

Évènements indésirables post-immunisation avec le vaccin Gardasil 9

Période du 16/01/2024 au 15/06/2024

Centre Régional de Pharmacovigilance

Bordeaux-DROM, 10/07/2024



Requête ANPV transmise par l'ANSM le 27/06/2024

Requête cas laboratoire transmise par MSD France le 20/06/2024

Objectif de l'enquête

Surveiller le profil de sécurité des vaccins HPV dans la deuxième phase de la campagne vaccinale au collège (Période 2).

Méthodes

Tous les cas impliquant le vaccin Gardasil 9, colligés par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et validés par l'ANSM entre le 16/01/2024 et le 15/06/2024 - extraits de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), ainsi que les cas colligés par MSD France aux mêmes dates ont été analysés. Une recherche de doublons entre les deux sources de données a été effectuée, et les doublons ont été exclus de la base MSD.

Une évaluation quantitative a été réalisée afin d'examiner la distribution des caractéristiques des cas 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 période.

Les cas ont été initialement considérés comme survenus pendant la campagne selon les informations colligées par la BNPV ou MSD. Ensuite, une analyse qualitative au cas par cas a été effectuée pour confirmation, en regardant en particulier les âges incompatibles (inférieurs à 10 ans, ou supérieurs à 14 ans) et la présence de l'information « campagne vaccinale » dans le narratif des cas.

Une analyse qualitative des cas marquants reçus pendant la période (Période 2) a été effectuée. Cela pouvait également inclure des cas survenus en dehors de la période de la campagne vaccinale. Enfin, un suivi des cas marquants ou des cas d'intérêt clinique dans le rapport précédent (Période 1) a été également effectué.

Résultats

Sélection des cas

Un total de **122 cas a été extrait de la BNPV** pendant la période d'étude, dont 57 (46,7 %) ont été signalés dans le cadre de la campagne vaccinale dans les collèges.

En ce qui concerne les cas transmis par **MSD France**, parmi les 290 cas reçus, 15 cas avaient une date initiale de notification antérieure au 16 Janvier 2024. De plus, parmi les 25 potentiels doublons avec l'extraction des cas BNPV, 4 ont été considérés comme tels. Enfin, 50 cas ne rapportaient pas d'effet indésirable mais concernaient plutôt des erreurs du schéma d'administration du vaccin. Par conséquent, **221 cas** ont été pris en compte pour les analyses, dont 14 (6,3 %) rapportant la survenue d'un EI potentiel dans le cadre de campagne vaccinale dans les collèges. Ces chiffres permettent uniquement de faire une comparaison globale entre les cas MSD et les cas BNPV.

Caractéristiques des cas

Les caractéristiques démographiques et cliniques des cas extraits de la BNPV, survenus pendant ou hors campagne vaccinale, 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 des cas survenus pendant la campagne est de 12,1 ans, alors qu'il est de 16,3 ans pour les cas survenus hors campagne. Cette différence d'âge était attendue car la cible de la campagne vaccinale dans les collèges concernait les élèves de la classe de 5^{ème}.
- 2) Gravité : le taux de gravité semble inférieur pour les cas reçus dans la cadre de la campagne vaccinale (15,8 % vs. 24,6 %), mais l'effectif est trop faible pour conclure. A noter que le taux de cas graves au cours de la période 2 est en réduction par rapport aux cas reçus lors de la première phase de la campagne (20,5 % versus 27,5 %, <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/25/20240425-rapport-gardasil-9-synthese-3.pdf>).
- 3) Évolution : le taux de cas avec évolution favorable est comparable entre les deux groupes (57,9 % vs 63,1 %).

Tableau 1. Caractéristiques des cas extraits de la BNPV.

	Campagne vaccinale, N = 57 (%)	Hors campagne Vaccinale, N = 65 (%)	Total, N = 122 (%)
Age (ans)			
<i>Moyenne (± Déviation Standard)</i>	12,1 (0,6)	16,3 (5,6)	14,3 (4,6)
<i>Médiane</i>	12	15	13
<i>Min-Max</i>	11-13	9-43	9-43
Sexe			
<i>Féminin</i>	32 (56,1)	39 (60,0)	71 (58,2)
<i>Masculin</i>	25 (43,9)	26 (40,0)	51 (41,8)
Cas graves	9 (15,8)	16 (24,6)	25 (20,5)
• <i>Hospitalisation</i>	1 (1,8)	10 (15,4)	11 (9,0)
• <i>Autre situation médicale grave</i>	8 (14,0)	6 (9,2)	14 (11,5)
Évolution			
• <i>Rétabli</i>	33 (57,9)	41 (63,1)	74 (60,7)
• <i>En cours de rétablissement</i>	9 (15,8)	9 (13,8)	18 (14,8)
• <i>Rétabli avec séquelles</i>	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,8)
• <i>Non rétabli</i>	10 (17,5)	14 (21,5)	24 (19,7)
• <i>Décès</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
• <i>Inconnu</i>	5 (8,8)	0 (0,0)	5 (4,1)

Les caractéristiques démographiques et cliniques des cas collectés soit par un CRPV, 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 3/4 cas collectés par MSD France ont une évolution inconnue.

Tableau 2. Caractéristiques de l'ensemble des cas collectés via les CRPV ou MSD France (campagne ou hors campagne vaccinale.)

	Cas CRPV, N = 122 (%)	Cas MSD France, N = 221 (%)
Age (ans)		
<i>Moyenne (± Déviation Standard)</i>	14,3 (4,6)	15,9 (4,9)
<i>Médiane</i>	13	15
<i>Min-Max</i>	9-43	11-50
Sexe		
<i>Féminin</i>	71 (58,2)	137 (62,0)
<i>Masculin</i>	51 (41,8)	77 (34,8)
<i>Non précisé</i>	0 (0,0)	7 (3,2)
Cas graves	25 (20,5)	10 (4,5)
• <i>Hospitalisation</i>	11 (9,0)	1 (0,5)
• <i>Autre situation médicale grave</i>	14 (11,5)	9 (4,1)
Évolution		
• <i>Rétabli</i>	74 (60,7)	23 (10,4)
• <i>En cours de rétablissement</i>	18 (14,8)	4 (1,8)
• <i>Rétabli avec séquelles</i>	1 (0,8)	0 (0,0)
• <i>Non rétabli</i>	24 (19,7)	0 (0,0)
• <i>Décès</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
• <i>Inconnu</i>	5 (4,1)	194 (87,8)

La différence plus importante en termes de gravité est due aux cas avec hospitalisation, qui pour les cas issus des CRPV sont survenus en grande majorité hors campagne vaccinale (10 sur 11).

Cas marquants et EI d'intérêt clinique

Le tableau 3 présente un résumé des cas marquants remontés par les CRPV pendant la période d'étude et des EI jugés, par l'ANSM ou par le CRPV rapporteur, comme des cas d'intérêt clinique. Il inclut aussi un suivi de ceux discutés dans le rapport précédent (<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/25/20240425-rapport-gardasil-9-synthese-3.pdf>).

Tableau 3. Cas marquants et EI d'intérêt clinique reçu depuis le début de la campagne vaccinale.

	Période 1, N cas	Période 2, N cas	Commentaires
Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique	1	0	Les conclusions restent inchangées : événement fortuit, pas de besoin de suivi spécifique.
Accident Vasculaire Cérébral Ischémique	0	1	Voir analyse qualitative. Événement fortuit, pas de besoin de suivi spécifique.
Appendicite	2	0	Les conclusions restent inchangées : événement qui pourrait être investigué via une étude pharmaco-épidémiologique.
Céphalée	14	20	Voir analyse qualitative. EI connu, pas d'éléments marquants pendant la période, pas de besoin de suivi spécifique.
Lymphadénopathie mésentérique	0	1	Voir analyse qualitative. Support à l'hypothèse d'un événement qui

	Période 1, N cas	Période 2, N cas	Commentaires
			pourrait être investigué via une étude pharmaco-épidémiologique (cf. appendicite).
Malaise avec traumatisme crânien	2	0	Voir analyse qualitative. EI connu, .Recommandation de surveillance post-vaccination Poursuite de la surveillance.
Néphropathie	0	1	Voir analyse qualitative. Événement fortuit, pas de besoin de suivi spécifique.
Pleuropéricardite	0	1	Voir analyse qualitative. Pas d'éléments à ce jour pour évoquer un signal.
Purpura rhumatoïde	3	0	La conclusion reste inchangée : pas d'élément pour évoquer un signal. Événement fortuit, pas de besoin de suivi spécifique.
Réaction au site d'injection	1 (cas marquant)	0	Les conclusions restent inchangées : EI connu, pas de besoin de suivi spécifique en l'absence de cas marquants ultérieurs.
Syndrome de Guillain-Barré	2	2*	Voir analyse qualitative. Conclusion inchangée : événement qui pourrait être investigué via une étude pharmaco-épidémiologique.
Tumeur bénigne du testicule	0	1	Voir analyse qualitative. Événement fortuit.

* un des 2 cas est une mise à jour d'un cas de la période 1

1) Accident Vasculaire Cérébral Ischémique (1 cas, survenu hors campagne)

Conclusions du rapporteur

Au vu des [REDACTED], et de l'absence dans la littérature de tout élément pouvant mettre en cause les vaccins contre l'HPV dans des EI thromboemboliques, l'hypothèse d'un EI fortuit semble être le plus plausible.

2) Céphalée (20 cas, 3 cas graves ; 14 cas survenus dans le cadre de la campagne dont 1 considéré comme grave)

Comme pour les cas notifiés pendant la première période de la campagne, aucun élément marquant n'a été identifié dans ces cas. Le cas considéré comme grave pendant la campagne est en relation avec un malaise survenu après la vaccination avec évolution favorable. Concernant les deux autres cas graves hors campagne, il s'agit pour un cas d'une céphalée de tension et l'autre a eu une évolution favorable, mais il était probablement lié à un autre médicament, considéré aussi comme suspect.

Conclusions du rapporteur

La céphalée est un des effets indésirables plus fréquemment associés au vaccin Gardasil 9 et aux vaccinations en général. En absence d'éléments marquants, ces événements ne feront plus l'objet d'une analyse qualitative ultérieure.

3) Lymphadénopathie mésentérique



Conclusions du rapporteur

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 7 cas associés au Gardasil et 1 associé au Gardasil 9. La réponse immunitaire à la vaccination pourrait déclencher une lymphadénopathie localisée et par conséquent induire une inflammation, qui pourrait chez les pré-adolescents entraîner une d'appendicite. Comme indiqué dans la première synthèse, cet événement pourrait être investigué via des études pharmaco-épidémiologiques.

4) Malaises

Pendant la période, 28 cas de malaise ont été reçus par les CRPV, dont 8 graves (5 pendant la campagne). Parmi les 3 cas de malaise survenu hors campagne, il y a eu une chute dans 2 cas sans conséquences cliniques importantes.

Les 5 cas survenus pendant la campagne dans la période de l'étude et considérés graves, ont eu tous une évolution favorable, sans aucun traumatisme crânien, et un seul passage aux urgences pour des examens exploratoires que se sont relevés négatifs. Ces données sont rassurantes, sans aucun cas associé à des traumatismes dans le cadre de la campagne vaccinale.

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 (1), 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, semblent avoir eu l'effet espéré car aucun cas de lésions liées à une chute n'a été notifié pendant la 2ème période de la campagne vaccinale.

Au vu de ces données, l'analyse de ces événements sera poursuivie afin d'évaluer à plus long terme l'impact des mesures de réduction des risques.

5) Néphropathie (1 cas, survenu hors campagne vaccinale)



Conclusions du rapporteur

évoquent plutôt une maladie préexistante.

Du point de vue de l'évaluation épidémiologique, la néphropathie à IgA est fréquente chez l'enfant. De plus, il n'y a aucune explication pharmacologique/immunologique pour ce type d'effets indésirables, le taux d'IgA n'étant pas affecté lorsqu'un vaccin est administré par voie intramusculaire.

En conclusion, ces données sont en faveur d'un événement fortuit et n'indiquent pas la mise en place d'un suivi spécifique.

6) Pleuropéricardite (1 cas, survenu hors campagne vaccinale)

[REDACTED]

Conclusions du rapporteur

[REDACTED] la présence de plusieurs récurrences à distance de la vaccination évoquent plutôt la présence d'une péricardite chronique sans lien avec la vaccination.

Dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), six autres cas de péricardite ont été rapportés suite à la vaccination avec Gardasil ou Gardasil 9. Parmi ces cas, quatre sont plutôt en faveur d'une cause alternative, notamment des causes infectieuses. Les deux autres cas, survenus respectivement 7 et 10 jours après la vaccination, ne rapportaient pas d'éléments de sévérité clinique tel qu'un épanchement péricardique.

Une analyse au niveau mondial menée par l'OMS ne met pas en évidence de signal de disproportionnalité. De plus, aucune évidence d'un lien potentiel entre des vaccins HPV et la survenue de péricardite n'a été trouvée dans la littérature à ce jour.

En conclusion, à ce jour, il n'y a pas d'éléments permettant de considérer la péricardite comme un signal de pharmacovigilance. Néanmoins, étant donné la présence de deux cas sans causes alternatives identifiées par le système de pharmacovigilance française depuis le début de la commercialisation du Gardasil (quadrivalent ou nonavalent), les péricardites continueront à être surveillées dans les prochains rapports.

7) Syndrome de Guillain-Barré (SGB, 2 cas, survenus hors campagne vaccinale)

- Patient [REDACTED]

[REDACTED]

- Patient [REDACTED]

[REDACTED]

Conclusions du rapporteur

Les conclusions restent identiques au rapport précédent, car pour ces deux cas rapportés :

- un est à attribuer à une cause infectieuse,
- l'autre ne contient pas tous les éléments pouvant exclure les causes potentielles, en particulier en absence d'une recherche d'infection récente à *Campylobacter Jejeuni*, la cause infectieuse plus fréquente de SGB. En présence d'une chronologie compatible, le rôle du vaccin ne peut pas être totalement exclu.

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 (2,3). 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 (4). 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 (5).

Pour conclure, tout comme dans le rapport précédent, pendant la période couverte par ce rapport, dans un cas le rôle du vaccin ne peut pas être formellement exclu.

Une mise à jour du travail français du 2015, portant uniquement sur le vaccin Gardasil quadrivalent sur le risque de SGB, pourrait être utile pour évaluer le risque potentiel de SGB associé au Gardasil 9.

8) Tumeur bénigne des testicules (1 cas, survenus hors campagne vaccinale)



Conclusions du rapporteur

Ce type de tumeur est rare avec un bon pronostic et affecte les jeunes hommes à partir de 15 ans. A ce jour, aucune tumeur des testicules n'a été associée à aucun des vaccins disponibles. Au 10 juillet 2024, deux autres cas de tumeurs testiculaires ont été signalés à ce jour au niveau international après plusieurs années de vaccination chez les garçons.

En France, la présence d'un cas pendant la campagne dans les collèges, semble compatible avec l'attendu. L'hypothèse d'un EI fortuit est la plus plausible à ce jour.

Conclusion sur la période

Les données de sécurité recueillies pendant la deuxième phase de la première année 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 le vaccin Gardasil quadrivalent.

Références

1. 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>
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.