

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

Rapport n°2

GARDASIL 9 ®

MSD vaccins

Référence de l'enquête	
Date d'ouverture de l'enquête	Septembre 2018
CRPV rapporteur	Bordeaux
CRPV relecteur	Besançon
Nom du laboratoire	MSD Vaccins
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CTPV	20/10/2020
Période couverte par le rapport	01/07/2020 - 31/12/2022

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	5
II. GENERALITES	6
A. DONNEES PHARMACOCINETIQUE	6
B. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE	6
C. AVIS DE LA HAS.....	8
III. HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES	8
IV. METHODE	8
D. DONNEES DU LABORATOIRE :	9
E. DONNEES ISSUES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)	9
F. DONNEES DE LA LITTERATURE	9
V. RESULTATS	9
A. CHIFFRES DE VENTE - DONNEES D'EXPOSITION EN FRANCE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
B. DONNEES DE NOTIFICATION SPONTANEE EN FRANCE	10
C. DONNEES AU NIVEAU MONDIAL	17
D. DONNEES DE LA LITTERATURE.....	18
E. PGR.....	19
VI. DISCUSSION DES RESULTATS	20
VII. CONCLUSIONS DU CRPV	20
VIII. REFERENCES	21

ANNEXES

ABREVIATIONS

ADEM	<i>Acute Disseminated Encephalomyelitis</i> (ou EMAD en français)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BNPV	Base Nationale de PharmacoVigilance
CeGIDD	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CRPS	<i>Complex Regional Pain Syndrome</i> (Syndrome Dououreux Régional Complexe)
CTPV	Comité Technique de PharmacoVigilance
EMAD	Encéphalomyélite aiguë disséminée (ou ADEM en anglais)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HLGT	<i>High Level Group Term</i> (MedDRA)
HPV	<i>Human PapillomaVirus</i> ou Papillomavirus humain
IC	Intervalle de confiance
Ig	Immunoglobulines
MAI	Maladie Auto-Immune
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NP	Non Précisé
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
POTS	Syndrome de Tachycardie Posturale Orthostatique
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i> (MedDRA)
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCH	RectoColite Hémorragique
ROR	<i>Reporting Odds Ratio</i>
SDRC	Syndrome Dououreux Régional Complexe (CRPS en anglais)
SEP	Sclérose en plaque
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SMR	Service médical rendu
SOC	<i>System Organ Class</i> (MedDRA)
TT	Traitement
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VLP	<i>Virus Like Particles</i> (ou pseudo particules virales)

RESUME

1- Introduction

Le vaccin Gardasil 9 a été commercialisé en France en 2018 et a remplacé le vaccin quadrivalent Gardasil quadrivalent (arrêt de commercialisation le 31/12/2020). Le vaccin bivalent Cervarix reste disponible en France mais ne figure plus dans les recommandations vaccinales. Les profils de sécurité des deux premières spécialités de vaccin HPV (papillomavirus humain) commercialisées en France, Gardasil et Cervarix, ont été surveillés dans le cadre d'un suivi de pharmacovigilance et d'un plan de gestion de risque, avec une surveillance particulière des maladies auto-immunes potentielles. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en septembre 2018 pour surveiller le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9 avec un premier rapport présenté en Comité Surveillance et Pharmacovigilance - formation restreinte expertise en octobre 2020 avec les données enregistrées jusqu'au 30/06/2020.

2- Méthode

Analyse des données de notification spontanée en France (Base nationale de pharmacovigilance et données du laboratoire) entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022, des données de détection de signal et de la littérature. L'identification des cas potentiels de maladies auto-immunes a été effectuée à partir des effets indésirables codés (termes préférentiels) quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, pour rechercher ceux pouvant évoquer une maladie auto-immune, avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité.

3- Principaux résultats et discussion

Au cours de cette deuxième période de suivi, 303 cas d'effets indésirables ont été notifiés, dont 78 graves (21,5%) ; Il s'agissait de patientes dans 75% des cas, avec un âge médian de 14 ans et de patients dans un quart des cas avec un âge médian de 15 ans.

Toute gravité confondue, les effets principaux les plus fréquemment notifiés par Système-organe sont les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 108 ; 35,6 %), les Affections du système nerveux (n = 61 ; 20,1 %), les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 31 ; 10,2 %), les Affections musculo-squelettiques (n=17 ; 5,6%) et les Affections gastro-intestinales (n=16 ; 5,3 %).

Pour les cas graves, les effets indésirables principaux les plus fréquemment notifiés sont les Affections du système nerveux (n =35 ; 44,9 %), les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=9 ; 11,5 %), les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 6 ; 7,7 %), suivis à égalité par les Affections gastro-intestinales et les Affections cardiaques (respectivement n=5 ; 6,4 %).

Dix-sept cas notifiés avec un effet indésirable évoquant une maladie auto-immune potentielle ont été identifiés dont un cas de sclérose en plaques et trois cas de cas de thrombopénie immunitaire. On note également trois cas de péricardite et un cas de myopéricardite, relativement succincts.

Il y a peu d'études pharmaco-épidémiologique publiées portant spécifiquement sur le vaccin HPV nonavalent et le risque de maladie-auto-immune. Cependant, les données disponibles à ce jour avec les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les deux premiers vaccins HPV quadrivalent et bivalent mis sur le marché permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladie auto-immune dans la population vaccinée.

4- Conclusions

Le profil de sécurité de Gardasil 9 est très proche de celui du vaccin quadrivalent. Au cours de cette deuxième période de suivi, les effets indésirables graves les plus fréquemment notifiés sont les malaises et syncopes dans les minutes suivant l'injection du vaccin, et nécessitent de renforcer les messages d'information sur la surveillance nécessaire pendant les 15 minutes après l'administration du vaccin.

Au vu de l'extension de la vaccination aux garçons depuis 2021 et de la campagne vaccinale dans les collèges à la rentrée scolaire 2023, nous proposons la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance, et la réalisation de nouvelles études pharmaco-épidémiologiques, en cas de nouveaux signaux de sécurité.

I. Introduction

Nom commercial	GARDASIL 9
DCI	Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent ((Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ; S. cerevisiae) (recombinant, adsorbé)
Classe pharmacologique ATC	Vaccins, Vaccins papillomavirus J07BM03
Composition	Protéines L1 de Papillomavirus Humain de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, adsorbées sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe comme adjuvant. Excipients : Chlorure de sodium, Histidine, Polysorbate 80, Borax, Eau ppi
Forme pharmaceutique et dosage	Suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 mL
Indication(s)	Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : - Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin. - Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques. Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Taux de remboursement : 65 %
Procédure d'enregistrement	AMM centralisée
PSUR : EURD list Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Oui - Pays rapporteur : Belgique - DLP : 09/06/2023 - Fréquence de soumission : 1 an
Titulaire d'AMM / Exploitant	MSD vaccins
Date d'obtention de l'AMM	10/12/2014 (IBD, USA) AMM européenne 10/06/2015
Date de commercialisation en France	Août 2018
Pays commercialisant la spécialité	86 pays
SMR/ASMR	Important / III (modéré)

II. Généralités

En France, deux vaccins contre les papillomavirus sont disponibles en 2023, le vaccin bivalent Cervarix depuis mars 2008 et le vaccin Gardasil 9 commercialisé depuis fin août 2018, qui a remplacé le vaccin Gardasil quadrivalent, qui a été commercialisé en France de 2007 à 2020.

Gardasil 9 comprend 5 types supplémentaires de papillomavirus humain par rapport au vaccin quadrivalent Gardasil et est le seul vaccin actuellement recommandé en France.

Selon le RCP, "Gardasil 9 est un vaccin 9-valent recombinant non-infectieux avec adjuvant. Il est préparé à partir de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la protéine principale L1 de la capside des 4 types d'HPV (6, 11, 16 et 18) contenus dans le vaccin qHPV et de 5 types d'HPV additionnels (31, 33, 45, 52, 58). Il utilise le même adjuvant que le vaccin qHPV : le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe. Les VLP ne peuvent pas infecter les cellules, se multiplier, ni provoquer de maladie. L'efficacité des vaccins VLP L1 résulte d'une réponse immunitaire à médiation humorale. Les génotypes pour le vaccin constitués d'HPV de type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 seront appelés types d'HPV vaccinaux.

Sur la base d'études épidémiologiques, Gardasil 9 devrait protéger contre les HPV qui sont responsables d'environ : 90 % des cancers du col de l'utérus, plus de 95 % des adénocarcinomes in situ (AIS), 75 à 85 % des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), 85 à 90 % des cancers vulvaires dus aux HPV, 90 à 95 % des dysplasies de haut grade de la vulve dues aux HPV (VIN 2/3), 80 à 85 % des cancers du vagin dus aux HPV, 75 à 85 % des dysplasies de haut grade du vagin dues aux HPV (VaIN 2/3), 90 à 95 % des cancers de l'anus dus aux HPV, 85 à 90 % des dysplasies anales intraépithéliales de haut grade (AIN 2/3) dues aux HPV et 90 % des verrues génitales.

L'indication de Gardasil 9 est fondée sur :

- **la non infériorité en terme d'immunogénicité entre Gardasil 9 et le vaccin qHPV pour les HPV de type 6, 11, 16 et 18 chez les filles âgées de 9 à 15 ans, les femmes et les hommes âgés de 16 à 26 ans** ; en conséquence, on peut déduire que l'efficacité de Gardasil 9 contre les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de type 6, 11, 16 ou 18 est comparable à celle du vaccin qHPV.
- **la démonstration de l'efficacité contre les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de type 31, 33, 45, 52, et 58 chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans**, et,
- **la non infériorité en terme d'immunogénicité pour les 9 types d'HPV de Gardasil 9 chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans comparés aux filles et femmes âgées de 16 à 26 ans.**"

A. Données pharmacocinétique

Sans objet

B. Population cible, indication(s) et posologie

Indications thérapeutiques

- Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :
- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
- Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

Posologie

- Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection :

Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 2 doses (0, 6 – 12 mois). La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

- Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection :

Gardasil 9 doit être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

Calendrier vaccinal 2020, 2021, 2022 et 2023 :

La vaccination contre les infections par les papillomavirus humains est dorénavant recommandée chez les garçons de 11 à 14 ans révolus avec un schéma 2 doses (M0-M6) avec un rattrapage possible chez les adolescents et les jeunes hommes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6). Toute vaccination chez le jeune garçon doit être initiée avec le Gardasil 9. La recommandation sera applicable au 1er janvier 2021.

Recommandations générales

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles et pour tous les garçons âgés de 11 à 14 ans révolus. La vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles et les jeunes garçons n'ont pas encore été exposés au risque d'infection par le HPV. L'une des doses de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains peut être co-administrée notamment avec le rappel diphtérie- tétanos-coqueluche-poliomyélite prévu entre 11 et 13 ans ou avec un vaccin contre l'hépatite B, ainsi qu'avec le vaccin contre le méningocoque de sérogroupe C dans le cadre du rattrapage vaccinal.

Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les deux sexes entre 15 et 19 ans révolus.

La recommandation de vaccination des garçons contre les infections à HPV susmentionnée est applicable au 1er janvier 2021.

Toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin Gardasil 9. Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec Cervarix doit être menée à son terme avec le même vaccin aussi longtemps qu'il sera disponible.

Recommandations particulières

Schéma vaccinal

Vaccin nonavalent (Gardasil 9) :

- Vaccination initiée chez les filles et chez les garçons :
 - Entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 à 13 mois
 - Entre 15 ans et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.
- Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

Le 28 février 2023, le Président de la République a annoncé la mise en place d'une campagne de vaccination contre le HPV, directement au sein des établissements scolaires pour l'ensemble des élèves de 11 à 14 ans. Cette campagne sera lancée à partir de la rentrée 2023.

C. Avis de la HAS

Avis de la Commission de la Transparence du 19 février 2020 : Réévaluation SMR et ASMR

Service Médical Rendu (SMR) : Important

Le service médical rendu par Gardasil 9 est important dans l'indication de l'AMM et pour les populations (filles et garçons) recommandées suite à l'avis de la HAS de décembre 2019.

Amélioration du service médical rendu (ASMR) : III (modéré)

Compte tenu :

- de l'efficacité de GARDASIL 9 dans la prévention des lésions précancéreuses et des verrues génitales (Condylomes acuminés) du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin, initialement recommandé chez les filles et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH),
- de la nouvelle recommandation élargissant la vaccination par GARDASIL 9 aux garçons,
- et qui préconise de débiter toute nouvelle vaccination contre les infections à HPV avec GARDASIL 9 (chez les filles et les garçons),

la Commission considère que GARDASIL 9 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) - au même titre que GARDASIL lors de son évaluation initiale chez les filles - dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons) et selon les modalités recommandées.

III. Historique/Contexte/Objectifs/Périmètres

Les profils de sécurité des deux premières spécialités de vaccin HPV commercialisées en France, Gardasil et Cervarix, ont fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et d'un plan de gestion de risque, national et européen, avec une surveillance particulière des D. Dès la commercialisation de Gardasil 9 en 2018, une enquête nationale de pharmacovigilance a été mise en place afin de surveiller le profil de sécurité de cette nouvelle spécialité, avec un premier rapport présenté en Comité Surveillance et Pharmacovigilance - formation restreinte expertise en octobre 2020 avec les données enregistrées jusqu'au 30/06/2020.

IV. Méthode

La méthode est très proche de celle utilisée lors des suivis de pharmacovigilance pour les premiers vaccins HPV commercialisés (Gardasil et Cervarix).

L'analyse porte sur l'ensemble des notifications spontanées d'effets indésirables recueillies par les centres régionaux de pharmacovigilance enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et par le laboratoire.

Une identification des doublons (cas de la BNPV et cas du laboratoire) a été faite. Après présentation du nombre de cas provenant de la BNPV et du laboratoire, les cas ont ensuite été analysés ensemble.

Les cas enregistrés d'erreur médicamenteuse ou de mésusage sans effet indésirable ont été comptabilisés à part.

Pour l'analyse de la gravité, le critère de gravité le plus sévère a été pris en compte pour chaque cas.

Pour la distribution des cas en fonction du *System Organ Class* (SOC) et de l'évolution, lorsqu'il y avait plus d'un effet codé par cas, c'est le 1er effet, considéré par convention comme l'effet principal pour les cas issus de la BNPV, qui a été utilisé pour l'analyse, afin de pouvoir faire une analyse par cas (et non par effet, chaque cas pouvant avoir présenté plusieurs effets). Pour les cas du

laboratoire, l'effet listé comme *Primary event* (et qui figure en 1er sur les fiches CIOMS), a été considéré comme l'effet principal. Les cas ont été revus et quelques exceptions ont été faites à cette règle, par exemple quand le premier effet codé était un symptôme et qu'un autre effet codé était le diagnostic principal ou quand le premier effet codé était peu spécifique et qu'un autre effet codé était le diagnostic clinique.

L'identification des cas potentiels de maladies auto-immunes a été effectuée à partir des effets indésirables codés (termes préférentiels) quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, pour rechercher ceux pouvant évoquer une maladie auto-immune, avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité.

D. Données du laboratoire :

- Listing et fiches CIOMS des notifications graves et non graves notifiées en France entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022.
- PSUR couvrant la période du 10/06/2020 au 09/06/2021,
- PSUR couvrant la période du 10/06/2021 au 09/06/2022,
- Données de ventes.

E. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Extraction de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) des cas notifiés pour la période entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022 et fiches denses correspondantes ; transmission des cas marquants. Détection automatisée des signaux (DAS) sur les données de la BNPV faite par l'ANSM. Transmission par l'ANSM d'un fichier Excel avec les couples {MÉDICAMENT - EI} pour lesquels il existe une disproportionnalité statistique.

F. Données de la littérature

Recherche bibliographique dans Medline via PubMed avec les critères suivants (human papillomavirus vaccines AND Adverse effects), période : 01/09/2020 et le 31/05/2023, avec une sélection des articles rapportant de nouvelles études pharmaco-épidémiologiques ou des cas détaillés d'effets indésirables.

Cette recherche a été complétée par l'analyse des données de la littérature citées dans les PSUR.

V. Résultats

A. Données de notification spontanée en France

1. Cas notifiés - période du 01/07/2020 - 31/12/2022

	Laboratoire	BNPV	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	914	172	1086
Nombre de cas supplémentaires identifiés	0	7 ^a	7 ^a
Nombre de cas exclus de l'analyse <i>Etudes observationnelles/ Littérature</i> <i>Cas Gardasil</i>	10 4/6 6	1 0 1	11
<i>Nombre de doublons</i>	187	0	187
<i>Nombre de cas sans Effet indésirable (Erreur médicamenteuse, mésusage, etc.)</i>	591	1	592
Nombre de cas avec Effets indésirables analysés	126	177	303
• Nombre de cas non graves	99	126	225
• Nombre de cas graves	27	51	78
– cas graves médicalement confirmés	26	43	69
– Nombre de cas de décès	0	0	0
Critères de gravité			
• <i>Mise en jeu du pronostic vital</i>	0	3	3
• <i>Incapacité</i>	0	4	4
• <i>Hospitalisation</i>	0	17	17
• <i>Autre situation médicale grave</i>	27	27	54
Evolution			
• Rétabli	61	101	162
• En cours de rétablissement	6	23	29
• Rétabli avec séquelles	1	1	2
• Non rétabli	18	47	65
• Inconnue	40	6	46
Patients			
	F (âge précisé, n=66 ; adolescente : n=4, enfant= 1 ; NP, n=21) ; 1 F d'âge 6 mois (EM avec EI)	F (âge précisé, n=135 ; NP, n=1)	F (âge précisé, n=201) ;
<i>Age moyen</i> <i>Age médian,</i> <i>Min-Max</i> <i>Intervalle InterQuartiles</i>			15 ans 14 ans 9 - 50 12 - 17
	M (âge précisé : n=28, adolescent, n=1, NP, n= 4)	M âge précisé, n=40)	M (âge précisé, n=68)
<i>Age moyen</i> <i>Age médian,</i> <i>Min-Max</i> <i>Intervalle InterQuartiles</i>			17 ans 15 ans 10 - 42 13 - 18
~ Sexe	<i>Féminin</i> <i>Masculin</i> <i>NP</i>	93 33 0	137 40 1
			229 (75,6 %) 73 (24,1%) 1

a : cas initialement codés Gardasil dans la BNPV et correspondant à Gardasil 9, identifiés à partir de la requête pour le rapport Gardasil

Tableau I : Données de la notification spontanée en France, période du 01/07/2020 - 31/12/2022

Au total, 303 cas d'effets indésirables ont été notifiés pendant cette deuxième période de suivi, dont 78 graves (25,7%). Parmi les cas graves, 69 étaient confirmés médicalement.

Par ailleurs, 592 cas sans effet indésirable, correspondant à une erreur médicamenteuse, un mésusage ou un défaut qualité, ont été identifiés, presque exclusivement parmi les notifications transmises par le laboratoire (n=591).

La répartition des cas indésirables selon le système-organe de l'effet indésirable principal est présentée dans le Tableau II.

SOC	Cas graves n (%)	Cas non graves n (%)	Ensemble des cas n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	9 (11,5)	99 (44,0)	108 (35,6)
Affections du système nerveux	35 (44,9)	26 (11,6)	61 (20,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6 (7,7)	25 (11,1)	31 (10,2)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	3 (3,8)	14 (6,2)	17 (5,6)
Affections gastro-intestinales	5 (6,4)	11 (4,9)	16 (5,3)
Infections et infestations	4 (5,1)	11 (4,9)	15 (4,9)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	1 (0,4)	1 (0,3)
Affections hématologiques et du système lymphatique	3 (3,8)	4 (1,8)	7 (2,3)
Affections du système immunitaire	1 (1,3)	6 (2,7)	7 (2,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	1 (0,4)	1 (0,3)
Affections des organes de reproduction et du sein	0	12 (5,3)	12 (3,9)
Affections du rein et des voies urinaires	0	1 (0,4)	1 (0,3)
Affections oculaires	2	1 (0,4)	3 (1,0)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0	1 (0,4)	1 (0,3)
Affections vasculaires	0	2 (0,9)	2 (0,7)
Affections cardiaques	5 (6,4)	3 (1,3)	8 (2,6)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	2 (2,6)	5 (2,2)	7 (2,3)
Affections hépatobiliaires	2 (2,6)	0	2 (0,7)
Affections psychiatriques	1 (1,3)	1 (0,4)	2 (0,7)
Investigations	0	1 (0,4)	1 (0,3)
Total	78 (100)	225 (100)	303 (100)

Tableau II. Distribution par SOC de l'effet indésirable principal selon la gravité (période 01/07/2020 - 31/12/2022)

Toute gravité confondue, les effets principaux les plus fréquemment notifiés par Système-organe sont les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 108 ; 35,6 %), les Affections du système nerveux (n = 61 ; 20,1 %), les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 31 ; 10,2 %), les Affections musculo-squelettiques (n=17 ; 5,6%) et les Affections gastro-intestinales (n=16 ; 5,3 %).

Pour les cas graves, les effets indésirables principaux les plus fréquemment notifiés sont les Affections du système nerveux (n =35 ; 44,9 %), les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=9 ; 11,5 %), les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 6 ; 7,7 %), suivis à égalité par les Affections gastro-intestinales et les Affections cardiaques (respectivement n=5 ; 6,4 %).

Parmi les Troubles généraux et anomalies au site d'administration, les effets indésirables les plus fréquemment notifiés étaient les réactions au site d'injection, ainsi que des malaises, le plus souvent survenus immédiatement après l'injection du vaccin.

Parmi les Affections du système nerveux, les effets indésirables les plus fréquemment notifiés étaient les syncopes, pré syncopes, survenant dans les minutes suivant l'injection du vaccin, parfois accompagnés de mouvements tonico-cloniques, ou de chute et de blessure, pour les cas codés avec un critère de gravité.

2. Analyse détaillée

- **Cas avec mise en jeu du pronostic vital :**

Dans 3 cas notifiés, le critère de gravité codé était une mise en jeu du pronostic vital. Il s'agissait dans 2 cas de cancer diagnostiqué quelques mois après la vaccination : un cas de leucémie aigue T chez un garçon, le délai de survenue était de quelques mois après la vaccination, sans plus de précision ; un cas de cancer ovarien avec une gliomatose péritonéale chez une adolescente, avec les premiers signes deux mois après la vaccination. Le délai de survenue court, de quelques mois après la vaccination, permet d'écarter a priori un rôle causal du vaccin dans la survenue de ces tumeurs cancéreuses.

Le 3ème cas est un malaise survenu rapidement après l'injection du vaccin, avec un premier malaise vagal, avec bonne récupération après 5 minutes en position allongée, suivi d'un second malaise avec perte de contact et mouvements toniques en flexion. Hospitalisation avec bilan normal. Bien que le critère de gravité codé ici soit "mise en jeu du pronostic vital", ce cas a été d'évolution spontanément favorable, et rappelle l'importance de la surveillance pendant les 15 minutes après la vaccination, afin d'éviter toute chute ou blessure liées aux malaises ou syncopes etc. cités plus haut.

- **Maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt :**

Dix-sept cas notifiés, dont 13 médicalement confirmés, avec un effet indésirable évoquant une maladie auto-immune potentielle ou une autre maladie d'intérêt, ont été identifiés au cours de cette deuxième période de suivi (Tableau III) et sont présentés en Annexe (Annexe II).

Au cours de cette deuxième période de suivi, 3 cas de péricardite et un cas de myopéricardite, ont été notifiés.

Dans un cas, il y avait eu également une vaccination Covid-19 (Cormirnaty), mais avec une chronologie plus évocatrice pour Gardasil 9 (J20), chez une patiente ayant un antécédent de 2 épisodes de péricardites avant la vaccination.

Dans un autre cas, une autre étiologie est possible (traumatisme thoracique).

A noter que les deux derniers cas (de péricardite sèche et de myopéricardite) sont très succincts.

Classe de maladie / Diagnostic	Suivi 2018- 2020 n=10	Suivi 2020- 2022 n=17	Total n=27
Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques / autres atteintes neurologiques	6	3	9
Sclérose en plaques	2	1	3
Syndrome de Guillain-Barré	2	-	2
Leucoencéphalopathie	1	-	1
Névrite optique	1	-	1
Paresthésies /suspicion de polyradiculonévrite aigue	-	1	1
Neuropathie à petites fibres	-	1	1
Atteintes hématologiques auto-immunes	2	3	5
Thrombopénie immunologique	2	3	5
Connectivites/ autres atteintes inflammatoires	0	2	2
Polyarthrite rhumatoïde/Sd de Sjögren	-	1	1

Classe de maladie / Diagnostic	Suivi 2018- 2020 n=10	Suivi 2020- 2022 n=17	Total n=27
Atteinte musculaire/ Ac Antinucléaires positifs		1	1
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	0	1	1
RCH/colite	-	1	1
Atteintes vasculaires/cardiaques	0	4	4
Péricardite/myopéricardite	-	4	4
Autres atteintes auto-immunes / Autres atteintes d'intérêt	2	4	6
Purpura de Henoch-Schönlein/ avec néphropathie	1	1	2
Lichen plan	-	1	1
Erythème noueux	-	1	1
Pelade / <i>alopecia areata</i>	1	1	2

Tableau III. Description des cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt, pour la période 01/08/2018-31/12/2022 (n=27)

A noter que l'informativité des cas est très variable : certains cas sont très succincts avec un diagnostic de maladie auto-immune évoqué mais non confirmé (aucun bilan ou bilan incomplet ou résultats du bilan non disponibles) ; d'autres cas ont un bilan très complet et le diagnostic de maladie auto-immune est confirmé. Cela ne préjuge en rien de la réalité ou non de la maladie, mais simplement des données qui ont été communiquées par le notificateur ou qui ont pu être obtenues ultérieurement.

Dans tous les cas, il est difficile de se prononcer sur un éventuel lien causal, puisque ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination et n'ont rien de pathognomonique d'une vaccination ou d'un médicament en général. Les éléments notés dans les tableaux ne comportent donc aucun score d'imputabilité, puisque l'application de la méthode française d'imputabilité aboutirait dans presque tous les cas à un score « douteux » (évolution sur le mode chronique de la majorité des maladies auto-immune, pas de possibilité d'éliminer une autre cause, aucun examen complémentaire permettant d'affirmer le diagnostic étiologique). En revanche, figurent dans les tableaux les éléments qui peuvent permettre de se faire une idée d'un lien éventuel : délai d'apparition, antécédents (nous avons tendance à considérer ces derniers comme des facteurs favorisants et non comme une autre explication) et réadministration (poussée et/ou aggravation et/ou récurrence lors d'une nouvelle injection). Si l'on ne peut affirmer qu'il existe un lien causal, on ne peut pas l'exclure.

Autres Effets indésirables d'intérêt

- Effets indésirables cutanés/ hypersensibilité :

Parmi les effets indésirables cutanés non cités parmi les maladies auto-immunes et autres maladies d'intérêt, on note un cas grave d'éruption cutanée initiale avec atteintes de plusieurs organes et évolution favorable, sans diagnostic formel retenu et doute sur une infection Covid récente.

- Garçon : le lendemain de la vaccination par Gardasil 9, éruption cutanée maculo-papuleuse du corps et du visage, avec des éléments purpuriques, fièvre à 40 °C, vomissements ; hospitalisation à J2, hyperhémie conjonctivale, angine érythémateuse, oedème scrotal et cytolyse hépatique avec ALAT à 4N, GGT à 10N. Traitement par 2 cures d'Immunoglobulines. Consultation dermatologique avec hypothèse d'une réaction allergique. Traitement par corticoïde. Amélioration et apyrexie à J5. Sérologie Covid avec Ac S positifs à J3 (alors que la sérologie initiale à J2 était négative).

Commentaire : pour ce dossier, aucun diagnostic n'a été posé, la chronologie oriente vers un rôle éventuel du vaccin, mais une autre étiologie, infectieuse (Covid) est possible.

Parmi les cas d'effets indésirables non graves notifiés au laboratoire, on note :

Fille : 24-48 h après la vaccination, purpura pétéchiol, avec prurit apparu à 36h. Bilan biologique normal (NFS plaquettes et CRP). Traitement par cétirizine pendant 5 jours avec régression du prurit en 4 jours et du purpura en 10 jours.

Fille : urticaire 2 h après D1 ; éruption urticarienne de l'abdomen et des cuisses, admission aux urgences, traitement par antihistaminique et corticoïde, régression en 24h.

Commentaire : Ces deux cas, sans gravité et relativement succincts, évoquent des réactions d'hypersensibilité, qui font partie des effets indésirables attendus.

- Epilepsie :

Deux cas graves d'épilepsie diagnostiquée après la vaccination ont été notifiés.

- Fille : un épisode de perte de connaissance le lendemain de la vaccination (D3), avec une crise tonico-clonique 2 mois et demi plus tard et diagnostic d'épilepsie idiopathique.

- Fille : première crise à J19 de D3, diagnostic d'épilepsie. Rôle du vaccin non retenu devant un aspect d'hétérotopie nodulaire périventriculaire bilatérale à l'IRM cérébrale.

Commentaire : Pour le premier cas, il s'agit d'une épilepsie dont le début coïncide avec la vaccination ; le rôle du vaccin peut être discuté dans le déclenchement de la première crise convulsive, mais au plan bibliographique, il n'y a pas de données à ce jour en faveur d'un rôle du vaccin HPV dans la survenue d'une épilepsie ; pour le second cas, le rôle du vaccin a été écarté après bilan spécialisé.

- Troubles du cycle menstruel ; Endométriose

Parmi les cas non graves, on note 7 cas de troubles du cycle menstruel signalés en 2021 chez des patientes d'âge allant de 13 à 28 ans.

- retard menstruel : 3 cas
- ménométrorragie : 2 cas
- ménométrorragie / aménorrhée : 1 cas
- cycle menstruel raccourci : 1 cas

Dans un seul cas, la patiente avait également reçu un vaccin contre la Covid (Comirnaty), codé comme premier médicament suspect, avec un délai de survenue plus court (18 jours) *versus* 1 mois et demi pour Gardasil 9.

- Endométriose ; 4 cas non graves, succincts ont été notifiés au laboratoire (Dans deux cas, le délai de survenue était non précisé ; 3^{ème} cas, délai de survenue de quelques mois après la vaccination ; 4^{ème} cas, âge inconnu, très succinct).

Commentaire : il s'agit de cas très succincts, pour lesquels le bilan étiologique n'est pas précisé.

- Effet indésirable lors de vaccination dans le cadre scolaire (1 cas non grave)

- Fille: vaccination par infirmière scolaire. Immédiatement après l'injection, sensation de malaise, asthénie, vertige, tachycardie. Le reste de l'examen clinique était normal. Repos en position allongée pendant 1 h, évolution favorable.

- Myosite localisée au point d'injection (2 cas)

- Fille: douleur et impotence fonctionnelle du bras vacciné 12 h après D2. Examen neurologique normal, échographie normale. IRM 2 mois après : discrète myosite focale au niveau du site d'injection, petites adénopathies axillaires réactionnelles. Persistance douleur et impotence fonctionnelle pendant 5 mois, amélioration en cours.

- Fille : impotence fonctionnelle douloureuse du bras vacciné, 1 mois après D1. Echographie montrant une myosite localisée du deltoïde moyen, d'évolution favorable sous AINS, avec réapparition de manifestations similaires, moins intenses, après D2.

Commentaire : pour ces deux cas, le terme de "myosite localisée" correspond à l'aspect retrouvé en imagerie (IRM dans le premier cas, échographie dans le second cas) ; la localisation au site d'injection est en faveur du rôle du vaccin ; les réactions au site d'injection sont un effet indésirable attendu du vaccin ; dans ces deux cas, c'est la sévérité d'une part et le délai de régression très long de plusieurs mois qui sont inhabituels.

- **Cas marquants transmis entre le 01/07/2020 et le 15/05/2023 :**

- **Cinq cas marquants notifiés pendant cette deuxième période de suivi font partie des cas** inclus dans l'analyse dans ce deuxième rapport :

- Fille, SEP rémittente récurrente avec premiers signes 2 mois après la 2ème dose. (cas également présenté avec les cas de maladies auto-immunes potentielles).

Commentaire : Deux autres cas avaient été identifiés au cours de la première période de suivi de Gardasil 9. Les atteintes démyélinisantes centrales et en particulier les scléroses en plaque ont fait l'objet de plusieurs études pharmaco-épidémiologiques qui n'ont pas mis en évidence d'association significative avec l'exposition aux vaccins HPV. Bien que la plupart des études publiées portent sur les vaccins bivalent et quadrivalent, il paraît logique d'extrapoler ces données au vaccin Gardasil 9.

- asthénie, troubles de la concentration, biopsie musculaire en faveur d'une neuropathie à petites fibres. (cas également présenté avec les cas de maladies auto-immunes potentielles).

Commentaire : Pour ce cas, la symptomatologie comporte à la fois des symptômes tels que décrits dans le syndrome de fatigue chronique et d'autre part une biopsie musculaire évoquant une neuropathie à petites fibres. Il n'y a pas eu d'autres cas notifiés de neuropathie à petites fibres au cours de cette période de suivi.

- Fille, sans antécédent dermatologique. 7 jours après D2, lésions cutanées et buccales, diagnostic de lichen plan cutané et oral. (cas également présenté avec les cas de maladies auto-immunes potentielles).

Commentaire : Pas d'autre cas notifié de lichen plan au cours de ce suivi. Bien qu'il s'agisse d'une pathologie auto-immune, il ne s'agit pas d'une maladie ayant fait l'objet d'études pharmaco-épidémiologiques.

- Fille, sans antécédent ; cas grave de zona facial et ophtalmique 6 jours après la vaccination. Traitement par valaciclovir p.o, aciclovir per voie locale et pommade ophtalmique de vitamine A. Guérison en 8 jours sans séquelles.

Commentaire : Pour ce cas, la chronologie est évocatrice. Deux autres cas, non graves, de zona ont été notifiés au cours de cette période de suivi (Une premier cas chez une fille, contexte d'immunodépression avec maladie de Crohn traitée par infliximab et azathioprine, qui sont également suspectés, acné et zona 5 mois après D1 ; Un deuxième cas chez un garçon, cas succinct de zona plus de 2 mois et demi après la vaccination ; pour ces deux cas, au plan chronologique, le délai de survenue paraît long et n'est pas en faveur d'une imputabilité du vaccin). Plusieurs publications évoquent un rôle de divers vaccins dans la survenue de zona, avec parmi les hypothèses étiologiques, une immunomodulation entraînant la réactivation du virus VZV.

- Fille, ayant une RCH stabilisée sous mésalazine. 2 jours après chaque dose de Gardasil 9, aggravation clinique et diagnostic de poussée de RCH confirmé par coloscopie, nécessitant une augmentation de la posologie de mésalazine puis l'ajout d'une corticothérapie.

Commentaire : La chronologie est très évocatrice dans ce cas. Le risque d'aggravation de la maladie préexistante a été étudiée pour certaines pathologies auto-immunes ; Pour les MICI, une étude (Jacobson D, 2013) a inclus de façon prospective 37 patientes ayant une MICI, vaccinées avec le vaccin HPV quadrivalent et rapporte une aggravation de la MICI nécessitant une hospitalisation chez 2 patientes.

- **Trois autres cas marquants ont été notifiés en 2023**, après la deuxième période de suivi et ne sont pas comptabilisés dans l'analyse quantitative effectuée dans rapport :

- Fille, narcolepsie - cataplexie avec premiers signes (15 jours ou quelques mois) après D3. Diagnostic posé par un Centre de Ressources et de Compétences 1 an et demi après, traitement par modafinil, puis méthylphénidate, peu efficaces. Non rétablie au moment de la notification, 3 ans après les premiers signes.

Commentaire : Peu d'études pharmaco-épidémiologiques sont disponibles sur le lien entre vaccins HPV et narcolepsie, pas d'association avec l'exposition au vaccin HPV mise en évidence à ce jour. Parmi les deux études publiées à ce jour (Frisch M et al, 2018 ; Yoon D et al, 2021 (15,16)), seule la première comportait un suivi long ; dans la seconde étude, le suivi était de 2 ans, ce qui reste limité étant donné le délai de diagnostic des narcolepsies après les premiers signes.

Un signal de disproportionnalité statistique existe dans la BNPV et dans Vigilyze pour Gardasil et Gardasil 9. (Cf. Discussion Rapport Gardasil)

- Femme, sans antécédent, polyarthralgies dans les suites de D3, avec hospitalisation 3 mois après devant la persistance et l'aggravation. Bilan étiologique très complet écartant un rhumatisme inflammatoire.

Commentaire : Des tableaux de polyarthralgies ou de douleurs persistantes ont été rapportés, en dehors des maladies rhumatismales, mais ils restent rares et les publications rapportent des cas isolés ou des petites séries de cas, ne permettent pas de tirer des conclusions sur la prise en charge et l'évolution à long terme.

Femme, douleur de la partie antérolatérale du cou à J2 de D1, avec amélioration en 4 semaines ; récurrence après D2 avec douleur plus intense et gonflement du cou. Echographie à J9 montrant un goitre hypoéchogène hétérogène, avec un aspect en faveur d'une thyroïdite.

Commentaire : De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'association entre thyroïdite de Hashimoto et exposition aux vaccins HPV (17).

3. Analyse des résultats de la détection statistique BNPV (DAS BNPV)

Aucun nouveau signal de disproportionnalité statistique n'a été identifié pour Gardasil et Gardasil 9.

4. Cas sans Effet indésirable (Erreurs médicamenteuses, mésusage, etc.)

Parmi les 591 cas notifiés au laboratoire sans effet indésirable, la majorité concernait des Erreurs médicamenteuses, notamment des erreurs du schéma vaccinal (non respect du nombre de doses ou de l'intervalle entre les doses par rapport aux recommandations) ou des inversions de vaccins (poursuite du schéma vaccinal initié avec Gardasil par Gardasil 9).

G. Données au niveau mondial

1. Données générales

- Dernier PSUR couvrant la période 10/06/2021 au 09/06/2022,

Le nombre cumulé de personnes exposées au cours d'essais cliniques sponsorisés par le laboratoire est de 32 174 personnes.

Au cours de la période couverte par le PSUR, le nombre de doses distribuées dans le monde est de 39 287 919 doses, soit une exposition estimée à 13 095 973 personnes en considérant un schéma vaccinal à 3 doses.

Le nombre cumulé de doses distribuées dans le monde depuis la commercialisation jusqu'en juin 2022, est de plus de 147 millions de doses (147 714 688), soit, en considérant un schéma vaccinal à 3 doses, une exposition estimée à environ 49 238 229 personnes.

2. Données de sécurité

Au cours de la période couverte par le PSUR du 10/06/2020 au 09/06/2021, quatre signaux ont été examinés à la demande des autorités et clos :

- deux pour des problèmes de qualité de lot (à la demande de l'Irlande),
- et deux concernant le risque de lupus systémique d'une part et cancer du sein d'autre part (à la demande de Hong Kong, à partir d'un signal issu de cas notifiés).
- un signal issu de la littérature concernant l'insuffisance ovarienne prématurée, a été examiné et clos : tous les cas mentionnant une insuffisance ovarienne prématurée ou des troubles menstruels ont été revus et aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté.

Parmi les données de la littérature analysées dans le PSUR de la période du 10/06/2020 au 09/06/2021, une publication rapporte un cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) d'évolution fatale chez un adolescent de 14 ans, avec les premiers signes 3 semaines après la 1ère dose de Gardasil 9, à type de céphalées persistantes ; aggravation pendant les 2 semaines suivantes, avec une fatigue et hospitalisation à J40 avec un tableau de faiblesse unilatérale (hémiparésie) gauche, incontinence urinaire et confusion ; diagnostic d'ADEM sur IRMc et début de corticothérapie, décès à J43 ; examen anatomopathologique concluant à un aspect de leucoencéphalite hémorragique aiguë (18).

A la demande du PRAC, une revue des cas d'ADEM a été effectuée dans le PSUR suivant couvrant la période 10/06/2021 au 09/06/2022., également en raison d'une discordance entre la fréquence des ADEM mentionnée dans le RCP (indéterminée) et la notice (très rare). Les données ne sont pas en faveur d'un lien entre Vaccin Gardasil 9 et ADEM ou leucoencéphalite hémorragique aiguë.

En 2014 l'encéphalomyélite aiguë disséminée a été incluse comme évènement indésirable pour le qHPV (Gardasil) dans la section des évènements indésirables post-commercialisation car, sur la base des données disponibles, une relation causale entre le qHPV et l'évènement indésirable était au moins une possibilité raisonnable. Au moment de l'autorisation de mise sur le marché du 9HPV (Gardasil 9), une phrase a été incluse dans la section 4.8 du RCP pour indiquer que certains évènements indésirables avaient été spontanément rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation du vaccin qHPV et pouvaient également être observés dans l'expérience post-commercialisation avec Gardasil 9. Cette dernière phrase était pertinente lorsque l'expérience post-

commercialisation avec le vaccin nonavalent était limitée puisque les vaccins contiennent des protéines L1 de 4 mêmes types d'HPV.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a examiné en continu les cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD). Au cours de cette procédure, il a été conclu que cet examen n'a pas soulevé de nouveau signal de sécurité.

Au vu des données disponibles dans les rapports et l'analyse complète de l'expérience post-commercialisation à ce jour, le PRAC considère que les preuves scientifiques ne soutiennent pas de relation de causalité entre le vaccin papillomavirus humain 9-valent (recombinant, adsorbé) et l'encéphalomyélite disséminée aiguë (EMAD). Sur cette base, une modification de la rubrique 4.8 du RCP pour supprimer la phrase qui fait référence à la possibilité d'observer les mêmes événements indésirables pour Gardasil et Gardasil 9 est acceptée.

Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant le vaccin papillomavirus humain 9-valent (recombinant, adsorbé) doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP a approuvé les conclusions scientifiques formulées par le PRAC. (cf. Annexe IV)

Aucun nouveau signal n'a été détecté au cours de la période couverte par le dernier PSUR couvrant la période 10/06/2021 au 09/06/2022.

H. Données de la littérature

La revue de la littérature entre 2020 et 2023 a été focalisée sur les études pharmaco-épidémiologiques concernant la sécurité du vaccin HPV, quel que soit sa formulation (bi, quadri ou nonavalent).

Données de Sécurité tout venant

Une revue narrative (*umbrella review*) des revues systématiques de sécurité a été publiée en 2020, et ne retrouvait pas d'élément particulier en terme de sécurité. En comparaison avec d'autres vaccins, la vaccination contre le HPV peut entraîner un taux plus élevé d'effets indésirables locaux ou systémiques, mais les taux d'effets indésirables graves étaient similaires dans les groupes vaccinés et dans les groupes placebo (1).

Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte nationale danoise a évalué le risque pour les jeunes filles de consulter le centre de vaccination pour une suspicion d'événement indésirable après avoir reçu une dose de vaccin contre le HPV par rapport à leur état de vulnérabilité avant la vaccination. Les auteurs ont trouvé un risque augmenté pour les jeunes filles déclarant avant la vaccination un mauvais état de santé (OR 2,4 [IC95% 1,1-5,5], un harcèlement (OR 3,2 [1,2-8,7]), ou la prise de médicaments (OR 2,2 [1,3-3,7]) (2).

Dans la même perspective, une autre étude danoise a évalué si la présence d'une infection à proximité de la vaccination contre le HPV pouvait être un facteur de risque d'événement indésirable possiblement lié à la vaccination avec une orientation vers un centre de vaccination. Le fait d'avoir une infection traitée à l'hôpital à proximité immédiate de la vaccination était associé à un risque significativement élevé d'orientation ultérieure vers un centre de vaccination HPV (OR 2,7 ; IC95% 1,7 - 4,4). Un risque accru a également été observé chez les femmes qui avaient acheté des médicaments anti-infectieux (1,6 ; 1,3-1,8) ou qui avaient rapporté un test streptococcique rapide (1,4 ; 1,1-1,9) (3).

Une étude sur la base de données de notification spontanée américaine, VAERS, sur la période 2006-2017 n'a mis en évidence aucun signal de sécurité nouveau ou inattendu associé à la vaccination contre le HPV. Les auteurs concluent que les résultats sont cohérents avec les données de sécurité des essais cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché (4).

Une étude pharmaco-épidémiologique américaine a utilisé les données de *Market Scan* pour évaluer la présence de clusters de nouveaux diagnostics chez une population de sujets âgés de 9 à 26 ans ayant reçu une injection de vaccin nonavalent contre le HPV. Les seuls signaux plausibles concernaient des effets indésirables non spécifiques (à type de réactions au point d'injection, céphalées) dans les 12 jours suivant la vaccination, avec des risques attribuables faibles (1 cas pour 100 000 vaccinés). Compte tenu de l'étendue de l'évaluation et de la puissance statistique élevée

(presque 500 000 vaccinés), l'absence d'effets indésirables graves spécifiques montre un profil de sécurité rassurant de ce vaccin (5).

Syndrome Dououreux complexe régional (*Complex regional pain syndrome, CRPS*) et Syndrome de Tachycardie Posturale Orthostatique (*Postural Orthostatic tachycardia syndrome, POTS*)

Une étude Danoise a évalué l'association entre la vaccination HPV et la douleur, la fatigue, ou des anomalies de la circulation sanguine en utilisant trois schémas d'études différents (cohorte, série de cas auto-contrôlés, et analyses de tendances temporelles) au cours de la période 2000-2014. Les auteurs n'ont constaté aucune augmentation de risque, associée à l'introduction de la vaccination HPV et ce, même dans un contexte d'augmentation régulière au fil du temps, tant chez les filles que chez les garçons (majoritairement non vaccinés au cours de cette période), de mention dans les dossiers hospitaliers de symptômes tels que douleur, malaise/fatigue, hypotension/syncope, tachycardie (6).

Une autre étude Danoise n'a montré aucune association entre le vaccin quadrivalent contre le HPV et le syndrome de fatigue chronique, le syndrome douloureux régional complexe ou le syndrome de tachycardie orthostatique posturale, que ce soit individuellement ou en tant que résultat composite. Bien qu'ils ne puissent formellement écarter au plan statistique un risque accru allant jusqu'à 32%, les auteurs concluent qu'une augmentation plus importante du risque de tout syndrome associé à la vaccination est peu probable compte tenu de la puissance statistique de l'étude (7).

La société savante américaine des maladies du système nerveux autonome ou dysautonomies, *American Autonomic Society (AAS)*, estime que les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation causale entre la vaccination contre le papillomavirus et le syndrome douloureux régional complexe (CRPS) ou le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) ou d'autres formes de dysautonomie. De larges études de population et l'exposition de plus de 270 millions de personnes au vaccin contre le HPV n'ont pas donné lieu à un profil identifiable d'événements indésirables et il n'y a aucune preuve d'une augmentation de la dysautonomie ou du POTS avec l'utilisation du vaccin. Selon l'AAS, les données qui suggèrent une augmentation du risque de ces maladies sont à l'heure actuelle de faible qualité : ils indiquent que de faibles associations temporelles entre les événements et les mécanismes supposés n'ont pas été scientifiquement prouvés. La petite taille des échantillons, les biais de sélection inhérents et l'absence de populations de contrôle empêchent de tirer des conclusions scientifiquement valables en terme de causalité (8). Une revue de sécurité publiée en 2021 suggère la conduite des études épidémiologiques de qualité basées sur la population avec validation des dossiers médicaux comme ressources fiables pour évaluer de manière plus convaincante le risque de CRPS ou de POTS (9).

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Une méta-analyse publiée en 2022 n'a trouvé aucune augmentation du risque de Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (OR 1,2 ; IC95% 0,6-2,4) (10).

Sur les 7 études sélectionnées pour la méta-analyse, une seule étude (Française) montrait une augmentation significative du risque (11).

Par ailleurs, une simulation publiée en 2021 montre que, même si le risque de SGB devait être avéré, le nombre de cas de cancer anal potentiellement évités par un programme à long terme de vaccination contre le HPV chez les garçons serait beaucoup plus important que le nombre de cas de syndrome de Guillain-Barré hypothétiquement induits dans la population générale masculine, et plus particulièrement dans la population homosexuelle. D'autres avantages pourraient découler de la protection vaccinale possible contre les cancers oro-laryngés et pharyngés (12).

I. PGR

Aucun risque important ne figure dans la dernière version du Plan de gestion de risques qui comprend deux informations importantes manquantes :

- l'exposition au vaccin au cours de la grossesse,
- l'efficacité et l'immunogénicité à long terme

Risque(s) important(s) identifié(s)	-
Risque(s) important(s) potentiel(s)	-
Donnée(s) manquante(s) importante(s)	- <i>Exposure to vaccine during pregnancy</i> - <i>Long term effectiveness and immunogenicity</i>

L'exposition de la grossesse sera évaluée à partir des données de la pharmacovigilance de routine et du Registre de grossesse Gardasil 9 aux Etats-Unis.

L'efficacité et l'immunogénicité à long terme seront évaluées à partir de deux études d'extension :

- V503-021: *Nordic Long-Term Follow-Up Study (10-year extension in subjects from V503-001)*

- V503-002-20: *Adolescent Long-term Follow-Up Study (10-Year Post dose 3 Extension)*

VI. Discussion des résultats

Le profil de sécurité de Gardasil 9 à partir de l'analyse des données de notifications spontanées depuis la commercialisation en France apparaît très proche de celui du vaccin quadrivalent Gardasil. Les effets indésirables notifiés les plus fréquents sont les réactions au point d'injection et les syncopes / malaises, de survenue immédiate au moment de l'administration ou dans les minutes qui suivent.

Parmi les effets indésirables notifiés, 17 cas évoquant des maladies auto-immunes potentielles pu d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés au cours de cette nouvelle période suivi, soit un total de 27 cas depuis le début de la commercialisation ; à ce jour 5 cas de thrombopénie immunologique ont été notifiés en France. Cet effet indésirable est listé dans le RCP de Gardasil 9, dans la catégorie "Expérience après la mise sur le marché », avec la référence au vaccin quadrivalent Gardasil. Une revue des données disponibles pour le vaccin Gardasil 9 au plan international serait nécessaire pour une modification éventuelle de cette mention et l'intégrer parmi les effets indésirables observés depuis la commercialisation de Gardasil 9, sans la référence au vaccin Gardasil.

Au cours cette deuxième période de suivi, on note 3 cas de péricardite et un cas de myopéricardite, mais qui sont relativement succincts.

Par ailleurs, on note parmi les effets indésirables non graves notifiés 7 cas de troubles menstruels et 4 cas d'endométriose, pour la plupart très succincts.

Il s'agit de ce fait d'évènements sous surveillance qui nécessitent un suivi lors du prochain bilan, avec une documentation la plus complète possible si de nouveaux cas sont notifiés.

Les données pharmaco-épidémiologiques portant spécifiquement sur le vaccin HPV nonavalent et le risque de maladie-auto-immune restent peu nombreuses. Cependant, les données disponibles à ce jour avec les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les deux premiers vaccins HPV mis sur le marché, Gardasil et Cervarix, permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladie auto-immune dans la population vaccinée.

VII. Conclusions du CRPV

Le profil de sécurité Gardasil 9 est très proche de celui du vaccin quadrivalent. Au cours cette deuxième période de suivi, les effets indésirables graves le plus fréquemment notifiés sont les malaises et syncopes dans les minutes suivant l'injection du vaccin, et nécessitent de renforcer les messages d'information sur la surveillance nécessaire pendant les 15 minutes après l'administration du vaccin.

Au vu de l'extension de la vaccination aux garçons depuis 2021 et de la campagne vaccinale dans les collèges à la rentrée scolaire 2023, nous proposons la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance, et la réalisation de nouvelles études pharmaco-épidémiologiques, en cas de nouveaux signaux de sécurité.

VIII. Références

1. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, Lipman RD, Araujo MWB. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc.* 2020;151:245-254.e24. doi: 10.1016/j.adaj.2019.10.010.
2. Melgaard A, Krogsgaard LW, Lützen TH, Plana-Ripoll O, Bech BH, Hansen LK, Rask CU, Rytter D. Pre-vaccination vulnerability and suspected adverse events following HPV vaccination. A case-control study nested in the Danish national birth cohort. *Vaccine* 2021;39:6364-69. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.041.
3. Krogsgaard LW, Petersen I, Plana-Ripoll O, Bech BH, Lützen TH, Thomsen RW, Rytter D. Infections in temporal proximity to HPV vaccination and adverse effects following vaccination in Denmark: A nationwide register-based cohort study and case-crossover analysis. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003768. doi: 10.1371/journal.pmed.1003768.
4. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2017. *Perspect Clin Res.*2020;11:24-30. doi: 10.4103/picr.PICR_140_18.
5. Yih WK, Kulldorff M, Dashevsky I, Maro JC, Yih WK, et al. A Broad Safety Assessment of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Am J Epidemiol* 2021;190:1253-59. doi: 10.1093/aje/kwab022.
6. Thomsen RW, Öztürk B, Pedersen L, Nicolaisen SK, Petersen I, Olsen J, Sørensen HT. Hospital Records of Pain, Fatigue, or Circulatory Symptoms in Girls Exposed to Human Papillomavirus Vaccination: Cohort, Self-Controlled Case Series, and Population Time Trend Studies. *Am J Epidemiol* 2020;189:277-85. doi: 10.1093/aje/kwz284.
7. Hviid A, Thorsen NM, Valentiner-Branth P, Frisch M, Mølbak K. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. *BMJ* 2020;370:m2930. doi: 10.1136/bmj.m2930.
8. Barboi A, Gibbons CH, Axelrod F, Benarroch EE, Biaggioni I et al ; American Autonomic Society. Human papillomavirus (HPV) vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Clin Auton Res.* 2020;30:13-8. doi: 10.1007/s10286-019-00608-w.
9. Salmon DA, Lambert PH, Nohynek HM, Gee J, Parashar UD, Tate JE, Wilder-Smith A, Hartigan-Go KY, Smith PG, Zuber PLF. Novel vaccine safety issues and areas that would benefit from further research. *BMJ Glob Health* 2021;6(Suppl 2):e003814. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003814..
10. Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T. Risk of Guillain–Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(4):2001619. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2001619.
11. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017;35:4761-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.030.
12. Duon Duong CH, Mueller JE, Tubert-Bitter P, Escolano S. Estimation of mid-and long-term benefits and hypothetical risk of Guillain-Barre syndrome after human papillomavirus vaccination among boys in France: A simulation study. *Vaccine* 2022;40:359-63. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.046.
13. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, Carey R, Shrier LA, Burchett SK, Renna H, Lu Y. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1441-9. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281341b.
14. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol.* 2018;47:634-41. doi: 10.1093/ije/dyx273.
15. Yoon D, Lee JH, Lee H, Shin JY. Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. *BMJ.* 2021;372:m4931. doi: 10.1136/bmj.m4931.

16. Martín-Pérez M, Llorente-García A, Montero-Corominas D, Comas-Cufí M, Martín-Merino E. Assessment of thyroiditis risk associated with HPV vaccination among girls aged 9-18 years: A time-varying cohort study. *Vaccine* 2022;40:4816-26. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.060.
17. Martín-Merino E, Castillo-Cano B, Martín-Pérez M, Llorente-García A, Montero-Corominas D. Evaluation of the Risk of Inflammatory Bowel Disease after the HPV Vaccination in Primary Care in Spain: A Time-Varying Cohort Analysis of Around 390,000 Girls. *Drug Saf.* 2021;44:455-66. doi: 10.1007/s40264-020-01040-0.
18. Wellnitz K, Sato Y, Bonthius DJ. Fatal Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following Immunization Against Human Papillomavirus in a 14-Year-Old Boy. *Child Neurol Open.* 2021;8:2329048X211016109. doi: 10.1177/2329048X211016109.

ANNEXES

- **Annexe I. Tableau comparatif des RCP des vaccins HPV (extrait)**
- **Annexe II. Gardasil 9 - Cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt (période de suivi 2 ; 01/07/2020-31/12/2022)**
- **Annexe III. Gardasil 9 - Cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt (période de suivi 1 ; 2018-30/06/2020)**
- **Annexe IV. Gardasil 9 - RCP, noticen conclusions CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Annexe I - Vaccins HPV disponibles - Extrait** - (A partir du document publié par Haute Autorité de Santé -Service évaluation économique et santé publique. Recommandation vaccinale - Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Décembre 2019)

Caractéristiques des deux vaccins contre les HPV disponibles en France en 2023 (et comparaison avec le vaccin quadrivalent Gardasil)

	Quadrivalent (qHPV) Gardasil	Bivalent (bHPV) Cervarix	Nonavalent (9HPV) Gardasil 9
Fabricant	MSD vaccins	GSK	MSD vaccins
Type de vaccin	Protéine L1 VLP	Protéine L1 VLP	Protéine L1 VLP
Composition	HPV 6 : 20µg, HPV 11 : 40µg, HPV 16 : 40µg, HPV 18 : 20µg	HPV 16 : 20µg, HPV 18 : 20µg	HPV 6 : 30µg, HPV 11 : 40µg, HPV 16 : 60µg, HPV 18 : 40µg, HPV 31 : 20µg, HPV 33 : 20µg, HPV 45 : 20µg, HPV 52 : 20µg, HPV 58 : 20µg
Vecteur eucaryote pour la production de VLP	Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Cellules d'insectes <i>Trichoplusia ni</i> Hi-5	Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adjuvant	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 225 µg	AS04 (hydroxyde d'aluminium : 500 µg + dérivé lipidique A purifié de <i>Salmonella</i> Minnesota : 50 µg)	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 500 µg
Date de l'AMM européenne	20/09/2006	20/09/2007	10/06/2015
Date de commercialisation en France	Novembre 2007-	Mars 2008	Août 2018
Arrêt Commercialisation (date péremption dernier lot mis en vente)	31 Décembre 2020 (Avril 2021)		
Indications (AMM)	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques	Prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve du vagin et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques

➤ **Annexe II. Gardasil 9 - Cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt (période de suivi 2 ; 01/07/2020-31/12/2022)**

Année EI	Sexe	Critère gravité	Effet indésirable	Autres vaccins /médicaments	Dose	Délai	Evolution
2020	F	Incap	Sclérose en plaque		D2	2 mois	Non rétabli
2021	M	Hosp	Polyneuropathie aiguë Nausée Diarrhée Paresthésie		D1	7 h	En cours de rétablissement
2020	F	Autre	Neuropathie à petites fibres		D3	7 j/14 j	Non rétabli
Année EI	Sexe	Critère gravité	Effet indésirable / PT	Autres vaccins /médicaments	Dose	Délai	Evolution

2021	F	Hosp	Péricardite	COMIRNATY (D1)	D1	35 j /20j	Rétabli
2022	F	Hosp	Syndrome grippal Myopéricardite		NP	4 j	En cours de rétablissement
2022	M	Non grave	Péricardite		NP	10 j	Inconnue

2022	M	Hosp	Péricardite		NP	9 j	Rétabli
2021	F	Hosp	Thrombopénie immunitaire	COMIRNATY (D1)	D1	Premiers signes 1,5 mois/ Diagnostic 2,5 mois	Rétabli
2021	F	Hosp	Thrombopénie immunitaire		D1	1 mois	Rétabli
2021	F	Autre	Thrombopénie immunitaire		D1	Premiers signes 3 semaines/ Diagnostic 1 mois	Non rétabli

2020/2021	F	Hosp	Rectocolite hémorragique (RCH)		D1	2,5 mois	Non rétabli
2021	F	Hosp	Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Sjögren		D1	3 sem.	Non rétabli
2020	F	Autre	Purpura de Henoch-Schönlein		D3	2,5 mois	Rétabli
2020	F	Autre	Érythème noueux	OPTILOVA (ethinylestradiol /levonorgestrel)	NP	18 j	En cours de rétablissement

2021	F	Incap	Lichen plan		D2	7 j	Non rétabli
2021	M	Non grave	<i>Alopecia areata</i>		D2	3 mois	Non rétabli
2021	M	Autre	Myalgie Fatigue musculaire Anticorps antinucléaire positifs		D3	3 sem.	Rétabli /Non résolu

➤ **Annexe III. Gardasil 9 - Cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt (période de suivi 1 ; 2018-30/06/2020)**

Année survenue	Sexe	Effets indésirables / PT	Dose	Délai	Evolution	Critère Gravité
2019	F	Sclérose en plaques	1	1 mois et demi	Rétabli avec séquelles	Incap
2020	F	Sclérose en plaques /myélite	2	1 mois environ	Rétabli	Hosp
NP	F	Syndrome de Guillain-Barré	1	1 mois et demi	En cours de rétablissement	Hosp
2019	M	Syndrome de Guillain-Barré	3	4 mois	En cours de rétablissement	Incap

2018	F	Leucoencéphalopathie	NP/1	15 jours	Rétabli	Hosp
Année survenue	Sexe	Effets indésirables / PT	Dose	Délai	Evolution	Critère Gravite
2019	F	Névrite optique	2	8 jours	Rétabli	Autre
2019	F	Thrombopénie immunitaire	1	3 mois et demi	Rétabli	Hosp
2019	F	Thrombopénie immunitaire	1	2 semaines	Inconnu	Hosp

2019	F	Purpura de Henoch-Schonlein / néphropathie	1	48 h /NP	Non rétabli	Autre
2019	F	<i>Alopecia areata</i>	2	1 mois environ	Non rétabli	Non grave