

Évènements indésirables post-immunisation avec le vaccin Gardasil 9

Période du 01/10/2023 au 15/01/2024

Centre Régional de Pharmacovigilance

Bordeaux-DROM, 15/02/2024



Requête ANPV transmise par l'ANSM le 16/01/2024

Requête cas laboratoire transmise par MSD France le 01/02/2024

Objectif de l'enquête

Surveiller le profil de sécurité des vaccins HPV depuis le début de la campagne vaccinale au collège.

Méthodes

Tous les cas impliquant Gardasil et Gardasil 9 extraits de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et validés par l'ANSM jusqu'au 15/01/2024. Parmi ces cas, seuls les cas concernant Gardasil 9 ont été retenus dans le cadre du présent rapport. Les cas ont ensuite été divisés entre ceux survenus dans le cadre et hors campagne vaccinale selon les informations transmis par le CRPV.

Tous les cas impliquant Gardasil 9 reçus par MSD France depuis le 02/10/2023 et validés jusqu'au 15/01/2024, à l'exclusion des cas doublons identifiés reçus par les CRPV. Une recherche complémentaire de doublons a été effectuée avec les cas de la BNPV en utilisant le sexe, l'âge, la date d'injection et la date d'apparition du premier symptôme. Les cas ont ensuite été subdivisés en antérieurs et postérieurs à la mise en œuvre de la campagne vaccinale selon les informations transmises par MSD France.

Une évaluation quantitative a été réalisée afin d'examiner la distribution des cas pendant et avant la campagne reçus par les CRPV, ainsi que pour évaluer les éventuelles différences entre les cas reçus par les CRPV et ceux reçus par MSD France pendant la campagne vaccinale.

De plus, une analyse qualitative des cas marquants reçus depuis le début de la campagne a été effectuée. Cela pouvait également inclure des cas survenus en dehors de la période de la campagne vaccinale. Enfin, d'autres cas d'intérêt potentiel ont été évalués qualitativement.

Résultats

Caractéristiques des cas

Un total de 1 398 cas a été extrait de la BNPV dont 998 cas exclus car associés au Gardasil. Par conséquent, 400 cas de la BNPV concernaient le vaccin Gardasil 9, dont 354 (88,5 %) signalés hors campagne vaccinale dans les collèges, et 46 (11,5 %) dans le cadre de la campagne.

En ce qui concerne les cas transmis par MSD France, parmi les 86 cas reçus, 6 possibles doublons ont été évalués, mais un seul a finalement été confirmé comme doublon et exclu de l'analyse. Par conséquent, 85 cas ont été pris en compte pour les analyses, dont 46 (54,1 %) signalés hors campagne vaccinale dans les collèges et 39 (45,9 %) dans le cadre de la campagne (**Figure 1**).

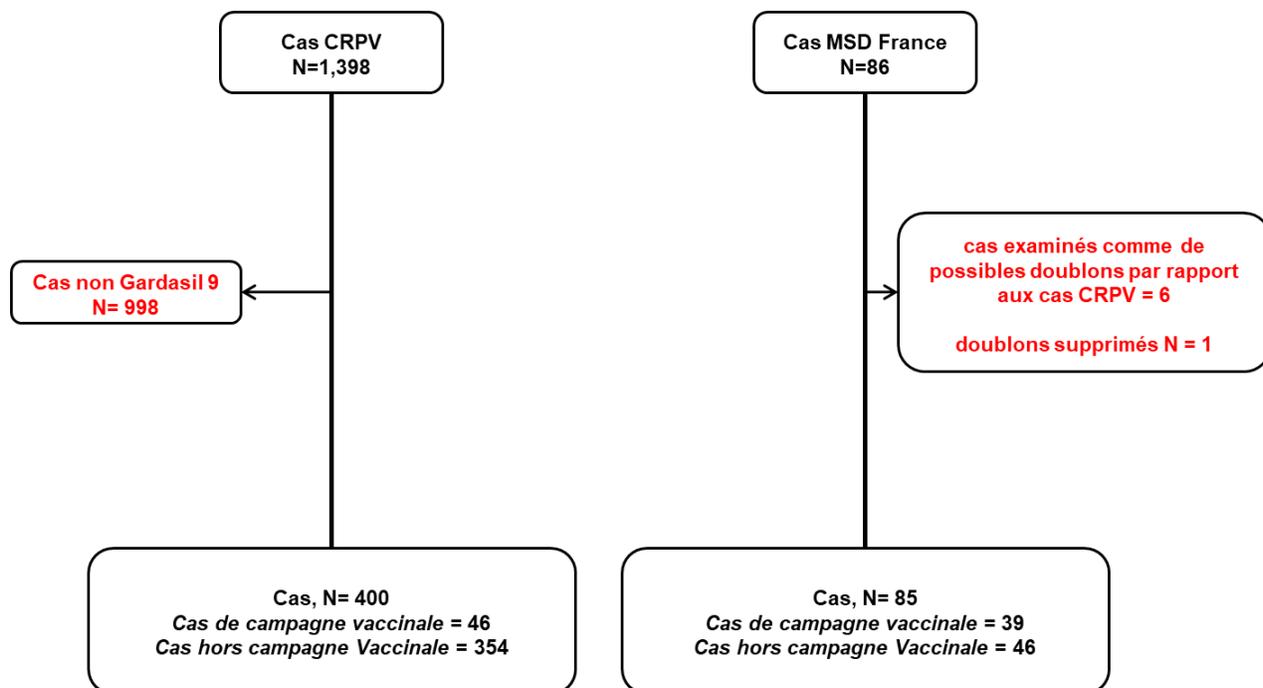


Figure 1. Logigramme de sélection des cas. En rouge les étapes méthodologiques de sélection.

Nota bene : Deux cas recueillis par les CRPV, considérés à tort comme cas associés au Gardasil, ont été reclassés comme associés au vaccin Gardasil 9.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des cas extraits de la BNPV, survenus pendant la campagne, comparées aux autres cas, sont résumées dans le **tableau 1**.

Parmi les cas de la BNPV, les caractéristiques des cas survenus pendant la campagne vaccinale diffèrent par certains aspects des cas survenus hors de la campagne vaccinale :

- 1) Age : l'âge moyen est passé à 12,3 ans pendant la campagne vaccinale, alors qu'il était de 15,1 ans avant. Cette réduction d'âge était attendue car la cible de la campagne vaccinale dans les collèges concernait les élèves de la classe 5^{ème}.
- 2) Sexe : contrairement à la période avant campagne, la proportion de garçons est supérieure à celle des jeunes filles. Les données de vaccination par sexe ne sont pas disponibles à ce jour, mais cela peut témoigner d'une augmentation des injections pendant la campagne chez les garçons, contrairement à la période avant la campagne où les jeunes filles étaient historiquement plus vaccinées que les garçons **(1)**.
- 3) Gravité : le taux de gravité est plus élevé pour les cas envoyés dans le cadre de la campagne vaccinale (34,8 % vs. 26,6 %). Cette augmentation est due à des cas considérés comme d'autres situations médicalement graves comme par exemple, une consultation aux urgences suite à des céphalées et douleurs abdominales, spontanément résolutive. Le taux d'hospitalisations dans les suites de la vaccination est largement comparable entre les deux périodes.
- 4) Évolution : le taux de cas avec évolution favorable est bien plus important pendant la campagne, et celui des cas avec évolution inconnue est plus bas. Encore une fois, cela est un résultat attendu et témoigne d'une attention particulière des professionnels de santé et des CRPV et au suivi plus rapproché des cas notifiés pendant la campagne vaccinale.

Tableau 1. Caractéristiques des cas extraits de la BNPV.

	Campagne vaccinale, N = 46 (%)	Hors campagne Vaccinale, N = 354 (%)	Total, N = 400 (%)
Age (ans)			
<i>Moyenne (± Déviation Standard)</i>	12,3 (± 1,0)	15,1 (± 4,3)	14,8 (± 4,2)
<i>Médiane</i>	12	14	14
<i>Min-Max</i>	11 - 16	6 - 41	6 - 41
<i>Intervalle Interquartiles</i>	12 - 12	12 - 17	12 - 16
<i>Non précisé</i>	2 (4,3)	4 (1,1)	6 (1,5)
Sexe			
<i>Féminin</i>	19 (41,3)	275 (77,7)	294 (73,5)
<i>Masculin</i>	27 (58,7)	78 (22,0)	105 (26,3)
<i>Non précisé</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
Cas graves	16 (34,8)	94 (26,6)	110 (27,5)
• <i>Décès</i>	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
• <i>Mise en jeu du pronostic vital</i>	1 (2,2)	4 (1,1)	5 (1,3)
• <i>Incapacité</i>	0 (0,0)	10 (2,8)	10 (2,5)
• <i>Hospitalisation</i>	5 (10,9)	31 (8,8)	36 (9,0)
• <i>Autre situation médicale grave</i>	10 (21,7)	54 (15,3)	64 (16,0)
Évolution			
• <i>Rétabli</i>	33 (71,7)	189 (53,4)	222 (55,5)
• <i>En cours de rétablissement</i>	8 (17,4)	61 (17,2)	69 (17,3)
• <i>Rétabli avec séquelles</i>	0 (0,0)	3 (0,8)	3 (0,8)
• <i>Non rétabli</i>	4 (8,7)	91 (25,7)	95 (23,8)
• <i>Décès</i>	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
• <i>Inconnu</i>	0 (0,0)	10 (13,0)	10 (2,5)

Les caractéristiques démographiques et cliniques des cas survenus pendant la campagne et collectés soit par un Centre Régional de Pharmacovigilance, soit par MSD France sont résumées dans le tableau 2. Les caractéristiques de ces cas diffèrent par certains aspects entre les cas collectés par les CRPV et par MSD France :

- 1) Gravité : le taux de gravité est plus élevé pour les cas collectés par les CRPV ;
- 2) Évolution : plus de 50% des cas collectés par MSD France dans le cadre de la campagne ont un taux d'évolution inconnu.

Tableau 2. Caractéristiques des cas collectés via les CRPV ou MSD France pendant la campagne vaccinale.

	Cas CRPV, N = 46 (%)	Cas MSD France, N = 39 (%)	Total, N = 85 (%)
Age (ans)			
<i>Moyenne (± Déviation Standard)</i>	12,3 (± 1,0)	11,8 ± 0,5	12,1 ± 1,0
<i>Médiane</i>	12	12	12
<i>Min-Max</i>	11 - 16	11 - 13	11 - 16
<i>Non précisé</i>	2 (4,3)	6 (15,4)	8 (9,4)
Sexe			
<i>Féminin</i>	19 (41,3)	21 (53,8)	40 (47,1)
<i>Masculin</i>	27 (58,7)	9 (23,1)	36 (42,4)
<i>Non précisé</i>	0 (0,0)	9 (23,1)	9 (10,6)
Cas graves	16 (34,8)	8 (20,5)	24 (28,2)
• <i>Décès</i>	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,2)
• <i>Mise en jeu du pronostic vital</i>	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,2)
• <i>Incapacité</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
• <i>Hospitalisation</i>	5 (10,9)	0 (0,0)	5 (5,9)
• <i>Autre situation médicale grave</i>	10 (21,7)	8 (20,5)	18 (21,2)
Évolution			
• <i>Rétabli</i>	33 (71,7)	9 (23,1)	42 (49,4)
• <i>En cours de rétablissement</i>	8 (17,4)	9 (23,1)	17 (20)
• <i>Rétabli avec séquelles</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
• <i>Non rétabli</i>	4 (8,7)	0 (0,0)	4 (4,7)
• <i>Décès</i>	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,2)
• <i>Inconnu</i>	0 (0,0)	21 (53,8)	21 (24,7)

Cas marquants et cas d'intérêt clinique

1) *Malaise avec chute (2 cas survenus pendant la campagne vaccinale)*

- Un garçon de [REDACTED], [REDACTED]
- Un garçon de [REDACTED], [REDACTED]

Analyse quantitative des cas de malaise

Depuis la mise sur le marché du Gardasil 9, 81 cas de malaise post-vaccinal ont été collectés par les CRPV (**Tableau 3**). La grande majorité des cas de malaise concernait des jeunes filles (74,1 %), sans différences marquantes par rapport aux autres cas (73,5 %). Aucune différence en termes d'âge n'a été mise en évidence entre les cas de malaise (14,4 [± 3,3] ans) et les autres cas (14,9 [± 4,4] ans). Les cas de malaise étaient moins graves que les autres cas (19,8 % vs. 28,4 %). Seul le cas de décès survenu pendant la

campagne vaccinale a été rapporté. Les cas de malaise ont un taux d'évolution favorable dans presque le double de celui des autres cas (87,7 % vs. 47,0 %).

Tableau 3. Caractéristiques des cas de malaises.

	Malaise Cas N = 81 (%)	Autres cas N = 319 (%)	Total, N = 400 (%)
Age (ans)			
<i>Moyenne (± Déviation Standard)</i>	14,4 (± 3,3)	14,9 (± 4,4)	14,8 (± 4,2)
<i>Médiane</i>	13	14	14
<i>Min-Max</i>	11 - 28	6 - 41	6 - 41
<i>Intervalle Interquartiles</i>	12 - 16	12 - 16	12 - 16
<i>Non précisé</i>	3 (3,7)	3 (0,9)	6 (1,5)
Sexe			
<i>Féminin</i>	60 (74,1)	234 (73,5)	294 (73,5)
<i>Masculin</i>	21 (25,9)	84 (26,2)	105 (26,3)
<i>Non précisé</i>	-	1 (0,3)	1 (0,3)
Cas graves	16 (19,8)	94 (29,5)	110 (27,5)
• <i>Décès</i>	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
• <i>Mise en jeu du pronostic vital</i>	2 (2,5)	3 (0,9)	5 (1,3)
• <i>Incapacité</i>	0	10 (3,2)	10 (2,5)
• <i>Hospitalisation</i>	2 (2,5)	34 (10,7)	36 (9,0)
• <i>Autre situation médicale grave</i>	11 (13,6)	53 (16,7)	64 (16,0)
Évolution			
• <i>Rétabli</i>	71 (87,7)	151 (47,3)	222 (55,5)
• <i>En cours de rétablissement</i>	4 (4,9)	65 (20,5)	69 (17,3)
• <i>Rétabli avec séquelles</i>	1 (1,2)	2 (0,6)	3 (0,8)
• <i>Non rétabli</i>	3 (3,7)	92 (29,0)	95 (23,8)
• <i>Décès</i>	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
• <i>Inconnu</i>	1 (1,2)	9 (2,8)	10 (2,5)

Conclusions du rapporteur

Le malaise est un des effets indésirables plus fréquemment associés à la vaccination. Comme tel, il est décrit dans le résumé des caractéristiques des produits de GARDASIL 9 où est recommandée une surveillance des patients pendant les 15 minutes suivant l'injection pour réduire les risques associés.

Les illustrations des conduites à tenir proposées par l'ANSM suite à cet accident tragique de malaise avec chute et traumatisme crânien (2), notamment proposer de rester allongé(e) (sur des tapis de sol ou des couvertures) ou de s'asseoir par terre adossé(e) à un mur dans un espace dégagé, pour toute personne vaccinée, seront certainement utiles pour éviter que les nombreux cas de malaise attendus lors d'autres injections dans la deuxième phase de la campagne vaccinale ne conduisent à des chutes et à des traumatismes crâniens graves.

2) Douleur articulaire prolongée (cas survenu hors campagne vaccinale)

- Une fille de [REDACTED], ayant présenté une [REDACTED]

Conclusions du rapporteur

Cas probablement non lié au vaccin, sans aucun élément diagnostique certain.

3) Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique (cas survenu hors campagne vaccinale)

-



Conclusions du rapporteur

A ce jour, aucune évidence d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est rapportée avec aucun vaccin connu, et aucun autre cas n'est notifié en France depuis le début de la vaccination par Gardasil. Il s'agit fort probablement d'un évènement fortuit.

4) *Syndrome de Guillain-Barré (SGB, 2 cas, 1 survenu pendant la campagne vaccinale et 1 hors campagne vaccinale)*

- Une fille de



- Une fille de



Conclusions du rapporteur

Pour le cas survenu pendant la campagne vaccinale, la chronologie avec un délai de survenue de 4 jours semble compatible avec un potentiel rôle vaccinal car, même si le délai reste un peu court, il s'agit en effet de la 2e injection. L'absence d'autres causes retrouvées est aussi en faveur d'un rôle potentiel du vaccin. Pour le cas survenu hors campagne vaccinale, la positivité aux IgM anti-campylobacter témoigne d'une infection récente, et représente une des causes les plus fréquentes de SGB. Le rôle du vaccin dans ce cas de SGB est donc peu probable.

Le SGB est rapporté dans le Résumé des Caractéristiques du Gardasil 9, mais fait référence aux effets décrits avec Gardasil. Néanmoins, les évidences disponibles à ce jour semblent plutôt indiquer une absence de ce risque pour les différents vaccins contre l'HPV (3,4). A notre connaissance, la seule étude qui montre un risque de SGB avec le vaccin Gardasil est une étude française de 2015 sur les données de l'assurance maladie (5). Néanmoins, selon une étude publiée en 2020 estimant le bénéfice-risque de la vaccination contre l'HPV chez les garçons, rien que le nombre de cas de cancer anal potentiellement évités par la vaccination serait déjà beaucoup plus important que le nombre de cas de syndrome de Guillain-Barré hypothétiquement induits (6).

Depuis la mise sur le marché du Gardasil 9 en 2018, le système français de pharmacovigilance a collecté 3 cas de SGB survenus après une injection de Gardasil 9. Même en absence de données confirmées du nombre d'exposés à ce vaccin, cela semble compatible avec l'incidence de la maladie, d'environ 1 cas pour 100 000 patients par an dans le groupe d'âge entre 10-19 ans (7).

Pour conclure, sur ce cas individuel envoyé pendant la campagne vaccinale dans les collèges, un rôle du vaccin ne peut pas être formellement exclu. Cependant, les éléments bibliographiques semblent rassurants à ce jour.

Une mise à jour du travail français du 2015, portant uniquement sur le Gardasil quadrivalent, sur le risque de SGB à partir des données de l'assurance maladie pourrait être utile pour évaluer le risque potentiel de SGB associé au Gardasil 9.

5) Appendicites (2 cas, survenus pendant la campagne vaccinale)

- Un garçon et une fille de [REDACTED]

Conclusions du rapporteur

L'appendicite est très fréquente dans cette tranche d'âge, et les cas ne semblent pas avoir des caractéristiques de sévérité particulières par rapport à ce qui est attendu. Néanmoins, il existe des arguments pouvant suggérer la possibilité d'un rôle du vaccin dans cet événement, notamment :

- 1) Les données des essais cliniques indiquent une fréquence potentiellement plus élevée avec le Gardasil qu'avec le placebo. Dans la monographie canadienne de mars 2015, il est indiqué, suite à une analyse combinée de 7 études (dont seuls les résultats de trois études sont disponibles), la survenue de 0,03 % de cas d'appendicite pour le vaccin Gardasil quadrivalent (5 cas sur 15 706 vaccinés) contre 0,01 % pour le placebo (1 cas sur 13 617) (8-11) ;
- 2) Le vaccin Gardasil quadrivalent a déjà fait l'objet d'une analyse spécifique en France concernant les lymphadénites mésentériques ; à ce jour, le système français de pharmacovigilance a collecté 6 cas associés au Gardasil et 1 associé au Gardasil 9 ;
- 3) L'appendice est un « organe » lymphoïde, qui héberge de nombreuses cellules immunitaires ; la réponse immunitaire à la vaccination pourrait déclencher une lymphadénopathie localisée à l'appendice et par conséquent induire une inflammation, en particulier chez des sujets à risque d'appendicite comme les pré-adolescents ;
- 4) Une analyse des données de base mondiale de pharmacovigilance via VigiLyze, suggère que tout vaccin HPV s'associe à une fréquence de notification plus importante que l'attendu, soit d'appendicite (96 cas collectés vs. 32 cas attendus ; intervalle de crédibilité inférieure de l'Information Component, IC0.25 = 1,2), soit de lymphadénite mésentérique (9 cas collectés vs. 1 cas attendu ; IC0.25 = 2,1).

Pour un événement tel que l'appendicite dans une population à risque comme les pré-adolescents, et sans aucun élément marquant de sévérité ou de spécificité, les cas notifiés aux systèmes de pharmacovigilance ne pourront pas fournir des éléments factuels de causalité. Il s'agit néanmoins d'un événement qui pourrait être investigué via des études pharmaco-épidémiologiques.

6) Purpura rhumatoïde (3 cas, 1 cas marquant et deux autres cas survenus pendant la campagne)

- Une fille de

- Un garçon de

- Un garçon de

Conclusions du rapporteur

Deux hypothèses peuvent être avancées quant à l'origine d'un purpura rhumatoïde :

- une coïncidence suivant la vaccination, compte tenu de l'incidence élevée de cette maladie chez les enfants,
- une réaction post-vaccinale, en raison d'un délai plutôt court (7-8 jours) entre la vaccination et l'apparition du purpura, compatible avec un éventuel rôle du vaccin.

Cependant, la deuxième hypothèse semble peu probable dans les cas reçus pendant la période : un cas survenu dans un contexte de syndrome de Raynaud, avec une maladie auto-immune latente potentielle, et au moins un autre cas pour lequel une maladie infectieuse intercurrente peut être évoquée (fièvre élevée survenant 48 heures après la vaccination).

Dans une revue de la littérature, après l'administration de plusieurs centaines de millions de doses, seules quatre séries de cas de vascularites, pour un total de 13 cas cliniques, ont été rapportées dans la littérature jusqu'en 2016 (12). Dans une étude sur les vascularites à IgA, partir de la Base de données française de Pharmacovigilance et la Base de données mondiale de Pharmacovigilance, publiée en 2021, une fréquence de notification des vascularites à IgA dans la Base mondiale de pharmacovigilance était plus importante que l'attendu pour de nombreux vaccins, dont les vaccins contre l'HPV (13). A ce jour, aucun lien de causalité entre le vaccin HPV et le purpura vasculaire n'ait pu être établi.

En conclusion, compte tenu des données disponibles et des caractéristiques des cas notifiés au système française de pharmacovigilance, il n'y a pas d'élément permettant d'évoquer un signal spécifique de purpura rhumatoïde associé au vaccin Gardasil 9.

7) Céphalée, 95%

Deux clusters de céphalées ont été rapportés :

- Dans le premier cluster, il s'agit de 4 cas d'enfants vaccinés dans le même collège ayant présenté des céphalées après le départ de l'équipe vaccinale. Ces cas ont fait l'objet d'une médiatisation, même en l'absence d'aucun élément de sévérité et avec une résolution spontanée. « *Une ambiance anxiogène dans le cadre d'une vaccination de groupe au collège* » a été évoquée par le déclarant.
- Dans le deuxième cluster, survenu dans une autre région quelques jours plus tard, il s'agit de 10 cas d'enfants ayant présenté céphalées et vertiges parmi les 20 enfants vaccinés de la même

classe, survenus dans un délai allant de 10 minutes à 2h30 après la vaccination, sans aucun élément de gravité et avec une résolution spontanée.

Conclusions du rapporteur

Les céphalées sont parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients vaccinés et listé dans le résumé des caractéristiques du produit. Aucun élément marquant n'a été identifié dans ces clusters de cas. L'ambiance potentiellement anxiogène d'une campagne de vaccination généralisée, surtout après le décès d'un collégien après un malaise avec chute et traumatisme crânien est aussi à prendre en compte.

8) Réaction au site d'injection (Cas marquant survenu et reçu hors campagne vaccinale)

- Un garçon de

Conclusions du rapporteur

Les réactions au site d'injection sont décrites avec tous les vaccins ; le site d'injection au niveau de la fesse n'est plus utilisé pour la vaccination, car il pourrait potentiellement comporter plus de risque de réactions liées à l'injection.

Analyse qualitative du CRPV rapporteur

Le syndrome de Guillain-Barré est un événement nécessitant une surveillance pharmaco-épidémiologique, mais sans aucun élément nouveau par rapport à ce qui était attendu.

L'appendicite pourrait aussi nécessiter une surveillance pharmaco-épidémiologique et mérite une discussion plus approfondie au sein du CSP de Pharmaco-surveillance.

Conclusion sur la période

Les données de sécurité recueillies pendant la première phase de la campagne vaccinale dans les collèges sont largement conformes à ce qui est déjà connu pour ce vaccin et concernent principalement des cas non graves, avec des manifestations post-vaccinales connues.

L'appendicite pourrait nécessiter une surveillance pharmaco-épidémiologique, tout comme le syndrome de Guillain-Barré, afin de mettre à jour les données de 2015, qui concernaient d'ailleurs le vaccin Gardasil quadrivalent.

Le décès du collégien [REDACTED] souligne l'importance d'une surveillance attentive d'au moins 15 minutes après l'administration du vaccin. En effet, cette période peut être stressante, notamment pour des populations sensibles telles que les collégiens. La recommandation de rester allongé(e) (sur des tapis de sol ou des couvertures) ou de s'asseoir par terre adossé(e) à un mur dans un espace dégagé, pour tous les vaccinés, devrait permettre de limiter davantage le risque de chute et de blessure en cas de malaise après la vaccination.

Références

- 1) INSERM. Papillomavirus : faut-il généraliser la vaccination en France. 27/03/2023. <https://www.inserm.fr/actualite/papillomavirus-faut-il-generaliser-la-vaccination/>
- 2) ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins HPV. 01/12/2023 <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-hpv>
- 3) Rosillon D, *et al.* Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29:1159-67.
- 4) Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017;35:1729-32.

- 5) Miranda S, et al. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017;35:4761-68.
- 6) Duon Duong CH, et al. 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.
- 7) Sejvar JJ, et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123-33.
- 8) Product Monograph GARDASIL®. Merck Canada. February 24, 2015. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00029689.PDF
- 9) Garland SM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43; NCT00092521.
- 10) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27; NCT00092534
- 11) Muñoz N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57; NCT00090220.
- 12) Bonetto C, et al. Vasculitis as an adverse event following immunization - Systematic literature review. *Vaccine* 2016;34:6641-51.
- 13) Rasmussen C, Tisseyre M, Garon-Czml J, Atzenhoffer M, Guillevin L, Salem J, Treluyer J, Terrier B, Chouchana L. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102707. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102707.