0,48
Anxiolytiques ⁽⁴⁾	4 (4,7)	8 (4,0)	12 (4,2)	0,41
Hypnotiques et sédatifs ⁽⁴⁾	2 (2,4)	5 (2,5)	7 (2,4)	0,65
Antidépresseurs ⁽⁴⁾	9 (10,6)	7 (3,5)	16 (5,6)	0,004
Traitements psychostimulants et autres médicaments du système nerveux, n (%)	26 (30,6)	3 (1,5)	29 (10,1)	
Methylphenidate ⁽⁴⁾	3 (3,5)	3 (1,5)	6 (2,1)	
Modafinil ⁽⁴⁾	25 (29,4)	0 (0,0)	25 (8,7)	
Acide hydroxybutyrique ⁽⁴⁾	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	

⁽¹⁾ Test de Chi2 de Mantel-Haenzel pour les variables qualitatives ; Test de Student pour séries appariées pour les variables quantitatives quand les distributions étaient normales (test non paramétrique de Wilcoxon sinon)

⁽²⁾ A la date de remplissage du CRF2

⁽³⁾ A la date index principale

⁽⁴⁾ La somme des pourcentages peut dépasser 100 %

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

5.3.4 Antécédents infectieux à la date index principale

Parmi les 287 patients analysés, 238 patients (82,9 %) avaient présenté au moins un épisode infectieux entre le 01/01/2005 et la date index principale (78,8 % des cas et 84,7 % des témoins). Au total, 81 patients (28,2 %) déclaraient avoir eu au moins un syndrome pseudo-grippal au cours de cette période, sans différence de proportion pour cette variable entre les cas et les témoins (tableau 36 de l'Annexe 5).

5.3.5 Expositions aux vaccins à la date index principale

Vaccination contre la grippe saisonnière

Parmi les 287 patients analysés, 45 patients (15,7 %) avaient été vaccinés au moins une fois contre la grippe saisonnière entre 2004 et 2011 et avant la date index principale. Cette proportion était significativement moins importante chez les cas que chez les témoins (8,2 % vs. 18,8 %, $p=0,01$). Cette différence de proportion portait en particulier sur la saison vaccinale 2009/2010 (tableau III et tableau 38 de l'Annexe 5).

Vaccination contre la grippe H1N1

Parmi les 287 patients analysés, 70 (24,4 %) étaient vaccinés contre la grippe H1N1 à la date index principale. La proportion de patients vaccinés à cette date était environ trois fois plus élevée chez les cas que chez les témoins (44,7 % vs. 15,8 %, $p < 10^{-4}$) (tableau III et tableau 38 de l'Annexe 5).

Parmi ces 70 patients exposés, la majorité (77,1 %) avait reçu le vaccin Pandemrix® (89,5 % des cas et 62,5 % des témoins).

Pour les 62 patients vaccinés et dont la date de vaccination était suffisamment détaillée (mois, année), le délai médian entre la vaccination anti H1N1 et la date d'inclusion dans l'étude était de 22,4 mois [21,4 ; 23,6]. En médiane, les cas ont été vaccinés plus tard que les témoins (délai médian entre la vaccination anti H1N1 et la date d'inclusion dans l'étude : 21,7 mois [21,1 ; 22,8] vs. 25,2 mois [22,4 ; 27,9]), $p=0,003$).

Autres vaccinations

A la date index principale, 72,5 % des patients analysés rapportaient avoir été vaccinés contre une maladie autre que la grippe depuis le 01/01/2005 (74,1 % des cas et 71,8 % des témoins). Chez ces patients, le nombre médian de vaccinations autres que contre la grippe étaient de 4 [3 ; 5], identique entre les cas et les témoins (tableau 38 de l'Annexe 5). Les vaccinations les plus souvent retrouvées étaient les vaccinations antitétanique (87,0 % des patients vaccinés ; respectivement 90,5 % et 85,5 % des cas et des témoins vaccinés), anti-poliovirus (84,6 % des patients vaccinés ; respectivement 87,3 % et 83,4 % des cas et des témoins vaccinés), et antidiphtérique (83,7 % des patients vaccinés ; respectivement 87,3 % et 82,1 % des cas et des témoins vaccinés). En outre, parmi les 287 patients analysés, 19 patients (6,6 %) avaient reçu un vaccin anti-papillomavirus avant la date index principale (7,1 % des cas et 6,4 % des témoins) (tableau 38 de l'Annexe 5). Les cas et les témoins ne présentaient pas de différence significative concernant les vaccinations autres que la vaccination contre la grippe saisonnière (tableau 38 de l'Annexe 5).

Tableau III : Exposition des cas et des témoins aux vaccins à la date index principale

	Cas n = 85	Témoins n = 202	Total n = 287	p ⁽¹⁾
Au moins une vaccination contre la grippe saisonnière entre 2004 et 2011, n (%)				0,01
Non renseigné	3 (3,5)	7 (3,5)	10 (3,5)	
Non	75 (88,2)	157 (77,7)	232 (80,8)	
Oui	7 (8,2)	38 (18,8)	45 (15,7)	
Vaccination contre la grippe saisonnière, saison 2004/2005, n (%)				0,95
Non renseigné	3 (3,5)	9 (4,5)	12 (4,2)	
Non	79 (92,9)	185 (91,6)	264 (92,0)	
Oui	3 (3,5)	8 (4,0)	11 (3,8)	
Vaccination contre la grippe saisonnière, saison 2005/2006, n (%)				0,61
Non renseigné	3 (3,5)	9 (4,5)	12 (4,2)	
Non	79 (92,9)	182 (90,1)	261 (90,9)	
Oui	3 (3,5)	11 (5,4)	14 (4,9)	
Vaccination contre la grippe saisonnière, saison 2006/2007, n (%)				0,25
Non renseigné	3 (3,5)	9 (4,5)	12 (4,2)	
Non	80 (94,1)	182 (90,1)	262 (91,3)	
Oui	2 (2,4)	11 (5,4)	13 (4,5)	
Vaccination contre la grippe saisonnière, saison 2007/2008, n (%)				0,26
Non renseigné	3 (3,5)	10 (5,0)	13 (4,5)	
Non	79 (92,9)	177 (87,6)	256 (89,2)	
Oui	3 (3,5)	15 (7,4)	18 (6,3)	
Vaccination contre la grippe saisonnière, saison 2008/2009, n (%)				0,14
Non renseigné	3 (3,5)	8 (4,0)	11 (3,8)	
Non	79 (92,9)	178 (88,1)	257 (89,5)	
Oui	3 (3,5)	16 (7,9)	19 (6,6)	
Vaccination contre la grippe saisonnière, saison 2009/2010, n (%)				0,007
Non renseigné	3 (3,5)	9 (4,5)	12 (4,2)	
Non	80 (94,1)	174 (86,1)	254 (88,5)	
Oui	2 (2,4)	19 (9,4)	21 (7,3)	
Vaccination contre la grippe saisonnière, saison 2010/2011, n (%)				0,17
Non renseigné	3 (3,5)	10 (5,0)	13 (4,5)	
Non	82 (96,5)	188 (93,1)	270 (94,1)	
Oui	0 (0,0)	4 (2,0)	4 (1,4)	
Vaccination contre la grippe H1N1, n (%)				<10 ⁻⁴
Non renseigné	1 (1,2)	6 (3,0)	7 (2,4)	
Non	46 (54,1)	164 (81,2)	210 (73,2)	
Oui	38 (44,7)	32 (15,8)	70 (24,4)	
Spécialité de la 1ère vaccination contre la grippe H1N1⁽²⁾, n (%)				-
Non renseigné	0 (0,0)	10 (31,3)	10 (14,3)	
Pandemrix [®]	34 (89,5)	20 (62,5)	54 (77,1)	
Panenza [®]	4 (10,5)	2 (6,3)	6 (8,6)	
Délai entre la vaccination contre la grippe H1N1 et l'inclusion (en mois)⁽²⁾				0,003
Effectif (manquants)	38 (0)	24 (8)	62 (8)	
Médiane [IIQ]	21,7 [21,1; 22,8]	25,2 [22,4; 27,9]	22,4 [21,4; 23,6]	

⁽¹⁾ Test de Chi-2 de Mantel-Haenzel pour les variables qualitatives ou Test de Student pour séries appariées pour les variables quantitatives quand les distributions étaient normales (test non paramétrique de Wilcoxon sinon)

⁽²⁾ Parmi les patients concernés

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

5.4 ANALYSES CAS-TEMOINS

5.4.1 Analyses réalisées selon la date index principale

L'analyse des facteurs associés à la narcolepsie, prenant pour référence la date index principale, a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée en tenant compte de l'assortiment individuel des cas et des témoins.

Dans un premier temps, l'association entre la narcolepsie et l'ensemble des facteurs présents avant la date index principale pouvant être potentiellement associés a été testée en analyse univariée (tableau IV et modèle 1a de l'Annexe 5) :

- vaccination contre la grippe H1N1 ;
- vaccination autre qu'anti-grippale au cours des 2 saisons précédentes ;
- syndromes pseudo-grippaux au cours des 2 saisons précédentes ;
- tabagisme (à la date index du cas) ;
- asthme.

Les facteurs tels que la vaccination contre la grippe saisonnière au cours des 2 saisons précédentes et les antécédents d'infection (EBV, streptocoque, bactériémie, rhume, gastro-entérite) n'ont pu être testés du fait d'effectifs trop faibles.

Les facteurs tels que les antécédents de migraine, d'épilepsie, de maladie(s) auto-immune(s), les antécédents familiaux de narcolepsie et la prise de traitements psychotropes, n'ont pas été considérés dans l'analyse explicative sur l'identification des facteurs associés à la narcolepsie pour les raisons indiquées dans la section 5.3.3.

A l'issue des analyses univariées, deux facteurs présentaient une association à la narcolepsie avec une p-value <0,25 :

- vaccination contre la grippe H1N1 (OR [IC95 %] = 4,55 [2,34 – 8,88], $p < 10^{-4}$),
- tabagisme (OR [IC95 %] = 1,68 [0,86 – 3,27], $p = 0,13$).

Le modèle retenu pour l'analyse multivariée a été obtenu après sélection des variables ayant un $p < 0,25$ en régression univariée chez les patients ayant les données renseignées pour la vaccination anti H1N1. Cette analyse a donc été réalisée sur 277 patients (83 cas et 194 témoins).

Dans l'analyse multivariée présentée dans le tableau IV et dans le modèle 1a de l'Annexe 5, seule la vaccination contre la grippe H1N1 était significativement associée à la narcolepsie (OR [IC95 %] = 4,55 [2,34 – 8,88], $p < 10^{-4}$), aucune autre variable n'apparaissant associée à la maladie au seuil de 5 %.

Ce modèle a été retenu pour l'analyse stratifiée sur la période d'exposition (période 1 : période du 1^{er} octobre 2009 au 30 juin 2010 et période 2 : période du 1^{er} juillet 2010 au 30 avril 2011) ou sur l'âge des cas (cas < 19 ans et leurs témoins et cas \geq 19 ans et leurs témoins).

Les résultats de l'analyse multivariée stratifiée sur la période d'étude sont présentés dans les tableaux V et VI et dans les modèles 5a et 5b de l'Annexe 5. La vaccination contre la grippe H1N1 était associée à la narcolepsie chez les patients dont la date index principale était comprise dans la période 1 (OR [IC95 %] = 4,48 [1,37 – 14,65], $p = 0,01$). Il en était de même chez les patients dont la date index principale était comprise dans la période 2 (4,59 [2,04 – 10,29], $p < 10^{-3}$). La force de l'association apparaissait similaire entre les deux périodes.

Les résultats de l'analyse multivariée stratifiée sur l'âge des cas (cas âgés de moins de 19 ans et leurs témoins assortis et cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis) sont présentés dans les tableaux VII et VIII et dans les modèles 2a et 2b de l'Annexe 5. La vaccination contre la grippe H1N1 était associée à la narcolepsie dans l'analyse portant sur les cas âgés de moins de 19 ans à la date index principale et leurs témoins assortis (OR [IC95 %] = 5,09 [2,11 – 12,26], $p < 10^{-3}$). Il en était de même dans l'analyse portant sur les cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis (3,88 [1,37 – 10,95], $p = 0,01$).

Tableau IV : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie (date index principale)

Variables du modèle	Cas	Témoins	Total	Analyse univariée		Analyse multivariée (modèle final, n = 277) *	
				OR [IC à 95 %]	p	Cas (n = 83) vs Témoins (n = 194) OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴
Non	46 (55,4)	162 (83,5)	208 (75,1)	1,00		1,00	
Oui	37 (44,6)	32 (16,5)	69 (24,9)	4,55 [2,34 - 8,88]		4,55 [2,34 - 8,88]	
Autre vaccination que contre la grippe au cours des 2 saisons précédentes :					0,45	-	
Non	49 (63,6)	105 (59,3)	154 (60,6)	1,00			
Oui	28 (36,4)	72 (40,7)	100 (39,4)	0,99 [0,42 - 1,48]			
Syndromes pseudo-grippaux au cours des 2 saisons précédentes :					0,27	-	
Non	52 (73,2)	120 (78,4)	172 (76,8)	1,00			
Oui	19 (26,8)	33 (21,6)	52 (23,2)	1,44 [0,75 - 2,77]			
Tabagisme (à la date index du cas) :					0,13	-	
Non	61 (76,3)	153 (80,5)	214 (79,3)	1,00			
Oui	19 (23,8)	37 (19,5)	56 (20,7)	1,68 [0,86 - 3,27]			
Asthme (ou utilisation régulière de corticoïdes inhalés ou de bronchodilatateurs) :					0,26	-	
Non	67 (82,7)	166 (88,8)	233 (86,9)	1,00			
Oui	14 (17,3)	21 (11,2)	35 (13,1)	1,52 [0,73 - 3,15]			

*Dans cette analyse, la seule variable associée à la narcolepsie au seuil de 20% à l'issue des analyses multivariées était la vaccination anti H1N1, le modèle final issu des analyses multivariées et le modèle univarié portant sur l'étude de l'association entre vaccination anti H1N1 et narcolepsie sont donc identiques

Tableau V : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1^{er} octobre 2009-30 juin 2010 (date index principale)

Variables du modèle	Cas n=33	Témoins n=71	Total n=104	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					0,01
Non	21 (63,6)	62 (87,3)	83 (79,8)	1,00	
Oui	12 (36,4)	9 (12,7)	21 (20,2)	4,48 [1,37 - 14,65]	

Tableau VI : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1^{er} juillet 2010-30 avril 2011 (date index principale)

Variables du modèle	Cas n=50	Témoins n=123	Total n=173	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					<10 ⁻³
Non	25 (50,0)	100 (81,3)	125 (72,3)	1,00	
Oui	25 (50,0)	23 (18,7)	48 (27,7)	4,59 [2,04 - 10,29]	

Tableau VII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de moins de 19 ans et leurs témoins assortis (date index principale)

Variables du modèle	Cas n=49	Témoins n=97	Total n=146	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					<10 ⁻³
Non	23 (46,9)	78 (80,4)	101 (69,2)	1,00	
Oui	26 (53,1)	19 (19,6)	45 (30,8)	5,09 [2,11 - 12,26]	

Tableau VIII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis (date index principale)

Variables du modèle	Cas n=34	Témoins n=97	Total n=131	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					0,01
Non	23 (67,6)	84 (86,6)	107 (81,7)	1,00	

Variables du modèle	Cas n=34	Témoins n=97	Total n=131	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	<i>p</i>
Oui	11 (32,4)	13 (13,4)	24 (18,3)	3,88 [1,37 - 10,95]	

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
 Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

5.4.2 Analyses réalisées selon la date index secondaire

Population considérée pour les analyses réalisées selon la date index secondaire

Parmi les 413 patients ayant accepté de participer à l'étude (127 cas et 286 témoins), 107 patients (38 cas et 69 témoins) ont été exclus de la modélisation « cas-témoins » selon la date index secondaire (date de premier diagnostic de narcolepsie) (figure 4) :

Parmi les 38 cas exclus :

- 5 cas ont été exclus par le Comité de Validation (cf. section 5.3.1) ;
- 1 cas a été exclu car la date index secondaire n'était pas suffisamment détaillée (mois, année) ;
- 23 cas ont été exclus car la date index secondaire n'était pas comprise dans la période du 01/10/2009 au 30/04/2011 ;
- 9 cas ont été exclus car ils n'avaient aucun témoin assorti.

Parmi les 69 témoins exclus :

- 16 témoins pour lesquels le CRF2 (QT) n'a pas été complété ont été exclus ;
- 4 témoins ont été exclus car la date index secondaire du cas n'était pas suffisamment détaillée (mois, année) ;
- 49 témoins ont été exclus car la date index secondaire du cas n'était pas comprise dans la période du 01/10/2009 au 30/04/2011.

Finalement, 306 patients (soit 74,0 % des patients ayant accepté de participer) ont été inclus dans l'analyse cas-témoins utilisant la date index secondaire, parmi lesquels 89 cas et 217 témoins (figure 4).

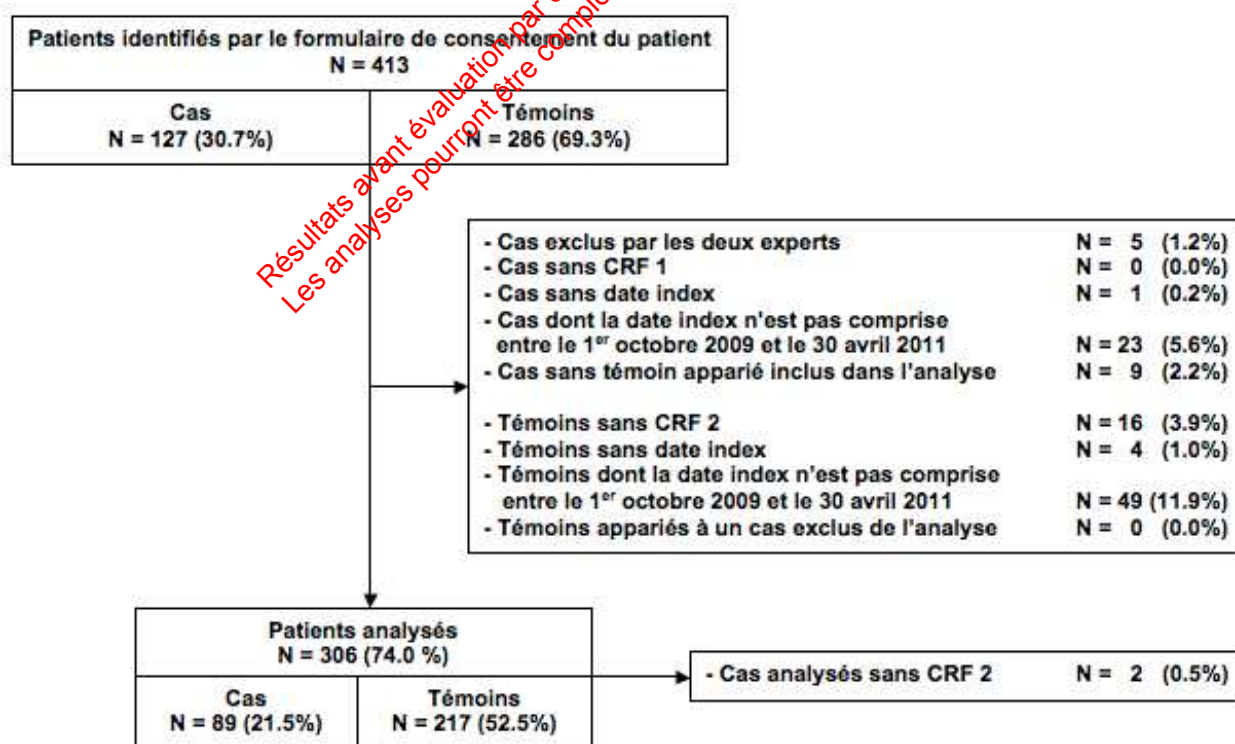


Figure 4: Effectifs des cas et des témoins selon la date index secondaire

Modélisation

L'analyse des facteurs associés à la narcolepsie prenant pour référence la date index secondaire a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée en tenant compte de l'assortiment individuel des cas et des témoins.

Dans un premier temps, l'association entre la narcolepsie et l'ensemble des facteurs présents avant la date index secondaire pouvant être potentiellement associés a été testée en analyse univariée (tableau IX et modèle 4 de l'Annexe 5) :

- vaccination contre la grippe H1N1 ;
- vaccination autre qu'anti-grippale au cours des 2 saisons précédentes ;
- syndromes pseudo-grippaux au cours des 2 saisons précédentes ;
- tabagisme (à la date index du cas) ;
- asthme.

Les facteurs tels que la vaccination contre la grippe saisonnière au cours des 2 saisons précédentes et les antécédents d'infection (EBV, streptocoque, bactériémie, rhume, gastro-entérite) n'ont pu être testés du fait d'effectifs trop faibles.

Les facteurs tels que les antécédents de migraine, d'épilepsie, de maladie(s) auto-immune(s), les antécédents familiaux de narcolepsie et la prise de traitements psychotropes, n'ont pas été considérés dans l'analyse explicative sur l'identification des facteurs associés à la narcolepsie pour les raisons indiquées dans la section 5.3.3.

A l'issue des analyses univariées, deux facteurs présentaient une association à la narcolepsie avec une p-value <0,25 :

- vaccination contre la grippe H1N1 (OR [IC95%] = 4,45 [2,39 – 8,31], $p < 10^{-4}$),
- syndromes pseudo-grippaux au cours des 2 saisons précédentes (OR [IC95%] = 1,61 [0,84 – 3,08], $p = 0,15$).

Le modèle retenu pour l'analyse multivariée a été obtenu après sélection des variables ayant un $p < 0,25$ en régression univariée chez les patients ayant les données renseignées pour la vaccination anti H1N1. Cette analyse a donc été réalisée sur 298 patients (88 cas et 210 témoins).

Dans l'analyse multivariée présentée dans le tableau IX et dans le modèle 6 de l'Annexe 5, seule la vaccination contre la grippe H1N1 était significativement associée à la narcolepsie (OR [IC95%] = 4,45 [2,39 – 8,31], $p < 10^{-4}$), aucune autre variable n'apparaissant associée à la maladie au seuil de 20 %.

Ce même modèle a été retenu pour l'analyse stratifiée sur la période d'exposition (période 1 : période du 1^{er} octobre 2009 au 30 juin 2010 et période 2 : période du 1^{er} juillet 2010 au 30 avril 2011) ou sur l'âge des cas (cas < 19 ans et leurs témoins assortis et cas \geq 19 ans et leurs témoins assortis).

Les résultats de l'analyse multivariée stratifiée sur la période d'étude sont présentés dans les tableaux X et XI et dans les modèles 8a et 8b de l'Annexe 5. La vaccination contre la grippe H1N1 était associée à la narcolepsie chez les patients dont la date index secondaire était comprise dans la période 1 (OR [IC95%] = 2,78 [0,95 – 8,15], $p = 0,06$). Il en était de même chez les patients dont la date index secondaire était comprise dans la période 2 (OR [IC95%] = 5,57 [2,55 – 12,15], $p < 10^{-4}$).

Les résultats de l'analyse multivariée stratifiée sur l'âge des cas (cas âgés de moins de 19 ans et leurs témoins assortis et cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis) sont présentés dans les tableaux XII et XIII et dans les modèles 7a et 7b de l'Annexe 5. La vaccination contre la grippe H1N1 était associée à la narcolepsie chez les cas âgés de moins de 19 ans à la date index secondaire et leurs témoins assortis (OR [IC95%] = 5,45 [2,27- 13,09], $p=10^{-4}$) de même que chez les cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis (3,53 [1,43 – 8,72], $p=0,006$).

5.4.3 Analyses réalisées selon la date d'apparition de la SDE

L'analyse des facteurs associés à la narcolepsie, prenant pour référence la date d'apparition de la SDE, a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée en tenant compte de l'assortiment des cas et des témoins.

Les résultats sont présentés dans les modèles 9 à 11b de l'Annexe 5.

5.4.4 Analyses de sensibilité réalisées à partir de l'analyse utilisant la date index principale

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées à partir de l'analyse cas-témoins utilisant la date index principale.

- La vaccination contre la grippe H1N1 ayant été recommandée chez les professionnels de santé et ceux-ci étant fortement représentés dans la population de témoins adultes de l'étude, une analyse de sensibilité a été réalisée afin d'étudier les facteurs associés à la narcolepsie chez les patients (cas et témoins) non professionnels de santé. Les résultats de cette analyse sont présentés dans les modèles 1b, 3a et 3b de l'Annexe 5.

- Parmi les cas exposés à la vaccination anti-H1N1 à la date index principale (n=37), 8 cas avaient été exposés après l'apparition de la SDE. Cette date est difficile à déterminer et sujette à caution dans le contexte de la narcolepsie ; c'est pour cette raison qu'elle n'a pas été retenue comme date index principale dans les analyses à l'échelon européen coordonnées par le consortium VAESCO ni dans les analyses propres à l'étude NarcoFlu-VF. Cependant, pour cette dernière, nous avons souhaité réaliser une analyse de sensibilité excluant les cas ayant la date rapportée d'apparition de la SDE précédant la date de vaccination anti-H1N1 et leurs témoins assortis. Les résultats de cette seconde analyse de sensibilité sont présentés dans les modèles 1c, 4a et 4b de l'Annexe 5.

Résultats avant évaluation formelle des pairs en vue d'une publication scientifique
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus

Tableau IX : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie (date index secondaire)

Variables du modèle	Cas	Témoins	Total	Analyse univariée		Analyse multivariée (modèle final, n = 298) *	
				OR [IC à 95 %]	p	Cas (n = 88) vs Témoins (n = 210) OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴
Non	49 (55,7)	176 (83,8)	225 (75,5)	1,00		1,00	
Oui	39 (44,3)	34 (16,2)	73 (24,5)	4,45 [2,39 - 8,31]		4,45 [2,39 - 8,31]	
Autre vaccination que contre la grippe au cours des 2 saisons précédentes :					0,36	-	
Non	53 (68,8)	107 (60,5)	160 (63,0)	1,00			
Oui	24 (31,2)	70 (39,5)	94 (37,0)	0,74 [0,39 - 1,41]			
Syndromes pseudo-grippaux au cours des 2 saisons précédentes :					0,15	-	
Non	53 (72,6)	130 (79,3)	183 (77,2)	1,00			
Oui	20 (27,4)	34 (20,7)	54 (22,8)	1,61 [0,84 - 3,08]			
Tabagisme (à la date index du cas) :					0,36	-	
Non	64 (77,1)	160 (78,4)	224 (78,9)	1,00			
Oui	19 (22,9)	44 (21,6)	63 (22,0)	1,35 [0,71 - 2,55]			
Asthme (ou utilisation régulière de corticoïdes inhalés ou de bronchodilatateurs) :					0,31	-	
Non	72 (83,7)	184 (88,9)	256 (87,4)	1,00			
Oui	14 (16,3)	23 (11,1)	37 (12,6)	1,45 [0,70 - 2,99]			

*Dans cette analyse, la seule variable associée à la narcolepsie au seuil de 20 % à l'issue des analyses multivariées était la vaccination anti H1N1, le modèle final issu des analyses multivariées et le modèle univarié portant sur l'étude de l'association entre vaccination anti H1N1 et narcolepsie sont donc identiques

Tableau X : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1^{er} octobre 2009-30 juin 2010 (date index secondaire)

Variables du modèle	Cas n=29	Témoins n=70	Total n=99	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					0,06
Non	20 (69,0)	60 (85,7)	80 (80,8)	1,00	
Oui	9 (31,0)	10 (14,3)	19 (19,2)	2,78 [0,95 - 8,15]	

Tableau XI : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie sur la période 1^{er} juillet 2010-30 avril 2011 (date index secondaire)

Variables du modèle	Cas n=59	Témoins n=140	Total n=199	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					<10 ⁻⁴
Non	29 (49,2)	116 (82,9)	145 (72,9)	1,00	
Oui	30 (50,8)	24 (17,1)	54 (27,1)	5,57 [2,55 - 12,15]	

Tableau XII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de moins de 19 ans et leurs témoins assortis (date index secondaire)

Variables du modèle	Cas n=49	Témoins n=96	Total n=145	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					10 ⁻⁴
Non	24 (49,0)	80 (83,3)	104 (71,7)	1,00	
Oui	25 (51,0)	16 (16,7)	41 (28,3)	5,45 [2,27 - 13,09]	

Tableau XIII : Modèle de régression logistique conditionnelle : facteurs de risque de la narcolepsie chez les cas âgés de 19 ans et plus et leurs témoins assortis (date index secondaire)

Variables du modèle	Cas n=39	Témoins n=114	Total n=153	Modèle final après analyse multivariée	
				OR [IC à 95 %]	p
Vaccination contre la grippe H1N1 :					0,006
Non	25 (64,1)	96 (84,2)	121 (79,1)	1,00	
Oui	14 (35,9)	18 (15,8)	32 (20,9)	3,53 [1,43 - 8,72]	

5.5 DESCRIPTION DES CAS EXPOSES ET NON EXPOSES A LA VACCINATION ANTI H1N1

5.5.1 Population des “cas exposés et non exposés”

Parmi les 127 patients atteints de narcolepsie ayant accepté de participer à l'étude, 36 patients ont été exclus de l'analyse « cas exposés et non exposés » (figure 5) :

- 5 cas ont été exclus par le Comité de Validation (deux cas pour lesquels les caractéristiques cliniques ne répondaient pas aux critères de définition établie par la Brighton Collaboration, un cas pour lequel les données du TILE n'étaient pas disponibles, un cas pour lequel les enregistrements du sommeil ont été réalisés sous sédatifs et un cas pour lequel la date index principale était antérieure à la période d'étude) ;
- 14 cas ont été exclus car la date index principale n'était pas renseignée ;
- 16 cas ont été exclus car la date index principale était antérieure au 01/10/2009 ;
- 1 cas a été exclu de l'analyse car la donnée de vaccination anti H1N1 n'était pas renseignée.

Finalement, 91 cas (soit 71,7 % des patients atteints de narcolepsie ayant accepté de participer) ont été inclus dans l'analyse comparant les caractéristiques des cas exposés et non exposés. Parmi ceux-ci, 42 (46,2 % des cas analysés) avaient été vaccinés contre la grippe H1N1 avant la date index principale (figure 5). Parmi les 42 cas vaccinés contre la grippe H1N1, 36 (85,7 %) avaient reçu le vaccin Pandemrix® (tableau 8 de l'Annexe 5).

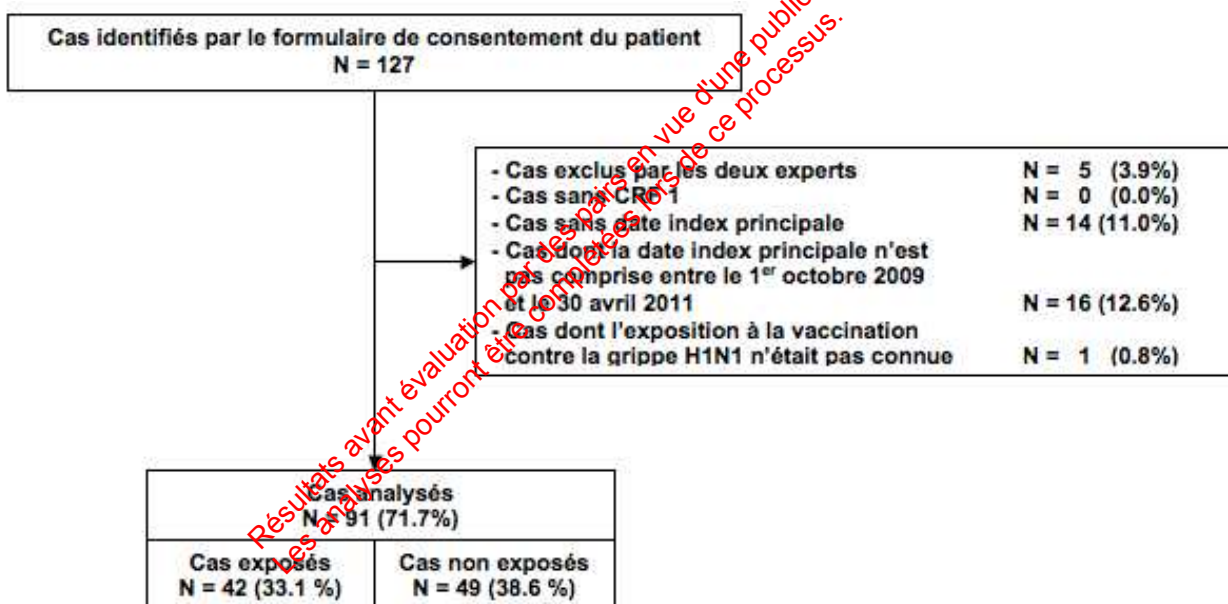


Figure 5 : Effectifs des cas exposés et non exposés à la vaccination anti H1N1 inclus dans l'étude NarcoFlu-VF

Parmi les cas considérés pour l'analyse, 61,5 % (69 % des cas exposés et 55,1 % des cas non exposés, différence non significative) avaient une date index principale comprise entre le 1^{er} juillet 2010 et le 30 avril 2011, soit après la période d'intérêt principale retenue par le consortium VAESCO (période du 1^{er} octobre 2009 au 30 juin 2010) (tableau XIV et tableau 1 de l'Annexe 5).

5.5.2 Caractéristiques socio-démographiques

Les caractéristiques des cas exposés et non exposés sont décrites dans le tableau XIV ci-dessous et le tableau 1 de l'Annexe 5.

Parmi les 91 cas analysés, 51 (56 %) étaient de sexe masculin (61,9 % des cas exposés vs. 51,0 % des cas non-exposés, différence non significative).

L'âge médian des cas à la date index principale était de 15,8 ans [13,1 ; 25,6] ; les cas exposés étaient significativement plus jeunes que les cas non exposés (âge médian : 14,5 ans [13,1 ; 21,1] vs. 20,2 ans [13,6 ; 28]). De même, la proportion représentée par les moins de 19 ans était significativement plus importante chez les cas exposés que les cas non exposés (69,0 % vs. 46,9 %).

Après validation et évaluation par le Comité de Validation, 29 des 91 cas considérés (31,9 %) présentaient une narcolepsie de niveau 1 au regard des critères définis par la Brighton Collaboration, 38 (41,8 %) une narcolepsie de niveau 2, 22 (24,2 %) une narcolepsie de niveau 3, et 2 (2,2 %) une narcolepsie de niveau 4a. Les cas exposés étaient plus susceptibles de présenter une narcolepsie de niveau 1 (n=23, 54,8 %) ; les cas non exposés, une narcolepsie de niveau 2 (n=22, 44,9 %) ou de niveau 3 (n=21, 42,9 %).

Tableau XIV : Caractéristiques socio-démographiques des cas exposés/non exposés

	Cas exposés n = 42	Cas non exposés n = 49	Total n = 91	p ⁽¹⁾
Sexe masculin, n (%)	26 (61,9)	25 (51,0)	51 (56,0)	0,30
Age à la date index principale (en années)				0,04
Médiane [IIQ]	14.5 [13.1 ; 21.0]	20.2 [13.6 ; 28.0]	15.8 [13.1 ; 25.6]	
Age à la date index principale (en classes), n (%)				0,03
< 19 ans	29 (69,0)	23 (46,9)	52 (57,1)	
≥ 19 ans	13 (31,0)	26 (53,1)	39 (42,9)	
Période comprenant la date index principale, n (%)				0,17
1er octobre 2009-30 juin 2010	13 (31,0)	22 (44,9)	35 (38,5)	
1er juillet 2010-30 avril 2011	29 (69,0)	27 (55,1)	56 (61,5)	
Niveau de classification selon la Brighton Collaboration, n (%)				<10 ⁻³
1	23 (54,8)	6 (12,2)	29 (31,9)	
2	16 (38,1)	22 (44,9)	38 (41,8)	
3	1 (2,4)	21 (42,9)	22 (24,2)	
4a	2 (4,8)	0 (0,0)	2 (2,2)	

⁽¹⁾ Test de Chi2 de Pearson ou test exact de Fisher pour comparer les variables quantitatives ; Test de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon pour comparer les variables quantitatives

5.5.3 Symptômes de la narcolepsie

Somnolence diurne excessive

Au moment du diagnostic, la totalité des cas se plaignaient de symptômes quasi-quotidiens depuis au moins un mois (tableau 2 de l'Annexe 5).

Pour les 73 cas (80,2 %) chez lesquels elle avait été réalisée avant l'initiation du traitement, le score médian à l'échelle de somnolence d'Epworth était de 16,5 [14 ; 19]. Plus de la moitié des patients présentaient donc un score supérieur à 15, signe de somnolence diurne excessive.

Aucune différence significative concernant les caractéristiques de la somnolence diurne excessive n'a été retrouvée entre les cas exposés à la vaccination anti H1N1 et les cas non exposés.

Cataplexie

Comme présenté dans le tableau XV et le tableau 4 de l'Annexe 5, 72,5 % des cas présentaient des épisodes de faiblesse musculaire avec conscience préservée, correspondant à des épisodes de cataplexie (typiques ou atypiques) (90,5 % des cas exposés vs. 57,1 % des cas non exposés, $p < 10^{-3}$). La précision concernant le caractère conservé de la conscience au cours de l'épisode était cependant manquante pour 1 patient (donnée non renseignée).

Pour 95,5 % des 66 cas présentant des cataplexies, au moins un épisode avait été provoqué par un facteur déclenchant clairement identifié (100 % des cas exposés, 89,3 % des cas non exposés). Les principaux facteurs déclenchant identifiés étaient le rire (93,7 % des cas) et les émotions (98,4 % des cas), sans différence significative entre cas exposés et non exposés. Environ deux tiers des cas analysés (68,1 %) présentaient des épisodes de cataplexie typique (88,1 % des cas exposés, vs. 51 % des cas non exposés, $p < 10^{-3}$).

Pour 78,8 % des cas présentant des cataplexies, la durée des attaques de cataplexie (typique ou atypique) était généralement inférieure à 60 secondes. La durée maximale d'un épisode de cataplexie variait de 4 à 450 secondes avec une médiane à 30 secondes [15 ; 60] (30 secondes [15 ; 60] chez les exposés, 20 secondes [15 ; 60] chez les non exposés). La médiane du nombre moyen d'épisodes de cataplexie présents par mois avant l'initiation du traitement était de 30 épisodes [4 ; 60] pour les 59 cas pour lesquels cette information était disponible ; elle ne différait pas entre les cas exposés et non exposés présentant des épisodes de cataplexie.

Une forme familiale de narcolepsie avec cataplexie était retrouvée chez 3 cas analysés (1 cas exposé et 2 cas non exposés).

Tableau XV : Caractéristiques des épisodes de cataplexie chez les cas exposés/non exposés

	Cas exposés n = 42	Cas non exposés n = 49	Total n = 91	p ⁽¹⁾
Episodes de faiblesse musculaire (cataplexie typique ou atypique), n (%)	38 (90,5)	28 (57,1)	66 (72,5)	<10 ⁻³
Avec conscience préservée⁽²⁾, n (%)	38 (100,0)	27 (96,4)	65 (98,5)	-
De type généralisée avec chute⁽²⁾, n (%)	25 (65,8)	18 (64,3)	43 (65,2)	0,90
De type partielle⁽²⁾, n (%)	37 (97,4)	25 (89,3)	62 (93,9)	0,30
Plus d'un épisode a été provoqué par un facteur déclenchant clair⁽²⁾, n (%)	38 (100,0)	25 (89,3)	63 (95,5)	0,07
Le rire est un facteur déclenchant identifié⁽²⁾, n (%)	35 (92,1)	24 (96,0)	59 (93,7)	1,0
Les émotions sont un facteur déclenchant identifié⁽²⁾, n (%)	37 (97,4)	25 (100,0)	62 (98,4)	-
Durée des attaques généralement inférieure à 30 secondes⁽²⁾, n (%)	30 (78,9)	22 (78,6)	52 (78,8)	1,0
Durée maximale d'un épisode (en secondes)⁽²⁾				0,73
Effectif (manquants)	29 (9)	21 (7)	50 (16)	
Médiane [IIQ]	30 [15 ; 60]	20 [15 ; 60]	30 [15 ; 60]	
Fréquence des épisodes (avant traitement) par mois⁽²⁾				0,22
Effectif (manquants)	5 (8)	24 (4)	59 (7)	
Médiane [IIQ]	30,4 [17,4 ; 91,3]	30,4 [2,7 ; 60,9]	30,4 [4,3 ; 60,9]	
Episodes de cataplexie typique, n (%)				
Non	5 (11,9)	24 (49,0)	29 (31,9)	<10 ⁻³
Oui	37 (88,1)	25 (51,0)	62 (68,1)	

⁽¹⁾ Test de Chi2 de Pearson ou test exact de Fisher pour comparer les variables qualitatives ; Test de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon pour comparer les variables quantitatives

⁽²⁾ Parmi les patients concernés

Résultats avant évaluation par des pairs envoyés d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus scientifique.

Autres symptômes et troubles associés

Les troubles du sommeil associés les plus fréquents étaient les hallucinations hypnagogiques (48,4 % des cas) et les paralysies du sommeil (30,8 % des cas). Ces deux troubles du sommeil étaient davantage retrouvés chez les cas exposés (respectivement 57,1 % et 38,1 %) que chez les cas non exposés (respectivement 40,8 % et 24,5 %). Ces différences n'apparaissent cependant pas significatives au sein de la population d'étude (tableau 8 de l'Annexe 5).

Seuls 6,6 % des cas présentaient des troubles respiratoires du sommeil lors du diagnostic (4,8 % des cas exposés et 8,2 % des cas non exposés).

Un peu moins d'un cas sur deux (46,2 %) présentait des troubles du sommeil nocturne (42,9 % des exposés et 49,0 % des non exposés). Les troubles les plus souvent déclarés étaient la parasomnie (21,4 % des cas, 16,7 % des exposés et 25 % des non exposés), la somnolence (19 % des cas, 22,2 % des exposés et 16,7 % des non exposés), la dyssomnie (16,7 % des cas, 5,6 % des exposés et 25 % des non exposés) et les éveils en cours de sommeil (16,7 % des cas, 22,2 % des exposés et 12,5 % des non exposés) (tableau 8 de l'Annexe 5).

Parmi les cas inclus, 3,3 % (3 cas exposés) prenaient des sédatifs au moment du diagnostic.

Une prise de poids significative suite à l'apparition des premiers symptômes de la narcolepsie était retrouvée chez un peu moins d'un cas sur deux (45,1 %). Elle concernait plus fréquemment les exposés que les non exposés (54,8 % vs. 36,7 %), sans différence significative (tableau 8 de l'Annexe 5).

5.5.4 Autres données cliniques

Chronologie d'installation des symptômes

Pour les 91 cas exposés / non exposés inclus, le délai médian entre la date index principale (date de prise de contact pour la réalisation du premier TIE) et le premier diagnostic de narcolepsie était de 1 mois [0,2 ; 3,1] (0,9 mois [0,1 ; 1,1] chez les cas exposés et 1,6 mois chez les cas non exposés [0,2 ; 3,2], différence non significative) (tableau XVI et tableau 5 de l'Annexe 5).

Pour les 76 cas ayant la date d'apparition de la SDE suffisamment détaillée (mois, année) (38 cas dans chacun des deux groupes), le délai médian entre l'apparition de la SDE et la date index principale était de 8,1 mois [3,9 ; 12,6]. Ce délai était significativement plus court chez les cas exposés (7,6 mois [2,8 ; 10,7] vs. 11,1 mois [4,7 ; 18,4] chez les cas non exposés) (figure 6, tableau XVI et tableau 5 de l'Annexe 5). Si l'on considère les 59 patients ayant une date d'apparition de la SDE suffisamment détaillée (mois, année), et présentant une cataplexie, le délai médian entre l'apparition de la SDE et la date index principale était de 6,8 mois [3,3 ; 11,8]. Ce délai est plus court chez les cas exposés que les cas non exposés (6,5 mois [2,4 ; 10,7] vs. 8,9 mois [4,4 ; 13,8]) mais cette différence n'est pas significative. Si l'on considère les 17 patients ayant une date d'apparition de la SDE suffisamment détaillée (mois, année), et ne présentant pas de cataplexie, le délai médian entre l'apparition de la SDE et la date index principale était de 12,6 mois [6,4 ; 25,3]. Ce délai est de 12,1 mois [8,0 ; 62,4] chez les exposés et de 13,0 mois [5,8 ; 25,3]) sans différence significative entre les 2 groupes (figure 6, tableau XVI et tableau 5 de l'Annexe 5).

Pour les 76 cas ayant la date d'apparition de la SDE suffisamment détaillée (mois, année), le délai médian entre l'apparition de la SDE et le premier diagnostic de narcolepsie était de 10,8 mois [5,1 ; 17,3]. Ce délai était plus court chez les cas exposés que les cas non exposés (8,7 mois [4,8 ; 13,4] vs. 13 mois [7,3 ; 19,1]) mais cette différence n'est pas significative (figure 6, tableau XVI et tableau 5 de l'Annexe 5).

Les cataplexies pouvant apparaître avant ou après la SDE, la date index principale ou la date de diagnostic, les délais entre l'apparition des cataplexies et ces différentes dates index n'ont pas été présentés.

	Apparition SDE	Date index principale	Diagnostic
Cas exposés		7,6	8,7
Cas non exposés		11,1	13
Cas exposés avec cataplexie		6,5	8,2
Cas non exposés avec cataplexie		8,9	11,7
Cas exposés sans cataplexie		12,1	14
Cas non exposés sans cataplexie		13	16,4

Figure 6 : Chronologie des trois dates index chez les cas exposés et non exposés (en mois)

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

Tableau XVI. Chronologie et délais entre installation des symptômes de narcolepsie et dates index chez les cas

	Cas exposés n = 42	Cas non exposés n = 49	Total n = 91	p ⁽¹⁾
Délai entre la prise de contact pour la réalisation du premier TILE et le premier diagnostic de la narcolepsie (en mois)				0,71
Effectif (manquants)	42 (0)	49 (0)	91 (0)	
Médiane [IIQ]	0,9 [0,1 ; 3,1]	1,6 [0,2 ; 3,2]	1,0 [0,2 ; 3,1]	
Délai entre l'apparition de la SDE et la prise de contact pour la réalisation du premier TILE (en mois)⁽²⁾				0,03
Effectif (manquants)	38 (4)	38 (11)	76 (15)	
Médiane [IIQ]	7,6 [2,8 ; 10,7]	11,1 [4,7 ; 18,4]	8,1 [3,9 ; 12,6]	
Chez les patients avec cataplexie⁽²⁾				0,08
Effectif (manquants)	3 (3)	24 (4)	59 (7)	
Médiane [IIQ]	6,5 [2,4 ; 10,7]	8,9 [4,4 ; 13,8]	6,8 [3,3 ; 11,8]	
Chez les patients sans cataplexie⁽²⁾				0,76
Effectif (manquants)	3 (1)	14 (7)	17 (8)	
Médiane [IIQ]	12,1 [8,0 ; 62,4]	13,0 [5,8 ; 25,3]	12,6 [6,4 ; 25,3]	
Délai entre l'apparition de la SDE et le premier diagnostic de la narcolepsie (en mois)⁽²⁾				0,05
Effectif (manquants)	38 (4)	38 (11)	76 (15)	
Médiane [IIQ]	8,7 [4,8 ; 13,4]	13,0 [7,3 ; 19,1]	10,8 [5,1 ; 17,3]	
Chez les patients avec cataplexie⁽²⁾				0,16
Effectif (manquants)	35 (3)	24 (4)	59 (7)	
Médiane [IIQ]	8,2 [4,2 ; 12,3]	11,7 [4,8 ; 18,1]	9,8 [4,7 ; 16,5]	
Chez les patients sans cataplexie⁽²⁾				0,76
Effectif (manquants)	3 (1)	14 (7)	17 (8)	
Médiane [IIQ]	14,0 [10,3 ; 62,4]	16,4 [8,4 ; 25,3]	16,2 [8,8 ; 25,3]	

⁽¹⁾ Test de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon pour comparer les variables quantitatives

⁽²⁾ Parmi les patients concernés

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

Délai d'apparition des symptômes après vaccination chez les cas exposés au vaccin anti H1N1

Chez les cas exposés au vaccin anti H1N1, le délai médian entre la vaccination et la date index principale était de 9,8 mois [5,1 ; 12,1] et le délai médian entre la vaccination et le diagnostic de narcolepsie de 11,4 mois [8,0 ; 15,2] (tableau XVII et tableau 6 de l'Annexe 5). Chez les cas exposés dont la date d'apparition de la SDE était suffisamment détaillée (mois, année) (n=38), le délai médian entre la vaccination anti H1N1 et la survenue de la SDE était estimé à 1,9 mois [0,9 ; 3,7]. Enfin, chez les cas exposés avec cataplexie et dont la date de première cataplexie était suffisamment détaillée (mois, année) (n=33), le délai médian entre la vaccination et la survenue de la première cataplexie était de 3 mois [1,2 ; 7,5].

Tableau XVII : Données de vaccination contre la grippe H1N1 chez les cas exposés

	Cas exposés n = 42
Spécialité de la 1ère vaccination contre la grippe H1N1⁽¹⁾, n (%)	
Non renseigné	2 (4,8)
Pandemrix®	36 (85,7)
Panenza®	4 (9,5)
Délai entre la vaccination contre la grippe H1N1 et la prise de contact pour la réalisation du premier TIE (en mois)⁽¹⁾	
Médiane [IIQ]	9,8 [5,1 ; 12,1]
Délai entre la vaccination contre la grippe H1N1 et le premier diagnostic de la narcolepsie (en mois)⁽¹⁾	
Médiane [IIQ]	11,4 [8,0 ; 15,2]
Délai entre la vaccination contre la grippe H1N1 et l'apparition de la SDE (en mois)⁽¹⁾	
Effectif (manquants)	38 (4)
Médiane [IIQ]	1,9 [0,9 ; 3,7]
Délai entre la vaccination contre la grippe H1N1 et la survenue de la première cataplexie (en mois)⁽¹⁾	
Effectif (manquants)	33 (5)
Médiane [IIQ]	3,0 [1,2 ; 7,5]

⁽¹⁾ Parmi les patients concernés

Explorations du sommeil

Pour les 91 cas analysés, les données des enregistrements polysomnographiques indiquent que le temps total de sommeil de nuit était en médiane de 480 minutes [417 ; 509], soit une durée totale de sommeil inaltérée. Il n'y a pas de différence significative entre les cas exposés et les non exposés (484,5 minutes vs. 473 minutes). La latence médiane d'endormissement de nuit en sommeil paradoxal était de 44 minutes [4 ; 100] (27,8 minutes [2 ; 122] chez les cas exposés vs. 49,8 minutes [4,5 ; 98,0] chez les cas non exposés sans différence significative entre les 2 groupes) (tableau XVIII et tableau 10 de l'Annexe 5).

Le nombre de tests itératifs de latence d'endormissement généralement réalisés au cours de la journée est de cinq. A la suite de ces cinq enregistrements, la latence moyenne d'endormissement ainsi que le nombre d'endormissement en sommeil paradoxal sont calculés pour chaque patient. Parmi les 91 cas analysés, 87 cas (95,6 %) présentaient une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes, signe de somnolence diurne excessive. La valeur médiane de cette latence était de 3,7 minutes [2,5 ; 5,7] pour l'ensemble des cas. Elle était de 3,5 minutes [2,3 ; 5,4] chez les cas exposés et de 3,8 minutes [2,8 ; 6,7] chez les cas non exposés, non significativement différente entre les groupes (tableau XVIII et tableau 10 de l'Annexe 5).

Parmi les 91 cas analysés, 89 cas (97,8 %) présentaient au moins 2 épisodes d'endormissement en sommeil paradoxal, indiquant une anormalité du sommeil avec des passages immédiats en sommeil paradoxal (c'est-à-dire moins de 15 minutes après l'endormissement) telle qu'elle est observée chez les narcoleptiques. Le nombre médian d'endormissement en sommeil paradoxal était de 4 [3 ; 4] pour les 90 cas pour lesquels l'information était disponible. Il était significativement plus élevé chez les cas exposés (4 [3 ; 5] vs. 3 [2,5 ; 4] chez les non exposés) (tableau XVIII et tableau 10 de l'Annexe 5).

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

Tableau XVIII. Exploration du sommeil des cas exposés/non exposés

	Cas exposés n = 42	Cas non exposés n = 49	Total n = 91	p ⁽¹⁾
Enregistrements polysomnographiques				
Temps de sommeil total sur l'enregistrement (en min)				0,29
Effectif (manquants)	42 (0)	49 (0)	91 (0)	
Médiane [IIQ]	484,5 [444 ; 509]	473,0 [408 ; 508]	480,0 [417 ; 509]	
Test itératif de latence d'endormissement (TILE)				
Latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes (12 min chez l'enfant), n (%)				1,0
Effectif (manquants)	42 (0)	49 (0)	91 (0)	
Non renseigné	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Non	1 (2,4)	2 (4,1)	3 (3,3)	
Oui	40 (95,2)	47 (95,9)	87 (95,6)	
Latence moyenne d'endormissement (en min)				0,44
Effectif (manquants)	42 (0)	49 (0)	91 (0)	
Médiane [IIQ]	3,5 [2,3 ; 5,4]	3,8 [2,8 ; 6,7]	3,7 [2,5 ; 5,7]	
Au moins 2 périodes d'endormissement en sommeil paradoxal, n (%)				0,47
Non renseigné	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,1)	
Non	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Oui	41 (97,6)	48 (98,0)	89 (97,8)	
Nombre d'endormissements en sommeil paradoxal				0,01
Effectif (manquants)	42 (0)	48 (1)	90 (1)	
Médiane [IIQ]	4,0 [3 ; 5]	3,0 [2,5 ; 4]	4,0 [3 ; 4]	

⁽¹⁾ Test de Chi2 de Pearson ou test exact de Fisher pour comparer les variables qualitatives ; Test de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon pour comparer les variables quantitatives

Typage HLA et Mesure de l'hypocrétine-1 dans le LCR

Le typage HLA avait été réalisé et les résultats étaient disponibles pour 84,6 % des cas (83,3 % des cas exposés et 85,7 % des cas non exposés). Parmi ces 77 cas ayant fait l'objet d'un typage HLA, le groupe HLA DQB1*0602 était retrouvé chez 64 cas (83,1 %). Il était respectivement retrouvé chez 97,1 % et 71,4 % des cas exposés et non exposés chez lesquels la recherche avait été effectuée ($p=0,004$). Par ailleurs, le groupe HLA DRB1*1501 était retrouvé chez 15,6 % des cas (20 % des cas exposés et 11,9 % des cas non exposés), chez lesquels le groupe HLA DQB1*0602 était également présent (tableau XIX et tableau 11 de l'Annexe 5).

La concentration en hypocretine-1 a été mesurée chez environ un tiers des cas (35,2 %), plus fréquemment chez les exposés que chez les non exposés (57,1 % vs. 16,3 %, respectivement, $p<10^{-4}$). Parmi les 32 cas ayant réalisé le dosage de l'hypocrétine-1, 84,4 % ($n=27$) présentaient des cataplexies (91,6 % ($n=22$) des cas exposés et 62,5 % ($n=5$) des cas non exposés) (tableau XIX et tableau 9 de l'Annexe 5).

Chez 90,6 % des 32 cas chez lesquels le dosage avait été effectué, une déficience en hypocretine-1 était retrouvée (concentration < 110 pg/ml). Elle concernait 95,8 % des exposés et 75,0 % des cas non exposés chez lesquels le dosage avait été effectué (tableau XIX et tableau 9 de l'Annexe 5).

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

Tableau XIX. Typage HLA et concentration d'hypocrétine-1 dans le LCR chez les cas exposés/non exposés

	Cas exposés n = 42	Cas non exposés n = 49	Total n = 91	p ⁽¹⁾
Réalisation d'un typage HLA, n (%)				0,04
Non renseigné	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,1)	
Non	1 (2,4)	5 (10,2)	6 (6,6)	
Oui	35 (83,3)	42 (85,7)	77 (84,6)	
En cours	6 (14,3)	1 (2,0)	7 (7,7)	
Typage HLA positif pour DQB1*0602⁽²⁾, n (%)				0,004
Non renseigné	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)	
Non	1 (2,9)	11 (26,2)	12 (15,6)	
Oui	34 (97,1)	30 (71,4)	64 (83,1)	
Typage HLA positif pour DRB1*1501⁽²⁾, n (%)				0,16
Non renseigné	19 (54,3)	16 (38,1)	35 (45,5)	
Non	9 (25,7)	21 (50,0)	30 (39,0)	
Oui	7 (20,0)	5 (11,9)	12 (15,6)	
Typage HLA positif pour DQB1*0602 et DRB1*1501⁽²⁾, n (%)				0,16
Non renseigné	19 (54,3)	16 (38,1)	35 (45,5)	
Non	9 (25,7)	21 (50,0)	30 (39,0)	
Oui	7 (20,0)	5 (11,9)	12 (15,6)	
Hypocrétine-1 mesurée dans le LCR, n (%)				<10 ⁻⁴
Non renseigné	2 (4,8)	1 (2,0)	3 (3,3)	
Non	16 (38,1)	40 (81,6)	56 (61,5)	
Oui	24 (57,1)	8 (16,3)	32 (35,2)	
Patient ayant une concentration d'hypocrétine-1 < 110 pg/ml⁽²⁾, n (%)				0,41
Non renseigné	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (3,1)	
Non	1 (4,2)	1 (12,5)	2 (6,3)	
Oui	23 (95,8)	6 (75,0)	29 (90,6)	
Hypocrétine-1 mesurée dans le LCR chez les patients avec cataplexie, n (%)				<10 ⁻³
Non renseigné	2 (5,3)	1 (3,6)	3 (4,5)	
Non	14 (36,8)	22 (78,6)	36 (54,5)	
Oui	22 (57,9)	5 (17,9)	27 (40,9)	

⁽¹⁾ Test de Chi2 de Pearson ou test exact de Fisher pour comparer les variables qualitatives ; Test de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon pour comparer les variables quantitatives

⁽²⁾ Parmi les patients concernés

5.5.5 Description des cas exposés et non exposés selon la période et selon l'âge

La description des cas exposés et non exposés selon la période (période 1 : 1^{er} octobre 2009-30 juin 2010 ; période 2 : 1^{er} juillet 2010-30 avril 2011) est présentée dans les tableaux 21 à 31 de l'Annexe 5.

La description des cas exposés et non exposés selon l'âge (< 19 ans et ≥19 ans) est présentée dans les tableaux 12 à 20 de l'Annexe 5.

Les 91 cas analysés avaient majoritairement (61,5 %, n=56) leur date index principale comprise dans la période 2, soit après la période retenue par le consortium VAESCO (période du 1^{er} avril 2009 au 30 juin 2010, comprenant la totalité de la période 1). La proportion de vaccinés contre la grippe H1N1 était de 37,1 % chez les cas ayant leur date index principale comprise dans la période 1 et de 51,8 % chez les cas ayant leur date index principale comprise dans la période 2. (tableau 21 de l'Annexe 5).

Les 91 cas analysés étaient majoritairement des cas âgés de moins de 19 ans (57,1 %, n=52) (tableau 12 de Annexe 5). La proportion de cas exposés semblait plus importante chez les cas de moins de 19 ans que chez les cas de 19 ans et plus (55,8 %, n=29 et 33,3 %, n=13 respectivement) et inversement pour la proportion de cas non exposés (44,2 %, n=23 chez les moins de 19 ans et 66,7 %, n=26 chez les cas de 19 ans et plus) (tableau 12 de Annexe 5).

Caractéristiques

Parmi les 91 cas analysés et évalués par le Comité de validation, la proportion de narcolepsie de niveau 1 était significativement plus importante chez les cas exposés que chez les non exposés (54,8 % vs. 12,2 %). Les narcolepsies de niveau 2 et 3 étaient moins fréquemment retrouvées chez les cas exposés que chez les non exposés (38,1 % et 2,4 % vs. 44,9 % et 42,9 %) (tableau 2 de l'Annexe 5).

La proportion de narcolepsie de niveau 1 et 2 était respectivement de 84,6 % et 15,4 % chez les cas exposés ayant leur date index principale dans la période 1 contre 41,4 % et 48,3 % chez les cas exposés ayant leur date index principale comprise dans la période 2 (tableau 22 de l'Annexe 5).

La proportion de narcolepsie de niveau 1 et 2 était respectivement de 62,1 % et 37,9 % chez les cas exposés de moins de 19 ans contre 38,5 % pour chacun des 2 niveaux chez les cas exposés de 19 ans et plus (tableau 13 de l'Annexe 5).

Symptômes de la narcolepsie

72,5 % des cas présentaient des cataplexies (90,5 % des cas exposés vs. 57,1 % des cas non exposés, $p < 10^{-3}$). Environ deux tiers des cas analysés (68,1 %) présentaient des épisodes de cataplexie typique (88,1 % des cas exposés vs. 51 % des cas non exposés, $p < 10^{-3}$) (tableau 4 de l'Annexe 5).

La proportion de cas exposés avec cataplexie typique apparaissait plus élevée chez les cas exposés dont la date index principale était comprise dans la période 1 (92,3 % vs. 86,2 % des cas exposés dont la date index principale était comprise dans la période 2) (tableau 24 de l'Annexe 5). Elle apparaissait également plus élevée chez les cas de moins de 19 ans (93,1 % vs. 76,9 % des cas exposés de 19 ans et plus) (tableau 14 de l'Annexe 5).

Chronologie d'installation des symptômes

Pour les 76 cas pour lesquels la date d'apparition de la SDE était suffisamment détaillée (mois, année) (38 cas dans chacun des deux groupes), le délai médian entre l'apparition de la SDE et la date index principale (date de prise de contact pour la réalisation du premier TILE) était de 8,1 mois [3,9 ; 12,6]. Ce délai était significativement plus court chez les cas exposés (7,6 mois [2,8 ; 10,7] vs. 11,1 mois [4,7 ; 18,4] chez les cas non exposés) (tableau 5 de l'Annexe 5).

Pour les 38 cas exposés, le délai médian entre l'apparition de la SDE et la date index principale était de 8,3 mois [2,4 ; 10,7] chez les exposés de moins de 19 ans et de 4,7 mois [3,4 ; 8] chez les exposés de 19 ans et plus (âge à la date index principale) (tableau 15 de l'Annexe 5).

Délai d'apparition des symptômes après vaccination chez les cas exposés au vaccin anti H1N1

Chez les cas exposés au vaccin anti H1N1, le délai médian entre la vaccination et la date index principale était de 9,8 mois [5,1 ; 12,1] et le délai médian entre la vaccination et le diagnostic de narcolepsie de 11,4 mois [8 ; 15,2] (tableau 6 de l'Annexe 5). Chez les cas exposés dont la date d'apparition de la SDE était suffisamment détaillée (mois, année) (n=38), le délai médian entre la vaccination anti H1N1 et la survenue de la SDE était estimé à 1,9 mois [0,9 ; 3,7]. Enfin, chez les cas exposés avec cataplexie et dont la date de première cataplexie était renseignée (n=33), le délai médian entre la vaccination et la survenue de la première cataplexie était de 3 mois [1,2 ; 7,5].

Chez les cas exposés de moins de 19 ans, le délai médian entre la vaccination anti H1N1 et la date index principale était de 10,7 mois [5,1 ; 12,6] contre 7,6 mois [4,4 ; 11] chez les cas exposés âgés de 19 ans et plus. De même, le délai médian entre la vaccination et le diagnostic de narcolepsie était de 11,8 mois [8,9 ; 15,2] chez les exposés de moins de 19 ans et de 9,7 mois [6,7 ; 12,2] chez les exposés de 19 ans et plus à la date index principale (tableau 16 de l'Annexe 5).

Pour les 38 cas exposés dont la date d'apparition de la SDE était suffisamment détaillée (mois, année), le délai médian entre la vaccination anti H1N1 et l'apparition de la SDE était estimé à 1,9 mois ([1,0 ; 4,5] et [0,9 ; 3,7]) à la fois chez les cas de moins de 19 ans et les cas de 19 ans et plus.

Chez les 33 cas exposés présentant des cataplexies et dont la date de première cataplexie était suffisamment détaillée (mois, année), le délai médian entre la vaccination anti H1N1 et la survenue de la première cataplexie était de 4,5 mois [1,9 ; 8,7] chez les cas de moins de 19 ans et de 1,5 mois [0,8 ; 4] chez les cas de 19 ans et plus (tableau 16 de l'Annexe 5).

Aucune différence de chronologie ou de délai en fonction de la période n'a été présentée car ces différences ne pourraient être interprétées. En effet, la durée des délais pouvait conditionner l'appartenance à une période. Par exemple, à date de début de SDE identique et précoce, un patient avec un délai court jusqu'à la date de réalisation du TILE (date index principale) pourra être classé dans la période 1 alors qu'un patient avec un délai long sera obligatoirement classé dans la période 2.

Explorations du sommeil

Le nombre médian d'endormissement en sommeil paradoxal était de 4 [3 ; 4] pour les 90 cas analysés et pour lesquels l'information était disponible. Il était significativement plus élevé chez les cas exposés (4 [3 ; 5] vs. 3 [2,5 ; 4] chez les non exposés) (tableau 10 de l'Annexe 5).

Le nombre médian d'endormissement en sommeil paradoxal était de 4 [4 ; 4], [3 ; 5] à la fois pour les cas exposés les cas ayant leur date index principale comprise dans la période 1 et les cas exposés comprise dans la période 2 (tableau 30 de l'Annexe 5).

Le nombre médian d'endormissement en sommeil paradoxal était de 4 [3 ; 4], [3 ; 5] à la fois pour les cas exposés de moins de 19 ans et les cas exposés de 19 ans et plus (tableau 19 de l'Annexe 5).

Typage HLA

Le typage HLA avait été réalisé et les résultats étaient disponibles pour 84,6 % des cas (83,3 % des cas exposés et 85,7 % des cas non exposés). Parmi ces 77 cas ayant fait l'objet d'un typage HLA, le groupe HLA DQB1*0602 était retrouvé chez 64 (83,1 %). Il était respectivement retrouvé chez 97,1 % et 71,4 % des cas exposés et non exposés chez lesquels la recherche avait été effectuée et dont les résultats étaient disponibles ($p=0,004$) (tableau 11 de l'Annexe 5).

Pour les cas exposés chez lesquels le typage avait été effectué, le groupe HLA DQB1*0602 était retrouvé chez l'ensemble (100 %) de ceux dont la date index principale était comprise dans la période 1 et chez 95,7 % de ceux dont la date index principale était comprise dans la période 2 (tableau 31 de l'Annexe 5).

Par ailleurs, le groupe HLA DQB1*0602 était retrouvé chez la totalité (100 %) des cas exposés de moins de 19 ans et chez 90,9 % des cas exposés de 19 ans et plus chez lesquels le typage HLA avait été réalisé (pour 82,8 % des cas exposés de moins de 19 ans et pour 84,6 % des cas exposés de 19 ans et plus) (tableau 20 de l'Annexe 5).

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.

6 DISCUSSION

Entre le 23 Août 2011 et le 30 Avril 2012, ont été inclus dans l'étude NarcoFlu-VF 127 cas de narcolepsie, dont 122 ont pu être validés par un comité d'experts et 112 assortis à au moins un témoin en fonction de l'âge, du sexe, et de la zone géographique de prise en charge, pour un total de 286 témoins inclus.

Parmi ces 112 cas avec témoins assortis, 27 (et 84 témoins assortis) n'avaient pas de date index principale de renseignée ou celle-ci était comprise entre le 01/04/2009 et le 30/09/2009 les rendant éligibles à l'étude VAESCO mais non inclus dans les analyses de l'étude NarcoFlu-VF (période du 01/10/2009 au 30/04/2011). De ce fait, au sein de la population totale des patients inclus, le nombre de patients éligibles pour les analyses cas-témoins réalisées dans le cadre de l'étude NarcoFlu-VF au regard de la période de la date index principale comprenait 85 cas et 202 témoins assortis, sur lesquels 83 cas et 194 témoins ont pu être inclus dans les analyses cas-témoins. Parmi ces cas, 45 % avaient été vaccinés contre la grippe A H1N1, 90 % de ces vaccinations ayant été réalisées en utilisant le vaccin Pandemrix[®] (seuls 4 cas exposés avaient été vaccinés avec le vaccin non-adjuventé Panenza[®]). Les faibles effectifs de cas vaccinés par le Panenza[®] ne permettent de conclure concernant le risque éventuel pour ce vaccin (il n'est en particulier pas possible d'assurer qu'il diffère de celui observé avec, essentiellement, des cas exposés au Pandemrix[®]).

Ces analyses retrouvaient une association entre vaccination contre la grippe A H1N1 et narcolepsie, avec un Odds Ratio (OR) estimé à 4,6 (intervalle de Confiance à 95 %, IC95 % : 2,3 – 8,9) pour l'analyse portant sur la date index principale et la totalité de la population éligible, sans différence apparente selon la période d'étude (période pré-médiatisation : OR [IC95 %] = 4,5 [1,4 – 14,7] ; période post-médiatisation : OR [IC95 %] = 4,6 [2,0 – 10,3]) ou selon l'âge des cas (< 19 ans : OR [IC95 %] = 5,1 [2,1 – 12,3] ; ≥ 19 ans OR [IC95 %] = 3,9 [1,4 – 11,0]). Cette association était également retrouvée dans les analyses réalisées selon la date de diagnostic et la date rapportée de début de somnolence diurne, pour la population globale et pour les différents sous-groupes étudiés, sauf pour le sous-groupe portant sur la période pré-médiatisation dans l'analyse réalisée selon la date de diagnostic (OR [IC95 %] = 2,8 [1,0 – 8,2]). Elle était également retrouvée pour la population globale dans les analyses de sensibilité utilisant la date index principale mais excluant les professionnels de santé (OR [IC95 %] = 8,3 [3,4 – 20,3]) ; dans cette analyse de sensibilité, le modèle réalisé chez les cas de 19 ans et plus était non-convergent. Elle était également retrouvée dans les analyses de sensibilité excluant les cas dont la date rapportée de début de somnolence diurne précédait la date de vaccination anti H1N1 et leurs témoins assortis (OR [IC95 %] = 3,3 [1,5 – 7,2]), sans différence apparente selon l'âge des cas.

L'association retrouvée chez les cas de moins de 19 ans et leurs témoins apparaît cohérente avec les données de la littérature publiées à la suite des premières études réalisées en Finlande, en Suède, et en Irlande^{6-9, 14}. En revanche, cette étude est la première à retrouver une association entre vaccination anti-H1N1 et narcolepsie chez l'adulte, une telle association n'ayant pas été retrouvée ni dans l'étude de cohorte suédoise (utilisant comme date index la date de diagnostic), ni dans l'étude irlandaise (utilisant comme date index la date de premiers symptômes)⁹. L'étude finlandaise ne rapportait pas non plus une association de ce type chez l'adulte, mais il semble qu'elle se soit limitée à l'étude de l'association chez les moins de 19 ans⁸. C'était également le cas dans l'étude en série de cas suédoise, qui n'avait par ailleurs considéré que des cas de narcolepsie avec cataplexie¹⁴.

Par rapport aux cas non exposés inclus dans l'étude, les cas exposés au vaccin anti-H1N1 apparaissaient plus jeunes (14,5 vs. 20,2 ans d'âge médian pour les non exposés), avec 69 % de cas de moins de 19 ans chez les exposés contre 47 % chez les non exposés. Les cas exposés

étaient en outre plus fréquemment atteints de narcolepsie avec cataplexie (91 % contre 57 % chez les non exposés), et de ce fait plus souvent porteur du groupe HLA DQB1*0602 associée à cette forme particulière de narcolepsie (81 % vs. 61 % des non exposés). En outre les cas exposés présentaient un nombre d'endormissement en sommeil paradoxal supérieur à celui des cas non exposés (4 vs. 3) constatés à la réalisation des TILE. Ces données sont cohérentes avec les premières publications portant sur des cas de narcolepsie survenus après vaccination anti H1N1, qui rapportaient essentiellement des cas de narcolepsie avec cataplexie observés chez l'enfant^{2, 6, 8, 9, 15}.

Le caractère non-significatif de l'association retrouvée pour la période pré-médiatisation dans l'analyse utilisant la date de diagnostic (OR [IC95 %] = 2,8 [1,0 – 8,2]) doit être considéré avec précaution. Tout d'abord, ce résultat était très proche de la significativité (p=0,06), et l'analyse de ce sous-groupe avec cette date index constituait probablement la situation la plus conservatrice au regard de la chronologie des événements. Les délais entre survenue des premiers symptômes, recours aux soins pour suspicion diagnostique, et apport du diagnostic peuvent être très longs dans la narcolepsie, comme cela est rapporté dans la littérature¹⁶ et décrit dans l'analyse portant sur les caractéristiques des cas exposés et non exposés. La période pré-médiatisation s'étendait du 1^{er} octobre 2009 au 30 juin 2010, soit 9 mois. Pour qu'un cas exposé puisse être considéré pour cette période, il fallait donc qu'il ait, après avoir été vacciné (entre octobre 2009 et février 2010 essentiellement) : i) présenté des premiers symptômes, ii) ait pris rendez-vous pour un bilan diagnostic supposant des symptômes marquants, iii) ait pu faire réaliser les enregistrements du sommeil permettant de porter le diagnostic sur une période de 4 à 9 mois, ce qui est extrêmement court. Ainsi, pour cette analyse utilisant la plus tardive des trois dates index retenues (la date de diagnostic), les cas vaccinés avaient a priori, du fait des caractéristiques d'installation habituelles des symptômes de la narcolepsie (progressive et prolongée), beaucoup plus de probabilité d'être considérés pour la période post-médiatisation que pour la période pré-médiatisation; une association plus forte pour cette seconde période que pour la période pré-médiatisation était donc attendue, quel que soit l'impact de cette médiatisation. Une telle différence de force d'association n'a cependant pas été constatée, ce qui pourrait conduire à l'hypothèse d'une installation plus rapide des symptômes chez les patients vaccinés, alors soutenue par les délais plus courts observés entre premiers symptômes et prise de rendez-vous pour les TILE ou premiers symptômes et diagnostic chez les cas exposés par rapport aux cas non exposés. Il est cependant difficile de conclure en ce sens dans le cadre de l'étude NarcoFlu-VF, dont la puissance pour constater une différence de risque entre périodes était limitée pour cette analyse utilisant la date de diagnostic.

Si les résultats de cette étude permettent de conclure à une association entre la vaccination anti-H1N1 et la survenue de narcolepsie, avec une forte représentation de cas de narcolepsie avec cataplexie comme rapporté dans la littérature, l'étude présente cependant des limites. La forte représentation des professionnels de santé parmi les témoins adultes inclus est associée à une fréquence de vaccination anti-H1N1 dans le groupe des témoins très supérieure à celle observée dans la population française. Cette situation conservatrice 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 et leurs témoins assortis. Cette situation pourrait également expliquer la fréquence supérieure d'antécédents de vaccination contre la grippe saisonnière observée chez les témoins comparés aux cas. De ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée de l'association constatée entre l'existence de ces antécédents et la moindre fréquence de narcolepsie et ne permettait donc pas de conclure concernant l'association retrouvée entre l'existence de ces antécédents et une moindre fréquence de narcolepsie.

L'utilisation de témoins hospitaliers implique que les patients étaient inclus à la suite de leur prise en charge à l'hôpital dans le cadre d'une maladie diagnostiquée ou d'un bilan de santé. L'ensemble des covariables recueillies n'a de ce fait pu être considéré pour les analyses multivariées, certaines concernant les comorbidités des cas et des témoins constituant des motifs

de recours aux soins pour les témoins. C'était en particulier le cas des antécédents d'épilepsie, de migraine ou de maladie auto-immune. Cette limite est cependant inhérente à toute étude cas-témoins utilisant des témoins hospitaliers.

Les effectifs, suffisants pour les analyses portant sur l'association entre vaccination anti H1N1 et narcolepsie, dans la population globale de l'étude comme dans la plupart des sous-groupes étudiés, apparaissaient le plus souvent insuffisants pour la prise en compte des covariables dans les analyses multivariées.

Enfin l'hypothèse soulevée dans la littérature de l'influence de la grippe, et en particulier de la grippe A (H1N1)^{12, 13}, sur le risque de narcolepsie n'a pu être prise en compte. Cette hypothèse, pourtant très importante, avait motivé la considération des cas et des témoins dont la date index était comprise entre avril 2009 et octobre 2009 pour l'étude européenne VAESCO et la contribution de l'étude NarcoFlu-VF à cette étude. Son exploration nécessiterait, 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. Si prélèvement sanguin a pu être réalisé chez un certain nombre de cas et de témoins, le budget de l'étude ne comprenait pas d'enveloppe destinée à la réalisation de ces sérologies.

Pour conclure, il faut rappeler la différence existant entre 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 NarcoFlu-VF (01/10/2009 au 30/04/2011). Dans cette dernière en particulier, les sujets recrutés pour la période du 01/04/2009 au 30/09/2009 pour la contribution à l'étude VAESCO n'ont pas été considérés pour les analyses car leur probabilité d'être exposés au vaccin anti H1N1 était nulle (date index principale antérieure à la date de début de la campagne de vaccination en France). Cette différence explique certainement pour partie les différences observées entre les résultats présentés de l'étude NarcoFlu-VF et ceux communiqués à l'ECDC par le consortium VAESCO. L'analyse européenne devant être mise à jour en considérant de nouvelles données (les données considérées pour le rapport remis par VAESCO à l'ECDC devaient avoir été transmises avant le 15 Novembre 2011, date à laquelle les inclusions n'étaient pas terminées pour un certain nombre de pays participants dont la France), ces différences pourraient cependant ne pas persister.

7 CONCLUSION

Dans cette étude cas-témoins menée en France, une association significative a été retrouvée entre la vaccination anti H1N1 et la survenue de narcolepsie, en utilisant essentiellement des données d'exposition concernant le Pandemrix[®], sans que les effectifs permettent d'étudier précisément le risque lié à chaque vaccin (Pandemrix[®] ou Panenza[®]). Les résultats confirment les données de la littérature à savoir l'existence d'une association chez des cas jeunes et atteints principalement de narcolepsie avec cataplexie. Toutefois, contrairement à ce que suggéraient les données préalablement existantes, une association a également été retrouvée pour les sujets âgés de 19 ans et plus.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sencer DJ, Millar JD. Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerg Infect Dis* 2006;12:29-33.
2. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010;33:1428-1430.
3. Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clin Chest Med* 2010;31:371-381.
4. Overeem S, Black Jr, Lammers G. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med Rev* 2008;12:95-107.
5. Fronczek R, Baumann C, Lammers G, Bassetti C, Overeem S. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. *Sleep Med Rev* 2009;13:9-22.
6. National Institute for Health and Welfare (Finland), . Increased risk of narcolepsy observed among children and adolescents vaccinated with Pandemrix. . In: Press Release, 2011
7. Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One* 2012;7:e33723.
8. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012;7:e33536.
9. National Narcolepsy Study Steering Committee. Investigation of an increase in the incidence of narcolepsy in children and adolescents in 2009 and 2010. In, 2012.
10. Mendes MF, Valladares Neto Dde C, Azevedo RA, Caramelli P. Narcolepsy after A/H1N1 vaccination. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:77-78.
11. Kallweit U, Hidalgo H, Engel A, Baumann CR, Bassetti CL, Dahmen N. Post H1N1 vaccination narcolepsy-cataplexy with decreased CSF beta-amyloid. *Sleep Med* 2012;13:323.
12. Montastruc JL, Durrieu G, Rascol O. Pandemrix degrees , (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. *Vaccine* 2011;29:2010.
13. Han F, Lin L, Warby SC, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011;70:410-417.
14. Läkemedelsverket - Medical Product Agency. Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations □ Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009□2010. In, 2011.
15. Adjuvant-containing H1N1 influenza vaccine pandemrix: narcolepsy in children. *Prescrire Int* 2011;20:154.
16. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2000-2017.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole de l'étude

Annexe 2 : Documents de l'étude

Annexe 3 : Classification des cas de narcolepsie selon les critères de la Brighton Collaboration

Annexe 4 : Assortiment géographique défini par le centre coordinateur

Annexe 5 : Rapport statistique

Résultats avant évaluation par des pairs en vue d'une publication scientifique.
Les analyses pourront être complétées lors de ce processus.