

COMMUNICATION

Narcolepsie: Lien avec l'infection et la vaccination antigrippale H1N1 ?

MOTS-CLÉS : NARCOLEPSIE. GÈNES. SYSTÈME IMMUNITAIRE. SOUS-TYPE H1N1 DU VIRUS DE LA GRIPPE A

Narcolepsy: Role of H1N1 vaccination and infection

KEY-WORDS: NARCOLEPSY. GENES. IMMUNE SYSTEM. INFLUENZA A VIRUS, H1N1 SUBTYPE

Yves DAUVILLIERS*

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

*La narcolepsie de type 1 est une hypersomnie rare caractérisée cliniquement par une somnolence diurne excessive, des cataplexies et souvent d'autres symptômes associés telles les hallucinations hypnagogiques, les paralysies de sommeil, et le mauvais sommeil de nuit. La narcolepsie de type 1 est biologiquement caractérisée par la destruction des neurones à hypocretine de mécanisme vraisemblablement auto-immun. Le rôle de la génétique est important avec plus de 92 % des patients narcoleptiques positifs pour le typage HLA-DQB1*06:02 contre 20-25 % dans la population générale, avec d'autres gènes impliqués dans la réponse immune et l'activation des lymphocytes T CD4+ (par exemple celui codant pour les récepteurs alpha aux lymphocytes T). Plus récemment d'importants facteurs de l'environnement ont pu être associés à la narcolepsie : les infections à streptocoques, à virus influenza de type A, et à l'utilisation en Europe du Pandemrix®, un vaccin adjuvé (AS03) anti-H1N1. Les mécanismes pathogéniques les plus probables à ce jour reposent sur un mimétisme moléculaire entre le système hypocrétinergique et certaines protéines du virus influenza à l'origine d'une activation dysimmunitaire centrale ciblée, de la destruction des neurones à hypocretine, et ainsi de la genèse de la narcolepsie de type 1.*

SUMMARY

*Narcolepsy type 1 is an orphan hypersomnia disorder characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy, frequent hypnagogic hallucinations, sleep paralysis and nocturnal sleep disturbances. Narcolepsy type 1 is an immune system-associated disease linked with the destruction of hypocretin neurons. More than 92% of narcoleptic patients are positive for HLA-DQB1*06:02, against 20-25% in general population. Other genes involved in CD4+ T cells and immune system activation as T-cell receptor α are also associated with narcolepsy. The development of the disease is linked with environmental factors such as streptococcal and influenza (A/H1N1) infections, and the use of a 2009 H1N1 AS03-adjuvanted vaccine named Pandemrix®. The hypothesis of autoimmune destruction of hypocretin-producing neurons may be driven by molecular mimicry between an H1N1 virus-derived antigen and a neuronal autoantigen within hypocretin neurons.*

* Centre de Référence National Maladie Rare – Narcolepsie et Hypersomnie Idiopathique, Service Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac, INSERM U1061, Montpellier, France

Tirés à part : Professeur Yves DAUVILLIERS, Service de Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Article reçu le 2 février 2016, accepté le 12 mai 2016

Introduction

La narcolepsie de type 1, anciennement appelée narcolepsie avec cataplexie, est caractérisée par une somnolence diurne excessive, des cataplexies (perte brusque du tonus musculaire déclenchée par des émotions), des paralysies du sommeil, des hallucinations hypnagogiques, une altération du sommeil nocturne, ainsi qu'un surpoids [1]. La plupart des symptômes de cette maladie s'apparentent au sommeil paradoxal pendant lequel des sujets normaux rêvent tout en étant paralysés. Toutefois seule la cataplexie est spécifique de la narcolepsie. Par définition, les patients narcoleptiques de type 1 doivent présenter une somnolence diurne excessive ainsi que, soit 1/ des cataplexies typiques, une latence moyenne d'endormissement diurne de moins de huit minutes ainsi qu'au moins deux endormissements en sommeil paradoxal aux tests itératifs de latence d'endormissement (TILE), ou 2/ des taux d'hypocrétine-1/Orexine-A bas (<110 pg/ml) dans le LCR [2]. Le TILE mesure la latence d'endormissement des sujets lors de siestes répétées (5 siestes espacées de 2 heures) et l'apparition du sommeil paradoxal pendant ces siestes. Un sujet est considéré comme narcoleptique lorsque le temps moyen d'endormissement sur cinq siestes est inférieur à huit minutes et que le sommeil paradoxal est atteint en moins de quinze minutes pour au moins deux siestes ou une sieste et un endormissement nocturne en sommeil paradoxal [2].

La narcolepsie apparaît généralement au moment de la puberté ou pendant l'adolescence avec un délai au diagnostic encore de 8-10 ans en Europe [1]. La prévalence de la narcolepsie de type 1 est estimée à 2,6 p. 10.000 avec quelques hétérogénéités entre les populations. La narcolepsie de type 1 est liée à la perte de 70-90 000 neurones à hypocrétine, qui représente plus de 90 % de cette population neuronale [3]. Les neurones à hypocrétine sont situés au niveau de l'hypothalamus postérolatéral et synthétisent l'hypocrétine (aussi appelée orexine), neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'éveil, du métabolisme et de l'excitation. La pré-prohypocrétine est un précurseur qui se clive en deux peptides biologiquement actifs, les hypocrétines 1 et 2. Récemment, la détection du taux de l'hypocrétine-1 dans le LCR a été développée comme outil diagnostique de la narcolepsie de type 1 [2].

La révision récente de *l'International Sleep Disorder Classification (ICSD3)* a individualisé la narcolepsie de type 2 caractérisée par des taux normaux d'hypocrétine [2]. Les critères cliniques (hormis la présence de cataplexie) et neurophysiologiques (avec une dysrégulation du sommeil paradoxal) sont similaires entre la narcolepsie de type 1 et 2. Toutefois la physiopathologie, la chronicité de l'affection et la prévalence de la narcolepsie de type 2 sont moins bien établies que dans le type 1 [4].

Narcolepsie de type 1 : une maladie multifactorielle

Le premier argument en faveur d'un lien entre la narcolepsie et le système hypocrétinergique vient des modèles canins (labradors et dobermans) mutés pour le récepteur 2 de l'hypocrétine. Plusieurs modèles murins mutés pour les gènes codant la pré-prohypocrétine ou ses récepteurs 1 et 2 développent aussi un phénotype narcoleptique. Chez l'homme, la narcolepsie de type 1 est liée à la perte quasi complète des neurones à hypocrétine induisant une dérégulation du sommeil et du métabolisme. La perte de ces neurones serait liée à une activation ciblée du système immunitaire détruisant sélectivement les neurones à hypocrétine.

Le lien entre la narcolepsie et le système immunitaire est connu depuis la découverte de l'association génétique de la maladie avec le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) et particulièrement avec HLA-DQB1*06:02, un allèle HLA de classe II [5]. Plus de 92 % des patients narcoleptiques de type 1, quelle que soit leur origine ethnique, sont porteurs de cet allèle contre 20-25 % de la population générale, conférant ainsi un fort risque de développer la maladie (risque relatif de 251). D'autres allèles (HLA-DRB1*15:01 et DQA1*01:02), mais aussi sur le HLA de classe I (B*5101, B*3503, B*1801 et A*1101) sont associés à la narcolepsie [6,7]. À l'inverse, certains allèles, comme le HLA-DQB1*0603, sont protecteurs de la narcolepsie [5]. Plus récemment, d'autres associations avec des gènes impliqués dans l'activation de la réponse immune des lymphocytes T ont été rapportées : récepteur alpha aux lymphocytes T, cathepsine H, TCR β , OX40L, P2RY11 et DNMT1 [8]. Toutefois l'impact de ces polymorphismes sur la réponse immune reste hypothétique dans la narcolepsie de type 1 et ces associations restent faibles en comparaison au HLA-DQB1*06:02.

La narcolepsie chez l'homme n'est pas une maladie purement génétique. Seulement 30 % des paires de jumeaux monozygotes sont concordantes pour le diagnostic et les formes familiales sont retrouvées dans seulement 1-2 % des cas [1]. L'environnement joue ainsi un rôle clef dans le développement de la narcolepsie de type 1.

Rôle des infections

La narcolepsie de type 1 est parfois associée aux infections à streptocoques, au virus influenza de type A ainsi qu'à la vaccination contre la grippe H1N1 pandémique de 2009.

Les anticorps anti-streptolysine 0 et anti Dnase B, marqueurs spécifiques de *Streptococcus pyogeness* sont significativement plus élevés chez les patients narcoleptiques que chez les témoins, principalement quand le diagnostic de narcolepsie est récent [9]. Du fait de la fréquence de ces infections, et de la rareté de la narcolepsie de type 1, il est probable que cet agent infectieux ne soit qu'un simple co-infectant d'autres pathogènes associés au développement de la narcolepsie.

Une étude chinoise conduite sur 629 patients (principalement des enfants) a montré une forte association entre le développement de la narcolepsie et les infections grippales [10]. Cette étude rapporte une incidence augmentée de la maladie entre avril et juillet chaque année. La même publication rapporte une association temporelle entre la survenue de la grippe H1N1 pandémique de 2009 et une multiplication par 3 du taux d'incidence de la narcolepsie. Cette augmentation a été transitoire et l'incidence est revenue à la normale deux ans après l'épisode grippal de 2009. L'hypothèse probable de cette association entre narcolepsie et virus H1N1 repose sur une certaine homologie de séquence avec les protéines exprimées dans les neurones à hypocrétine et certaines protéines de ce virus comme les nucléoprotéines [11]. Ces protéines conduiraient à l'activation des lymphocytes B et T autoréactifs chez des sujets prédisposés génétiquement: présence du HLA-DQB1*06:02 et potentiellement des autres polymorphismes décrits. Les virus influenza de type A sont déjà connus pour être associés à des maladies autoimmunes comme notamment l' « encephalitis lethargica » décrite par Von Economo après la grippe espagnole de 1918 et le syndrome de Guillain-Barré observé après la vaccination contre la grippe porcine de 1977. Néanmoins, cette association entre la narcolepsie et la grippe en Chine n'a pas été retrouvée en France où une étude (NarcoFlu-VF) incluant 85 patients narcoleptiques a été menée [12]. Après avoir couplé 59 de ces patients

narcoleptiques de type 1 à 135 individus témoins (sur la base de l'âge, du sexe, d'antécédents médicaux etc), le nombre d'épisodes infectieux et le nombre de vaccinations depuis le 1^{er} janvier 2005 ont été comparés mais sans différence retrouvée. Toutefois les infections grippales sont parfois totalement asymptomatiques chez l'homme et aucune mesure sérologique confirmant l'exposition à ce virus n'a été réalisé dans ces deux études. Outre les différences de nombre de patients inclus dans les deux études, l'absence de groupe témoin dans l'étude chinoise, il est probable que les populations française et chinoise ne soient pas identiques en terme de susceptibilité vis-à-vis de la narcolepsie, le développement de la maladie étant observé significativement plus tôt en Chine.

Une étude récente a étudié le rôle direct de l'infection influenza dans la genèse de la narcolepsie chez des souris Rag-1 déficientes sur le système immunitaire car dépourvues de lymphocytes B et T [13]. Les souris infectées expérimentalement par une souche H1N1 du virus Influenza A développent une fragmentation excessive du sommeil et des phénomènes cataplectiques similaires à ceux retrouvés chez les souris narcoleptiques mutés pour les gènes codant la pré-prohypocrétine ou ses récepteurs 1 et 2. L'infection distillée en intranasale induit par voie rétrograde l'atteinte du bulbe olfactif puis une perte des neurones à hypocrétine, ainsi que d'autres populations de neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral, régions très impliquées dans la régulation de la veille et du sommeil. Ces données très originales objectivent une neuro-invasion virale directe impliquée dans la mort neuronale de régions cibles chez des souris dépourvues de réponse immune adaptative. Ainsi, le rôle d'infection virale notamment de type H1N1 reste possible bien qu'encore incertain dans le déclenchement de la narcolepsie humaine. Une possible intrication de mécanismes infectieux directs et auto-immuns indirects pourrait être suspectée dans la cause de la mort des neurones à hypocrétine.

Rôle de la vaccination H1N1

À côté de la possible association entre une infection virale de type H1N1 et la narcolepsie de type 1, l'association avec la vaccination H1N1 est solide et confirmée. Le premier signal d'alerte a été donné au début de l'été 2010 par le Pr Markku Partinen en Finlande, signalant une augmentation anormale de l'incidence de la narcolepsie infantile chez des enfants vaccinés par le Pandemrix®, puis la Suède. Cette alerte auprès des autorités de santé nationales a conduit l'Agence Médicale Européenne à signaler cette observation inquiétante le 26/08/2010 (regulator probes swine flu vaccine over narcolepsy fears. PhysOrg. 2010-08-27. 2010-08-28) et à déconseiller l'utilisation de l'adjuvant en attente d'informations complémentaires. Plus tard, 14 cas de narcolepsie post vaccination grippale H1N1 en Europe, au Canada et aux États-Unis ont été signalés [14]. L'augmentation de l'incidence de la narcolepsie a été ensuite largement confirmée en Suède et en Finlande après le début de la vaccination contre la grippe pandémique de 2009 [15]. Plusieurs vaccins ont été administrés après le début de la pandémie : Pandemrix® (GlaxoSmithKline, Allemagne), Panenza® (Aventis, France), Focetria® (Novartis, Italie), et Celvapan® (Baxter, Etats-Unis). Le Pandemrix® a conduit à une augmentation de 17 du risque de développer la maladie chez les enfants dans les mois suivant son utilisation en Finlande [15,16]. Cette association a été confirmée dans d'autres pays comme l'Irlande, la Norvège, le Royaume-Uni et la France où ce vaccin a été également utilisé. L'étude réalisée en Norvège confirme l'augmentation de l'incidence de la narcolepsie chez les enfants de 4 à 19 ans dans l'année suivant la vaccination par le Pandemrix® [17]. Une importante étude réalisée dans les centres du sommeil et les

départements de Pédiatrie en Angleterre rapporte un risque relatif de 14.4 d'être narcoleptique suivant la vaccination par le Pandemrix® [18]. Nous avons publié les résultats d'une étude française « Narcoflu » rapportant une augmentation du risque de narcolepsie de 6,5 chez les enfants/adolescents et de 4,7 chez les adultes après la vaccination par le Pandemrix® [12]. Le délai médian entre la vaccination et le début de la somnolence diurne excessive était de 2,5 mois, et de 4,5 mois pour les cataplexies. Une étude cas-témoins non publiée englobant les données de plusieurs pays européens ayant utilisés différents vaccins contre la pandémie grippale A/H1N1 n'a pas retrouvé d'association entre la narcolepsie et le vaccin Pandemrix® [19]. La date index utilisée dans cette étude était le diagnostic positif de narcolepsie réalisé en laboratoire du sommeil entre Avril 2009 et Juin 2010. Toutefois, en prenant une évaluation moins restrictive avec une date index retenue sur le début des symptômes dans cette même période, une augmentation du risque de narcolepsie de 4,6 était à nouveau objectivée [19].

Le Pandemrix est un vaccin monovalent contenant du virion inactivé de la souche recombinante H1N1 A/California/07/2009, un adjuvant très puissant AS03 pour activer la réponse lymphocytaire T, du squalène, de l'alpha-tocophérol et du polysorbate. Curieusement, une telle augmentation de l'incidence de la narcolepsie n'a pas été observée ensuite aux États-Unis avec toutefois une utilisation d'autres vaccins [20]. Au Canada, l'Arepanrix®, un vaccin très similaire au Pandemrix® issu de la même souche virale, NYMC X-179A, avec une combinaison de AS03, diffère cependant de celui-ci par un changement de l'acide aminé 129 de l'hémagglutinine et pour son protocole d'obtention un peu différent (procédé Fluarix vs Flulaval). L'Arepanrix® a été utilisé sans augmentation claire d'incidence de la narcolepsie au Québec-Canada [21]. Les populations vaccinées en Europe et en Amérique du Nord sont toutefois différentes en termes de susceptibilité immunologique et d'exposition antérieure à des facteurs environnementaux, pouvant aussi expliquer ces résultats apparemment discordants.

Modèle physiopathologique

Depuis cette forte association décrite entre la narcolepsie de type 1 et le Pandemrix®, de nombreuses études se sont intéressées à rechercher des marqueurs sensibles et spécifiques d'une réponse auto-immune [22]. Il n'a pas été retrouvé d'auto-anticorps pathogènes anti-hypocrétine 1 ou 2 dans la narcolepsie. Plusieurs anticorps anti-récepteur 2 de l'hypocrétine, antiganglioside GM3, anti-Tribbles 2, ainsi que d'autres se fixant sur la région hypothalamique sont parfois retrouvés chez ces patients mais aussi chez les sujets sains [23-27]. En effet, plusieurs travaux d'immuno-histochimie de fixation de sérum ou de LCR de patients narcoleptiques post-Pandemrix® ou non sur des coupes de cerveaux de rats incluant la région hypothalamique ont objectivé une immuno-réactivité dans 20-30 % des cas en faveur de la présence d'auto-anticorps chez ces sujets [24,27]. Toutefois, à ce jour aucun auto-anticorps spécifiques n'a pu être individualisé dans la narcolepsie de type 1. A titre d'exemples, les anticorps anti-Tribbles 2 ou anti-GM3 sont parfois bien que rarement retrouvés dans la narcolepsie dans le contexte post vaccination Pandemrix® [25,26]. A l'inverse, les patients narcoleptiques exposés au Pandemrix® auraient des taux élevés d'anticorps anti-récepteur 2 de l'hypocrétine (partageant une certaine homologie de séquence avec les nucléoprotéines du virus H1N1) en comparaison aux témoins exposés ou non à d'autres vaccins, sans spécificité majeure de cette association ni de mécanisme pathogénique sous-jacent individualisé [11]. Plusieurs de ces auto-anticorps seraient ainsi non pathogènes, exprimés secondairement à la destruction cellulaire et n'auraient qu'une contribution mineure dans la pathologie. Toutefois, un mimétisme moléculaire entre le système hypocrétinergique et certaines protéines du virus influenza à l'origine d'une activation dysimmunitaire centrale reste

possible [11,28]. Ainsi, certains auto-anticorps et/ou lymphocytes T cross-réactifs pourraient être activés en périphérie et devenir pathogènes au niveau central (Figure 1). Un épisode infectieux viral ou une vaccination H1N1 activerait ainsi les lymphocytes CD4+ qui activeraient eux-mêmes les lymphocytes CD8+. Ces populations cellulaires spécifiques d'un antigène donné migreraient dans le cerveau via la barrière hémato-encéphalique, reconnaîtraient puis détruiraient les neurones à hypocrétine, exprimant une protéine partageant une certaine homologie avec un antigène viral. Néanmoins, ce modèle reste encore hypothétique à ce jour.

La genèse de la narcolepsie de type 1 suite à ces facteurs déclenchants ne survient que chez des sujets prédisposés génétiquement (HLA DQB1*06:02 notamment). L'apparition des symptômes de la narcolepsie, les cataplexies notamment, pourrait être corrélées à l'intensité de la perte des neurones à hypocrétine comme présentée dans le modèle simplifié (Figure 2) [29]. En effet la pente de destruction des neurones à hypocrétine est très variable d'un sujet à l'autre, fonction certainement de l'âge de survenue de la maladie (souvent abrupte chez les enfants et plus progressif chez les adultes) [30], des facteurs déclenchants et aggravants potentiels (infections à streptocoques), et de la prédisposition génétique sous-jacente (Figure 2). Les signes cliniques, leur moment d'apparition, leur sévérité, ainsi que leur fluctuation avec l'évolution naturelle de la maladie (pour exemple la baisse classique de la fréquence et de l'intensité des cataplexies avec les années) varient aussi largement d'un sujet à l'autre. Enfin, parallèlement à la destruction des neurones à hypocrétine, une augmentation des neurones à histamine a pu être mise en évidence dans la même région cérébrale uniquement dans la narcolepsie humaine (absent dans les modèles animaux génétiquement modifiés de narcolepsie) en faveur de leur implication dans le processus dysimmunitaire hypothalamique [31].

Sur le plan biologique les patients n'ont que peu et rarement d'anomalie dans le liquide céphalo-rachidien outre la carence en hypocrétine. Il n'y a pas de pléiocytose, pas de bandes oligoclonales, et peu d'anomalie dans la production de cytokines/chémokines. Toutefois, les prélèvements sont souvent réalisés à distance du début de la maladie, l'inflammation suspectée est focale dans l'hypothalamus et ainsi peu objectivable dans le liquide céphalo-rachidien avec les techniques de détection actuelle. Nous avons pu cependant mettre en évidence une augmentation de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron gamma et d'autres cytokines reliés en réseau (CXCL9-MIG, CXCL10-IP-10, et RANTES-CCL5), dans le sérum des patients narcoleptiques en comparaison aux sujets témoins, mais aussi chez les patients vaccinés par le Pandemrix® en comparaison aux patients narcoleptiques non vaccinés [32].

Conclusion

La narcolepsie de type 1 est une hypersomnie rare caractérisée par la destruction des neurones à hypocrétine dans un contexte génétique particulier avec la présence de l'allèle HLA-DQB1*06:02 ainsi que d'autres polymorphismes retrouvés dans des gènes impliqués dans la réponse immunitaire. La narcolepsie n'est toutefois pas une maladie purement génétique ; elle fait intervenir l'environnement notamment avec les infections à influenza, saisonnières ou pandémiques, et la vaccination antigrippale de 2009. Plusieurs études indépendantes ont objectivé ce lien qu'entretient la narcolepsie avec le virus H1N1 et la vaccination associée, et soulèvent la question de l'étiologie de cette intrication, et plus

globalement de la pathogénie multifactorielle de la narcolepsie elle-même. L'hypothèse la plus probable repose sur le fait que certaines protéines du virus partageraient une homologie de séquence avec les protéines exprimées dans les neurones à hypocretine, ce qui engendrerait la destruction des neurones à hypocretine via l'activation du système immunitaire sur un terrain génétique prédisposé. Une meilleure connaissance de ces mécanismes permettra à l'avenir de tester des traitements immunomodulateurs ciblés au début de l'affection afin de stopper la mort des neurones en souffrance [33].

RÉFÉRENCES

- [1] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007;369:499–511.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders-third edition (ICSD-3). Darien, Illinois: 2014.
- [3] Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* 2000;6(9):991–997.
- [4] Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37(6):1035–1042.
- [5] Hor, H., Kutalik, Z., Dauvilliers, Y., et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet*, 2010;42: 786-9.
- [6] Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, et al. Narcolepsy-Associated HLA Class I Alleles Implicate Cell-Mediated Cytotoxicity. *Sleep*. 2015 Oct 22.
- [7] Ollila HM, Ravel J-M, Han F, et al. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet*. 2015;96:136–46.
- [8] Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip Study Implicates Antigen Presentation to T Cells in Narcolepsy. *PLoS Genet*. 2013;9.
- [9] Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009, 32:979–983
- [10] 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.
- [11] Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med*. 2015 Jul 1;7(294):294ra105.
- [12] Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain*. 2013, 136:2486–2496
- [13] Tesoriero C, Codita A, Zhang MD, et al. H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 19;113(3):E368-77
- [14] Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, et al. Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep*. 2010,

33:1428–1430.

- [15] 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(3):e33723
- [16] 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.
- [17] Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, et al. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med.* 2013;14:867-71
- [18] Miller E, Andrews N, Stellitano L, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ.* 2013 26;346:f794.
- [19] ECDC Technical Report Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination. A multi-country European epidemiological investigation. http://vaesco.net/vaesco/results/main/04/text_files/file/ECDC%202012%20VAESCO%20Narco%20report%20FULL.pdf
- [20] Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, DeStefano F; Vaccine Safety Datalink. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology.* 2014;83(20):1823-30
- [21] Montplaisir J, Petit D, Quinn M-J, et al. Risk of Narcolepsy Associated with Inactivated Adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) Pandemic Influenza Vaccine in Quebec. *PloS One* 2014, 9:e108489.
- [22] Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):600-13.
- [23] Cvetkovic-Lopes, V., Bayer, L., Dorsaz, S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest,* 2010;120:713-9.
- [24] Bergman, P., Adori, C., Vas, S., et al. Narcolepsy patients have antibodies that stain distinct cell populations in rat brain and influence sleep patterns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:E3735-44.
- [25] Saariaho AH, Vuorela A, Freitag TL, et al. Autoantibodies against ganglioside GM3 are associated with narcolepsy-cataplexy developing after Pandemrix vaccination against 2009 pandemic H1N1 type influenza virus. *J Autoimmun.* 2015;63:68-75.
- [26] Lind A, Ramelius A, Olsson T et al. A/H1N1 antibodies and TRIB2 autoantibodies in narcolepsy patients diagnosed in conjunction with the Pandemrix vaccination campaign in Sweden 2009-2010. *J Autoimmun.* 2014;50:99-106.
- [27] Thebault S, Waters P, Snape MD et al. Neuronal Antibodies in Children with or without Narcolepsy following H1N1-AS03 Vaccination. *PLoS One.* 2015 ;10:e0129555
- [28] Jacob L, Dauvilliers Y. Narcolepsy with cataplexy: an autoimmune disease? *Med Sci (Paris).* 2014;30(12):1136-43.

- [29] Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy-clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:386-95
- [30] Pizza F, Franceschini C, Peltola H, et al. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 2013;136:3787–3795.
- [31] Shan L, Dauvilliers Y, Siegel JM. Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol*. 2015;11(7):401–413.
- [32] Lecendreux M, Libri V, Jaussent I, et al. Impact of cytokine in type 1 narcolepsy: Role of pandemic H1N1 vaccination ? *J Autoimmun*. 2015;60:20-31
- [33] Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, Michel F, Tafti M. Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology*. 2009;73(16):1333-4

Figure 1 : Destruction des neurones à hypocréatine par le système immunitaire après infection ou vaccination H1N1.

CPA : cellule présentatrice d'antigène ; LT : lymphocyte T ; ASO3 : molécule augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et contenue dans l'adjuvant de Pandemrix®.

Figure reproduite de Référence 23. Jacob L, Dauvilliers Y. Narcolepsy with cataplexy: an autoimmune disease? Med Sci (Paris). 2014;30(12):1136-43

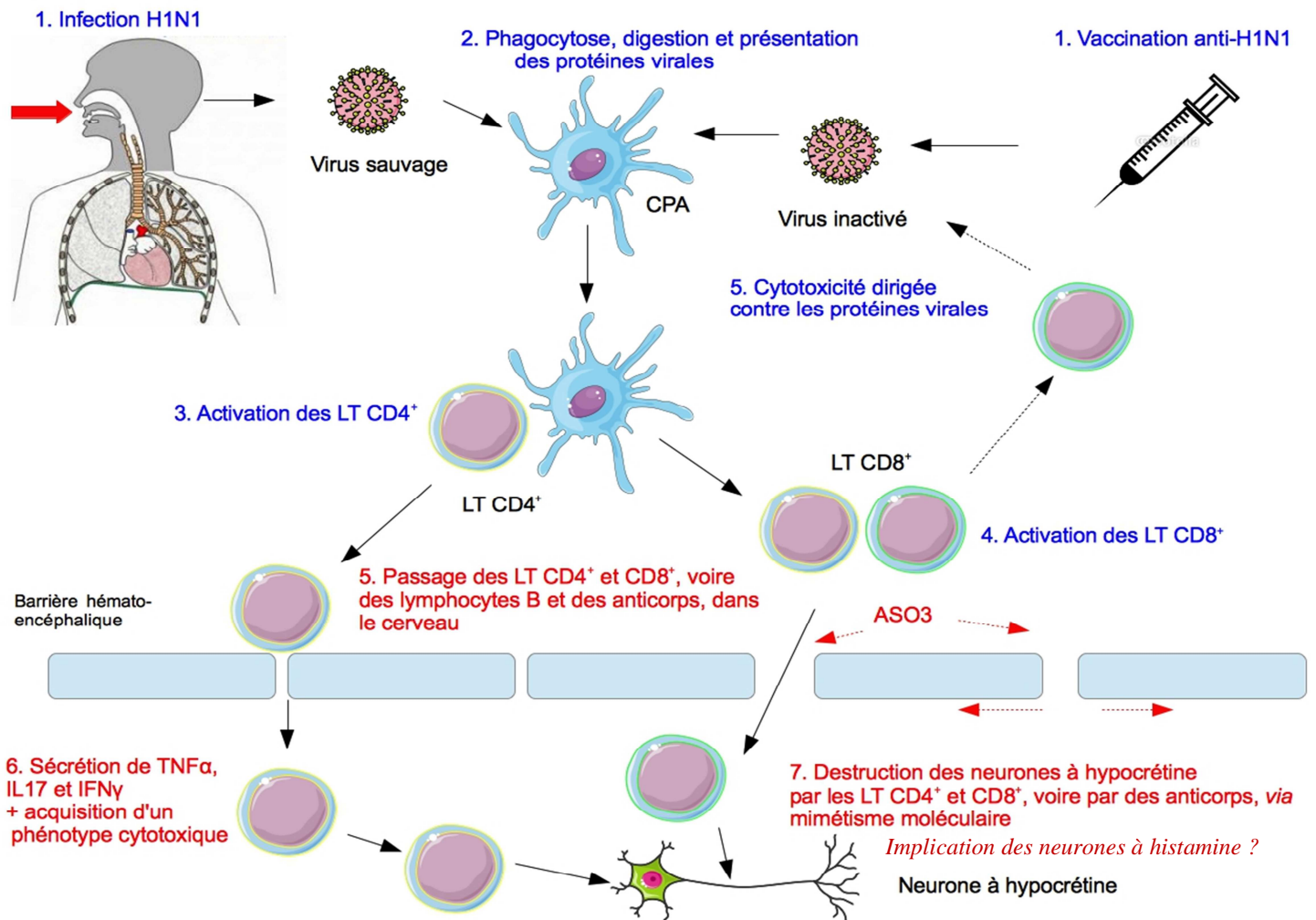


Figure 2 : Modèle physiopathologique de la narcolepsie de type 1

