

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

Rapport n°3

GARDASIL 9

MSD vaccins

Référence de l'enquête	
Date d'ouverture de l'enquête	Septembre 2018
CRPV rapporteur	Bordeaux
Nom de l'expert rapporteur	██████████
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur	██████████
CRPV relecteur	Besançon
Nom de l'expert relecteur	██████████
Nom du laboratoire	MSD Vaccins
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CTPV	Rapport 1- CSP 20/10/2020 Rapport 2 - CSP 27/06/2023 Synthèse périodique 1 - CSP 12/03/2024 ; publication site ANSM en avril 2024 Synthèse périodique 2 - publication site ANSM en octobre 2024
Période couverte par le rapport	01/01/2023 - 30/06/2024

TABLE DES MATIERES

I. RESUME	3
1. INTRODUCTION.....	4
3. GENERALITES.....	5
A. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE	5
B. DONNEES PHARMACOCINETIQUES.....	5
C. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE	6
D. AVIS DE LA HAS	7
2. HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES.....	7
3. METHODES.....	8
1. SOURCES DE DONNEES.....	8
2. ANALYSES QUANTITATIVES ET QUALITATIVES	8
4. RESULTATS.....	9
1. DONNEES DE NOTIFICATION SPONTANEE DE MSD FRANCE	9
2. DONNEES DE NOTIFICATION SPONTANEE, CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE	11
E. ANALYSE QUALITATIVE.....	15
F. DONNEES DE LA LITTERATURE.....	30
G. ERREURS MEDICAMENTEUSES.....	30
H. DONNEES AU NIVEAU MONDIAL.....	30
I. DISCUSSION DES RESULTATS.....	31
5. CONCLUSIONS DU CRPV.....	31
6. REFERENCES.....	32

I. RESUME

Introduction

Le vaccin GARDASIL 9 a été commercialisé en France en 2018 et a remplacé le vaccin quadrivalent GARDASIL. Une enquête nationale de pharmacovigilance a été ouverte en septembre 2018 pour surveiller le profil de sécurité du vaccin GARDASIL 9, avec un premier rapport en octobre 2020, et un deuxième rapport en juin 2023. La campagne vaccinale scolaire au collège a débuté en septembre 2023, et s'est accompagnée d'une surveillance continue avec la publication de deux synthèses périodiques, en avril et octobre 2024.

Méthode

Analyse des notifications de pharmacovigilance de la BNPV et du laboratoire, entre le 01/01/2023 et le 30/06/2024, ainsi que des nouvelles données la littérature concernant la sécurité de tout vaccin contre le HPV. Les notifications de Manifestations Post-Vaccinales Indésirables (MAPI) ont été analysées quantitativement et qualitativement, en tenant compte des caractéristiques démographiques des patients et de la gravité des cas. Une attention particulière a été portée aux cas ayant entraîné un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une incapacité ou une invalidité, une hospitalisation, et à tout cas marquant.

Résultats

Au cours de cette troisième période de suivi, 247 cas de MAPI ont été notifiés au laboratoire, dont 16,7% graves, sans qu'aucun signal de sécurité ne puisse être identifié. Parmi les 287 cas colligés dans la BNPV, 81 étaient graves (28,2%), sans aucun signal quantitatif mis en évidence. L'analyse qualitative a permis l'identification d'un événement tel que les appendicites qui pourrait nécessiter une étude pharmaco-épidémiologique. On note quatre cas de Syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été notifiés, parmi lesquels deux pourraient être plutôt associés à des événements infectieux ; un cas de péricardite mais qui serait à rattacher à une péricardite chronique sans lien avec la vaccination est privilégié ; deux cas de purpuras rhumatoïdes ainsi qu'un cas de thrombopénie immunitaire. Les cas de malaise, syncope, perte de connaissance, représentent les effets indésirables les plus fréquemment notifiés, avec un total de 71 cas, parmi lesquels 23 étaient graves (32,4%), dont 1 cas de décès après chute, traumatisme crânien et hématome ayant conduit au décès.

L'analyse de la littérature a identifié, parmi les 467 articles retrouvés, deux publications pertinentes rassurantes quant au risque de démyélinisation centrale, ainsi qu'au risque de décès, d'hospitalisation ou de visites aux urgences.

Discussion et conclusions

Au cours de cette troisième période de suivi, le profil de sécurité de GARDASIL 9 est conforme à l'attendu, avec principalement des cas non graves. Les appendicites pourraient nécessiter une surveillance pharmaco-épidémiologique. Bien que les données sur le rôle du vaccin HPV dans la survenue du SGB soient rassurantes, une mise à jour des données pharmaco-épidémiologiques française serait utile. Par ailleurs, les péricardites et les atteintes neurologiques centrales, les purpuras rhumatoïdes, et les thrombopénies immunitaires devront faire l'objet d'une surveillance dans les prochains rapports. Enfin, Il est important de renouveler les messages d'information sur la nécessité d'une surveillance post-vaccination de 15 minutes et de prévention des chutes, à l'ensemble des professionnels de santé.

Nous proposons de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance en raison de l'augmentation attendue du nombre de personnes vaccinées lors de la deuxième campagne de vaccination dans les collèges.

1. 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. 1. - Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques. 2. 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 : 17/11/2025 - Fréquence de soumission : 3 ans
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)

3. GENERALITES

En France, deux vaccins contre les papillomavirus humain (HPV) sont disponibles en 2024, 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.

A. Données de pharmacodynamie

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 :

- 1. 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.
- 2. 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,
- 3. 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."**

B. Données pharmacocinétiques

Sans objet

C. 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 :

1. 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.
2. Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

Posologie

1. 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.

2. 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) :

3. Vaccination initiée chez les filles et chez les garçons :
 1. Entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 à 13 mois
 2. Entre 15 ans et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.
 1. 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 a été lancée à partir de la rentrée 2023.

D. 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.

2. HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES

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. 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 Scientifique Permanent (CSP) Surveillance et Pharmacovigilance - formation restreinte expertise en octobre 2020 portant sur les données enregistrées jusqu'au 30/06/2020 ; le deuxième rapport comprenant les données enregistrées jusqu'au 31/12/2022, ainsi que les cas marquants transmis jusqu'au 15/05/2023, a été présenté à ce même comité en juin 2023. La campagne vaccinale scolaire au collège a débuté en septembre 2023, et s'est accompagnée d'une surveillance continue, avec présentation de la première synthèse périodique en CSP Pharmacovigilance et Bon usage - formation restreinte expertise le 12 mars 2024 et publication sur le site de l'ANM des deux synthèses périodiques, en avril et octobre 2024.

3. METHODES

1. Sources de données

Données du laboratoire

- Listing et fiches CIOMS des notifications graves et non graves notifiées en France entre le 01/01/2023 et le 30/06/2024.

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 01/01/2023 et le 30/06/2024 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 {MEDICAMENT - EI} pour lesquels il existe une disproportionnalité statistique.

Données de la littérature

Recherche bibliographique dans Medline via PubMed avec les critères suivants (human papillomavirus vaccines AND ((Adverse AND effects) OR risk OR reaction OR pharmacovigilance OR pharmaco-epidemiology), période : 01/01/2023 et le 31/08/2024.

2. Analyses quantitatives et qualitatives

L'analyse porte sur l'ensemble des notifications spontanées enregistrées entre 01/01/2023 et le 30/06/2024 par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dans BNPV et par le laboratoire MSD France, présentées séparément. Seuls les cas avec effets indésirables ont été sélectionnés pour une analyse quantitative, qui a été actualisée depuis le dernier rapport. Une identification des doublons a été faite.

Une évaluation quantitative a été réalisée afin d'examiner la distribution des caractéristiques des cas reçus par les CRPV et par le laboratoire, notamment sur les caractéristiques de la population (âge et sexe), ainsi que sur la distribution de la gravité et de l'évolution. Pour l'analyse de la gravité, le critère de gravité le plus sévère a été pris en compte pour chaque cas. Pour l'analyse de l'évolution, étant donné que l'évolution dépend de l'effet et que chaque cas peut présenter plusieurs effets, une analyse par *worst*

scénario, soit en considérant uniquement l'évolution la moins favorable, a été menée. Les Manifestations Post-Vaccinales Indésirables (MAPI) ont été analysées quantitativement en fonction du *System Organ Class* (SOC), en prenant en compte tous les effets codés dans chaque notification. Tout cas considéré comme grave a fait l'objet d'une analyse quantitative aussi par *Preferred Term* (PT). Les cas associés à un décès, à une mise en jeu du pronostic vital, à une invalidité et à une hospitalisation ont été évalués qualitativement. Tout autre cas marquant, ainsi que tout signal statistique de pertinence clinique, a été analysé qualitativement.

Concernant les données de la littérature, uniquement les articles originaux de qualité jugée suffisante et rapportant toute information pertinente sur la sécurité de tout vaccin contre le HPV (GARDASIL 9 et autres) ont été sélectionnés et discutés.

4. **RESULTATS**

1. **Données de notification spontanée de MSD France**

Entre le 01/01/2023 et le 30/06/2024, MSD France a reçu 777 notifications, dont 514 concernaient des erreurs d'administration sans effet. Parmi les 263 cas restants, 11 doublons ont été détectés, et 5 cas avaient été notifiés avant la période d'étude. L'analyse quantitative a donc porté sur 247 notifications d'effets indésirables (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des cas colligés par MSD France.

Caractéristiques des cas, MSD France	N = 247 (%)
Age (ans)	
Moyenne (\pm Déviation Standard)	15,3 (5,4)
Médiane	13
Min-Max	10-43
Données manquantes	56 (22,6)
Sexe	
Féminin	146 (59,1)
Masculin	87 (35,2)
Données manquantes	14 (5,7)
Gravité	
Non graves	206 (83,4)
Graves	41 (16,6)
Médicalement Significatif	35 (14,2)
Hospitalisation	4 (1,6)
Incapacité ou invalidité	2 (0,8)
Évolution	
Rétabli	61 (24,7)
En cours de rétablissement	18 (7,3)
Non rétabli	10 (4)
Inconnue	159 (64,4)

Les caractéristiques démographiques des patients correspondent à l'attendu en termes d'âge et de sexe. Plus de 80 % des cas ont été considérés comme non graves. Parmi les

cas graves, 5 cas avec hospitalisation et 2 cas avec incapacité ou invalidité ont été analysés qualitativement dans la section analyse qualitative.

Analyse par System Organ Class avec le détail par Preferred term

Un total de 627 MAPI a été rapporté (2,5 événements par cas). Le tableau 2 rapporte la nature et la fréquence des événements transmis par MSD France et classés par System Organ Class (SOC, avec au moins 5 cas par SOC) avec le détail des Preferred Term les plus fréquents.

Tableau 2. Manifestations Post-Vaccinales Indésirables colligées par MSD France par System Organ Class et Preferred Term.

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	n = 247 (%)
Affections générales et anomalies au site d'administration	123 (49,8)
Douleur au site d'injection	38 (15,4)
Malaise	30 (12,1)
Fatigue	14 (5,7)
Troubles du système nerveux	108 (43,7)
Pré-syncope	52 (21,1)
Céphalée	24 (9,7)
Vertiges	19 (7,7)
Intoxications et complications procédurales	40 (16,2)
Calendrier inapproprié d'administration du produit	14 (5,7)
Voie d'administration incorrecte du produit	5 (2,0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	29 (11,7)
Douleur dans les extrémités	9 (3,6)
Arthralgie	8 (3,2)
Myalgie	7 (2,8)
Troubles gastro-intestinaux	24 (9,7)
Vomissements	11 (4,5)
Nausée	10 (4,0)
Douleur abdominale	5 (2,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	19 (7,7)
Urticaire	5 (2,0)
Hyperhidrose	4 (1,6)
Prurit	4 (1,6)
Affections vasculaires	17 (6,9)
Pâleur	13 (5,3)
Bouffées de chaleur	2 (0,8)
Infections et infestations	11 (4,5)
Rhinopharyngite	2 (0,8)
Infection à papillomavirus	2 (0,8)
Grippe	2 (0,8)

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	n = 247 (%)
Troubles oculaires	11 (4,4)
Vision floue	3 (1,2)
Trouble visuel	3 (1,2)
Gonflement des yeux	2 (0,8)
Troubles psychiatriques	10 (4)
Anxiété	5 (2,0)
Stress	2 (0,8)
Affections hématologiques et du système lymphatique	10 (4)
Lymphadénopathie	8 (3,2)
Investigations	9 (3,6)
Tension artérielle anormale	4 (1,6)
Tension artérielle diminuée	2 (0,8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	7 (2,8)
Hypoglycémie	5 (2,0)
Diminution de l'appétit	2 (0,8)
Problèmes de produit	6 (2,4)

Conclusions du rapporteur

Globalement, le profil des MAPI colligés par MSD France est conforme à l'attendu, sans aucun signal de sécurité quantitatif.

2. Données de notification spontanée, Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Entre le 01/01/2023 et le 30/06/2024, les CRPV ont reçu 290 notifications, dont 3 rapportaient des erreurs médicamenteuses sans effet indésirable. Un total de 287 notifications rapportant des MAPI a été analysé. Les caractéristiques des cas sont résumées dans le tableau 3.

Les caractéristiques démographiques des patients correspondent à l'attendu en termes d'âge et de sexe. Plus de 2/3 des cas ont été considérés comme non graves. Le cas avec décès, le cas avec mise en jeu du pronostic vital, ainsi que les cas avec incapacité ou invalidité ont été analysés qualitativement dans la section correspondante (cf analyse qualitative).

Tableau 3. Caractéristiques des cas colligés par les CRPV en France.

Caractéristiques des cas, CRPV N=287 (%)	
Age (ans)	
Moyenne (± Déviation Standard)	14,4
Médiane	13 (5,0)
Min-Max	9-43
Données manquantes	4 (1,4)
Sexe	
Féminin	161 (56,1)
Masculin	126 (43,9)
Gravité	
Non graves	206 (71,8)
Graves	81 (28,2)
Médicalement Significatif	49 (17,1)
Hospitalisation	26 (9,1)
Incapacité ou invalidité	4 (1,4)
Mise en jeu du pronostic vital	1 (0,3)
Décès	1 (0,3)
Évolution	
Rétabli	159 (55,4)
En cours de rétablissement	57 (19,9)
Non rétabli	57 (19,9)
Rétabli/Résolu avec séquelles	4 (1,4)
Décès	1 (0,3)
Inconnue	9 (3,1)

Les cas d'hospitalisation pendant la période couverte par ce rapport ont été analysés quantitativement dans le tableau 4, puis qualitativement pour les cas d'intérêt clinique ou de signaux potentiels dans la section correspondante (cf analyse qualitative).

Tableau 4. MAPI ayant entraîné une hospitalisation et colligées par les CRPV France, par *System Organ Class* et *Preferred Term*.

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	Hospitalisations N =26 (%)
Affections du système nerveux	10 (38,5)
Syndrome de Guillain-Barré	4 (15,4)
Céphalée	2 (7,7)
Accident ischémique cérébral	1 (3,8)
Dysfonction motrice	1 (3,8)
Hypoesthésie	1 (3,8)
Migraine avec aura	1 (3,8)
Mouvements cloniques toniques	1 (3,8)
Paresthésie	1 (3,8)

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	Hospitalisations N =26 (%)
Syncope	1 (3,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 (15,4)
Malaise	2 (7,7)
Fièvre	2 (7,7)
Douleur thoracique	1 (3,8)
Infections et infestations	3 (11,5)
Appendicite	2 (7,7)
Encéphalite	1 (3,8)
Méningite aseptique	1 (3,8)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3 (11,5)
Purpura de Henoch-Schönlein	2 (7,7)
Hidrosadénite	1 (3,8)
Affections cardiaques	2 (7,7)
Arythmie	1 (3,8)
Pleuropéricardite	1 (3,8)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	2 (7,7)
Tumeur bénigne des testicules	1 (3,8)
Maladie de Hodgkin	1 (3,8)
Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (7,7)
Thrombopénie immunitaire	1 (3,8)
Lymphadénopathie abdominale	1 (3,8)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2 (7,7)
Faiblesse musculaire	1 (3,8)
Arthralgie	1 (3,8)

La plupart de ces entités cliniques ont été déjà discutées dans les synthèses périodiques précédentes (<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/25/20240425-rapport-gardasil-9-synthese-3.pdf> et <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/10/23/20241024-hpv-vaccins-synthese-periodique-2-enquete-pv-gardasil-9-vfa-23-09-2024.pdf>), sans que les nouveaux cas ne changent les conclusions du rapporteur. Le reste des cas a été évalué qualitativement dans la section correspondante de ce rapport.

Analyse par *System Organ Class* avec le détail par *Preferred terms*

Un total de 566 MAPI ont été rapportés (1,9 événements par cas). Le tableau 5 rapporte la nature et la fréquence des MAPI colligés par les CRPV et classés par *System Organ Class* (SOC, avec au moins 5 cas par SOC) avec le détail des *Preferred Term* les plus fréquents ou avec plus d'un cas.

Tableau 5. Manifestations Post-Vaccinales Indésirables colligées par les CRPV par System Organ Class (au moins 5 cas) et Preferred Term plus fréquents ou avec au moins un cas.

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	N = 287 (%)
Affections du système nerveux	157 (54,7)
Céphalée	50 (17,4)
Syncope	20 (7)
Perte de conscience	15 (5,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	137 (47,7)
Malaise	26 (9,1)
Fièvre	13 (4,5)
Asthénie	12 (4,2)
Affections gastro-intestinales	63 (22)
Nausée	20 (7)
Vomissement	17 (5,9)
Douleur abdominale	14 (4,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	42 (14,6)
Urticaire	9 (3,1)
Rash	7 (2,4)
Prurit	6 (2,1)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	33 (11,5)
Réaction à une immunisation	22 (7,7)
Chute	4 (1,4)
Complication de la vaccination	2 (0,7)
Erreur de voie d'administration du produit	2 (0,7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	25 (8,7)
Extrémités douloureuses	5 (1,7)
Faiblesse musculaire	5 (1,7)
Myalgie	5 (1,7)
Affections vasculaires	18 (6,3)
Hypotension	9 (3,1)
Pâleur	3 (1)
Bouffée de chaleur	2 (0,7)
Cyanose	2 (0,7)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	16 (5,6)
Vertige	12 (4,2)
Affections des organes de reproduction et du sein	9 (3,1)
Douleur auriculaire	3 (1)
Affections du rein et des voies urinaires	3 (1)
Affections cardiaques	11 (3,8)
Palpitations	3 (1)
Péricardite	2 (0,7)
Tachycardie	2 (0,7)

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	N = 287 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	10 (3,5)
Lymphadénopathie	4 (1,4)
Purpura non-thrombocytopénique	2 (0,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7 (2,4)
Épistaxis	2 (0,7)
Affections oculaires	6 (2,1)
Défauts visuels	3 (1)
Vision trouble	2 (0,7)
Affections psychiatriques	3 (1)

Globalement, le profil des MAPI colligées par les CRPV est conforme à l'attendu, sans aucun signal de sécurité quantitatif. Les affections oculaires ont été analysées en détail dans la section correspondante de ce rapport (Cf analyse qualitative).

E. Analyse qualitative

Cas MSD France

Incapacité grave ou invalidité, 2 cas

Cas 1

Il concerne une fille de ■ ans qui, trois jours après l'injection, elle a développé un œdème important au site d'injection, qui s'est résorbé spontanément en 24 à 48 heures sans douleur.

Conclusion du rapporteur

Un lien avec le vaccin semble avéré dans ce cas.

Cas 2

Il concerne une fille de ■ ans qui a ressenti, 12 jours après la deuxième dose, des picotements dans les membres, des douleurs thoraciques et a perdu connaissance à trois reprises. Admise à l'hôpital, elle ne pouvait pas se tenir debout, avait perdu toute force et ne sentait plus ses jambes en dessous des genoux. Son médecin a suspecté un Syndrome de Guillain-Barré (SGB). Aucun élément factuel de confirmation du diagnostic et d'exclusion des possibles causes alternatives n'est disponible pour ce cas.

Conclusions du rapporteur

Cas non évaluable car aucune confirmation clinique de ce potentiel Syndrome de Guillain-Barré n'est disponible. Une analyse plus approfondie des SGB est disponible dans l'analyse qualitative des cas issus de la BNPV.

Hospitalisation, 2 cas

Parmi les cinq cas reçus, trois sont non évaluables car ils concernent des hospitalisations dont la nature est inconnue. Les deux autres cas sont détaillés ci-dessous.

Cas 1

Il concerne un garçon de ■ ans qui, une semaine après l'injection de la première dose, a développé une éruption à type d'urticaire et un gonflement de la main du côté de l'injection. Le traitement antihistaminique prescrit n'a pas eu d'efficacité, et le patient a été admis en dermatologie trois jours plus tard. Le patient a reçu des corticoïdes, mais l'évolution ultérieure n'est pas connue.

Conclusions du rapporteur

Cas très succinct sans réelle investigation des causes alternatives à la vaccination. Néanmoins, les réactions cutanées sont connues pour ce vaccin. La plupart sont causées par des hypersensibilités immédiates à l'un des composants du vaccin, mais il existe aussi des cas survenus plus à distance de la vaccination. Une réaction cutanée sans signes de sévérité clinique ne semble pas contre-indiquer une injection ultérieure **(1)**.

Cas 2

Il concerne une fille de ■ ans qui, 6 jours après la première dose du vaccin, a présenté une première crise de migraine avec aura, accompagnée d'une perte de sensibilité dans la main gauche, de difficultés à parler et d'une déformation de la bouche. La migraine ne répondait pas au paracétamol et elle a été hospitalisée le même jour. Les tests sanguins, l'électrocardiogramme et l'IRM étaient normaux. Évolution favorable avec sortie de l'hôpital le jour suivant.

Analyse du rapporteur

La chronologie est compatible avec un rôle du vaccin dans ce cas de migraine. Néanmoins, à ce jour, la bibliographie n'est pas homogène et ne permet pas de conclure quant à un lien entre les vaccins contre le papillomavirus et la migraine. Une étude examinant l'association entre la vaccination contre le HPV et la migraine a trouvé une incidence légèrement plus élevée, mais non statistiquement significative, de migraines chez les filles de 12 à 16 ans dans les années suivant la vaccination par rapport à la période précédant la vaccination. Aucune augmentation du risque n'a été retrouvée dans les analyses de sensibilité (notamment dans les 2, 4, 6 ou 13 semaines suivant chaque dose de vaccin) par rapport à une période plus longue. Toutefois, l'étude a été limitée par un petit nombre de cas et une puissance insuffisante pour détecter une association potentielle **(2)**.

Une vaste étude de cohorte menée en Corée du Sud a montré une faible augmentation du risque (Risque relatif, RR = 1,11 ; IC 95% 1,02-1,22), non confirmée par une analyse utilisant un schéma autocontrôlé, qui a en revanche montré un effet protecteur (RR 0,67 ; IC 95% 0,58-1,22) **(3)**. Ces résultats discordants peuvent suggérer, a minima, que les résultats dans cette étude de cohorte pourraient être dus à des facteurs de confusion non mesurés.

Conclusions du rapporteur

A ce jour, il n'y a pas d'éléments pour évoquer un signal de sécurité concernant la migraine.

Cas CRPV

Décès, 1 cas

Un garçon de ■ ans, ayant présenté un malaise dans les 15 mn après la vaccination, suivi par une chute de la chaise, traumatisme crânien avec hématome extra-dural,

Fille de ■ ans qui, 2 heures après l'injection, a présenté une douleur au bras gauche avec fourmillement au bout des doigts, diminution de la sensibilité au toucher du bras, difficulté à plier et mouvoir le bras, manque de force dans le bras, plaque rouge étendue sur tout le bras et œdème du bras, avec évolution favorable.

Conclusions du rapporteur

Une réaction locale compliquée par une paresthésie transitoire peut être considérée comme attendue pour ce vaccin. En particulier, les paresthésies, bien que non citées parmi les effets indésirables dans le RCP du vaccin GARDASIL 9 à la rubrique Effets indésirables (4.8), sont évoquées à la rubrique des Mises en garde et précautions d'emploi (4.4).

Cas 3, Narcolepsie - Cataplexie

Jeune fille de ■ ans, ayant manifesté les premiers signes de narcolepsie - cataplexie après la 3ème injection du vaccin, avec un délai soit de 15 jours selon la notification initiale, soit de quelques mois selon les éléments analysés par la suite. 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.

Conclusions du rapporteur

Ce cas a déjà été analysé dans le rapport précédent (cf Analyse qualitative cas marquants, Rapport 2 <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/26/20230628-rapport-7-enquete-pv-vaccins-hpv-gardasil-9.pdf>). Aucune nouvelle étude pharmaco-épidémiologique n'a été publiée depuis le dernier rapport.

Parmi les deux études publiées à ce jour (3,6), seule une 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.

A ce jour, pas d'association avec l'exposition au vaccin HPV mise en évidence.

Cas 4, Diabète de type 1

Jeune fille de ■ ans, qui plus d'un mois après la deuxième dose du vaccin, a présenté des maux de ventre, grande soif et maux de tête, suivis quelque mois plus tard de perte de poids, et énurésie et d'une augmentation de la fréquence des maux de ventre. Un diagnostic de diabète de type 1 est posé un mois plus tard.

Analyse du rapporteur

Bien que la chronologie reste compatible avec un effet induit par le vaccin, l'apparition d'un diabète de type 1 chez ce patient peut être considéré comme une coïncidence.

Du point de vue épidémiologique, le diabète de type 1 survient typiquement chez les personnes de moins de 20 ans, avec deux pics de fréquence : entre 4-6 ans et entre 10-14 ans, ce dernier étant le pic le plus prononcé (7).

Les données disponibles, tant en France qu'à l'international, convergent vers l'absence de risque accru de diabète de type 1 associé à la vaccination contre le HPV (8,9).

D'après les résultats de l'étude menée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, il n'y a pas d'augmentation du risque de diabète de type 1 associé à la vaccination contre le HPV (8).

Une autre étude de cohorte rétrospective publiée dans la revue Vaccine en 2019 a examiné le lien potentiel entre la vaccination HPV et le diabète de type 1 (9). Cette étude

a analysé les données de plus de 910 000 patients américains âgés de 11 à 26 ans sur une période de 10 ans. Sur les 2 613 patients atteints de diabète de type 1, seuls 338 avaient reçu le vaccin HPV. Les chercheurs n'ont constaté aucune augmentation du risque de diabète de type 1 dans les dix années suivant la vaccination contre le HPV.

Conclusions du rapporteur

Le risque de diabète de type 1 a été largement étudié et à ce jour, aucune association entre la vaccination HPV et le diabète de type 1 n'a été mise en évidence.

Hospitalisations

Affections du système nerveux

Un total de 10 cas a été rapporté au cours de la période.

Syndrome de Guillain-Barré, 4 cas

Cas 1

Il s'agit d'un patient de ■ ans, avec un antécédent de fièvre une dizaine de jours avant la vaccination, qui a présenté des paresthésies aux membres 5 jours après la 1^{ère} dose du vaccin, suivies par un déficit moteur. A J9, hospitalisé pour dysphagie avec la confirmation d'un SGB. Sérologies positives en faveur d'infections/réactivations récentes de *Campylobacter jejuni* et EBV.

Cas 2

Il s'agit d'une patiente de ■ ans qui, un mois après la deuxième dose du vaccin, a présenté des hypoesthésies/anesthésie des mains et des pieds, puis quelques jours plus tard, des céphalées avec nausée/vomissement et myalgies diffuses, puis difficulté à la marche avec sensation d'absence de force dans les deux jambes. Hospitalisée pour une suspicion de SGB, le bilan montre une possible réactivation ou réinfection d'une série de virus, ainsi que la présence d'IgM en faveur d'une infection récente à *Campylobacter Jejeuni*.

Cas 3

Il s'agit d'un patient de ■ ans sans aucun antécédent médical ni chirurgical, qui a présenté un trouble de la marche onze jours après une injection du vaccin. Une notion de virose dans son foyer familial avec fièvre deux jours après la vaccination a été rapportée par le patient, mais tout le bilan infectieux a été négatif. Une neuropathie périphérique associée à IgM monoclonale d'activité anti-MAG a été écartée. Le diagnostic de SGB sans signe de sévérité clinique a été posé.

Cas 4

Il s'agit d'une patiente de ■ ans qui, 4 jours après la deuxième dose du vaccin, a présenté une douleur des mollets inhabituelle après effort. Persistance et aggravation de la douleur, difficulté à monter les escaliers, puis quinze jours plus tard, trismus, dysarthrie et trouble de la mastication. Admise aux urgences, un diagnostic de SGB est posé avec une dissociation albumino-cytologique à l'examen du LCR. Le bilan infectieux était en attente pour *Campylobacter jejuni*, mycoplasme, et Herpès simplex.

Analyse du rapporteur

Infections et infestations

Un total de 3 cas a été rapporté au cours de la période : deux cas d'appendicite et un cas de méningite et encéphalite.

Appendicite, 2 cas

Un garçon et une fille de ■ ans vaccinés le même jour, ayant présenté les premiers symptômes d'appendicite aiguë à J6 de la vaccination. Opérés par le même chirurgien avec des suites opératoires simples et une évolution favorable.

Analyse du rapporteur

MAPI déjà discutée en détail dans la synthèse du premier semestre de la campagne vaccinale (<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/25/20240425-rapport-gardasil-9-synthese-3.pdf>).

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) **(14-17)**.
- 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 (98 cas collectés vs. 34 cas attendus ; intervalle de crédibilité inférieure de l'Information Component, IC0.25 = 1,2), soit de lymphadénite mésentérique (10 cas collectés vs. 1 cas attendu ; IC0.25 = 2,2).

Conclusions du rapporteur

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.

Encéphalite et Méningite, 1 cas

Il s'agit d'une jeune fille de ■ ans sans antécédents notables. Elle a présenté, 2 mois après la première injection, une méningite lymphocytaire et une cérébellite sur probable étiologie post-infectieuse, mais sans germe retrouvé. Puis, un lymphome de Hodgkin 12 mois plus tard.

Analyse du rapporteur

Une manifestation lymphocytaire au niveau du système nerveux central, que ce soit une méningite ou une cérébellite, semble être rarement la première manifestation d'un lymphome. Le caractère lymphocytaire de la méningite a fait penser à une origine infectieuse, non retrouvée dans ce cas. Un rôle du vaccin ne peut être écarté.

Une revue de la littérature a permis l'identification d'un cas clinique d'encéphalite auto-immune survenue après la vaccination contre le papillomavirus (18). Il s'agissait d'une femme de 39 ans qui a eu des crises d'épilepsie et de troubles de la mémoire 12 jours après la première dose de vaccin contre le papillomavirus. Une imagerie par résonance magnétique crânienne et une analyse du liquide céphalo-rachidien ont été effectuées, et le diagnostic d'encéphalite auto-immune associée aux anticorps anti-acide glutamique décarboxylase 65 (anti-GAD65) a été retenu. La patiente a été améliorée après un traitement par de fortes doses de corticoïdes. Le suivi à quatre mois montrait un rétablissement complet et l'absence de récurrence.

Un cas de leucoencéphalite hémorragique est aussi disponible en littérature (19). De plus, il existe dans la littérature deux cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) parus à la suite d'une vaccination contre le papillomavirus (20). Les deux patients ont développé des symptômes neurologiques après la deuxième dose de vaccin contre le papillomavirus. Il est important de souligner qu'à ce jour, le HPV ne semble pas être une cause d'ADEM, ni d'événements auto-immuns au niveau du système nerveux central.

Conclusions du rapporteur

En conclusion, bien que d'autres cas suggèrent des liens potentiels, une relation de cause à effet entre la vaccination contre le HPV et les troubles neurologiques centraux n'a pas été à ce jour établie. S'agissant d'un cas chez une patiente avec un terrain particulier en raison d'un diagnostic de lymphome un an plus tard, les éléments disponibles à ce jour ne permettent pas d'évoquer un signal de sécurité, mais les atteintes neurologiques centrales restent des MAPI qui méritent un suivi ultérieur.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Un total de 3 cas a été rapporté au cours de la période, deux cas de purpura de Henoch-Schönlein, et un cas d'hydrosadénite.

Purpura de Henoch-Schönlein (ou Vascularite à IgA ou Purpura rhumatoïde), 2 cas

Le premier cas concerne un garçon de ■ ans, sans antécédent médical, ayant présenté, 24 heures après la vaccination des douleurs articulaires, puis 8 jours après la vaccination un purpura et des douleurs abdominales. L'évolution clinique est favorable après un traitement symptomatique sans plus d'information à ce jour.

Le deuxième cas concerne un garçon de ■ ans avec un ■ qui a développé une vascularite avec dépôts vasculaires d'IgA, 8 jours après une troisième dose du vaccin ■

disponibles. Au 15 octobre 2024, deux autres cas de tumeurs testiculaires ont été signalés 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 événement fortuit est la plus plausible à ce jour.

Maladie de Hodgkin, 1 cas

Il s'agit d'une jeune fille de ■ ans sans antécédents notables, hormis une méningite lymphocytaire et un cérébellite 2 mois après la première dose, sans germe retrouvé (cf cas décrit dans la section Affections neurologiques). Elle a présenté, 12 mois après la première dose, un ganglion sous-mandibulaire, indolore, sans fièvre, sans sueur nocturne et sans épisode infectieux associé. Un diagnostic de lymphome de Hodgkin de type scléro-nodulaire classique de stade ■ est posé. Evolution favorable après chimiothérapie et radiothérapie.

Conclusions du rapporteur

À ce jour, il n'y a aucun élément pouvant suggérer un rôle potentiel du vaccin contre le HPV dans la survenue de lymphome de Hodgkin. Il s'agit fort probablement d'une coïncidence, car la maladie de Hodgkin peut se manifester, bien que rarement, avant 20 ans.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Un total de 2 cas a été rapporté au cours de la période, un cas de thrombopénie immunitaire et un cas de lymphadénopathie abdominale.

Thrombopénie immunitaire, 1 cas

Il s'agit d'un garçon de ■ ans qui a présenté, 9 jours après la deuxième dose, des pétéchies et des hématomes. Hospitalisé avec une thrombopénie à ■ G/L, un diagnostic de purpura thrombopénique immunitaire (PTI) a été posé, sans causes infectieuses retrouvées.

Analyse du rapporteur

La chronologie de la survenue de ce PTI est compatible avec un rôle du vaccin, tout comme l'absence de causes alternatives retrouvées. En France, trois autres cas de PTI ont été notifiés avec GARDASIL 9, et deux avec GARDASIL. Néanmoins, les données bibliographiques convergent plutôt vers une absence de risque accru de PTI associé au vaccin HPV (3,8,23). A noter que le PTI est rapporté dans le Résumé des Caractéristiques du GARDASIL 9, mais fait référence aux effets décrits avec le vaccin quadrivalent GARDASIL).

Conclusions du rapporteur

Compte tenu des données disponibles, il n'y a pas d'élément permettant d'évoquer un signal spécifique de PTI associé au vaccin GARDASIL 9, mais les PTI méritent un suivi ultérieur.

Lymphadénopathie abdominale, 1 cas

Il s'agit d'un garçon de ■ ans qui a présenté une douleur de la dosse iliaque droite quelques heures après la première dose du vaccin HPV, avec une recrudescence de la

douleur 7 jours après avec hospitalisation, et exclusion du diagnostic d'appendicite devant l'absence de syndrome inflammatoire et l'amélioration spontanée en 24h. L'échographie abdomino-pelvienne montrait quelques ganglions réactionnels à proximité de l'appendice et un diagnostic de lymphadénite mésentérique a été retenu. Il n'y a pas eu de récurrence après la deuxième dose du vaccin HPV.

Analyse et 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. Ce cas de lymphadénopathie abdominale est à considérer comme un élément potentiellement en lien avec les cas d'appendicite, déjà traités dans ce rapport (cf cas décrit dans la section Infections et infestations).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Un total de 2 cas a été rapporté au cours de la période, un cas de faiblesse musculaire et un cas d'arthralgie.

Faiblesse musculaire, hypoesthésie et paresthésie, 1 cas

Cas déjà évalué dans la section affection du système nerveux.

Conclusions du rapporteur

Il s'agit d'un cas sans aucun élément en faveur du rôle de la vaccination.

Arthralgie, 1 cas

Il concerne une patiente de ■ ans, sans antécédent, qui a présenté des polyarthralgies dans les suites de la troisième dose, avec hospitalisation 3 mois plus tard devant la persistance et l'aggravation. Bilan étiologique très complet écartant un rhumatisme inflammatoire.

Conclusions du rapporteur

Ce cas a déjà été analysé dans le rapport précédent (cf Analyse qualitative cas marquants, Rapport 2 <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/26/20230628-rapport-7-enquete-pv-vaccins-hpv-gardasil-9.pdf>). 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 permettant pas de tirer des conclusions quant à un rôle du vaccin, la prise en charge et l'évolution à long terme.

Autres MAPI et cas marquants

Troubles visuels

L'analyse quantitative par SOC et PT a retrouvé 6 cas de troubles visuels, parmi lesquels 2 ont été considérés comme des situations médicalement graves, détaillés ci-dessous. Ces cas méritent une analyse plus détaillée.

Vision floue, 1 cas

Il concerne un garçon de ■ ans sans antécédents rapportés, qui, une minute après la vaccination, a présenté une douleur à l'oreille droite avec malaise général, sensation de vertige, puis très forte fièvre, vision floue, nausées et vomissements. L'événement s'est résolu par la suite sans séquelles.

Analyse et conclusions du rapporteur

Il s'agit d'un malaise post-vaccinal ; ce type d'événement est bien décrit et possiblement en lien avec tout acte vaccinal ou au stress lié à la vaccination.

Perte de vision unilatérale, 1 cas

Il concerne une femme de ■ ans qui, 2 heures après une première injection du vaccin GARDASIL 9, a manifesté une perte de vision de l'œil gauche. L'effet a duré environ 12 heures avec une récupération progressive mais une persistance de la vision floue à distance de l'injection. La patiente a programmé une visite chez l'ophtalmologue, mais les résultats ne sont pas disponibles à ce jour.

Analyse et conclusions du rapporteur

Cas très succinct et difficilement évaluable. La chronologie est douteuse pour un événement de ce type, et aucun élément diagnostique ni sémiologique n'est disponible à ce jour. Aucune donnée bibliographique n'est disponible quant à un potentiel rôle vaccinal dans ce type d'événement.

Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, 1 cas

Il s'agit d'un cas survenu chez un garçon de plus de ■ ans, avec des antécédents de plusieurs épisodes de syndrome néphrotique, ayant présenté les premiers signes d'une néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA un jour après la vaccination. Pas de causes retrouvées, mais une récurrence est signalée un mois après, dans les suites d'un épisode infectieux.

Analyse du rapporteur

Les antécédents néphrologiques ainsi que la récurrence un mois après un épisode infectieux évoquent plutôt une maladie pré-existante.

Du point de vue de l'évaluation épidémiologique, la néphropathie à IgA est fréquente chez l'enfant.

Conclusions du rapporteur

Ces données sont en faveur d'un événement fortuit et n'indiquent pas la mise en place d'un suivi spécifique.

Thyroïdite, 1 cas

Il concerne une femme de ■ ans, qui a présenté une douleur de la partie antérolatérale du cou à J2 de la première dose, avec une amélioration en 4 semaines ; récurrence après la deuxième dose avec une douleur plus intense et un gonflement du cou. L'échographie à J9 a montré un goitre hypoéchogène hétérogène, avec un aspect en faveur d'une thyroïdite.

Conclusions du rapporteur

Ce cas a déjà été analysé dans le rapport précédent (cf Analyse qualitative cas marquants, Rapport 2 <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/26/20230628-rapport-7-enquete-pv-vaccins-hpv-gardasil-9.pdf>). L'analyse qualitative de ce cas fait penser plus à une coïncidence qu'à un rôle du vaccin. En plus, de nombreuses études pharmaco-épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'association entre thyroïdite de Hashimoto et exposition aux vaccins HPV (8,24).

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

Parmi les MAPI détectés statistiquement grâce à une analyse de disproportionnalité, aucun nouveau signal statistique n'a été identifié ni pour GARDASIL ni pour GARDASIL 9.

Malaises

Les cas de malaise, syncope, perte de connaissance, parfois accompagnés de mouvements cloniques ou toniques, ou de chutes, représentent les effets indésirables les plus fréquemment notifiés, avec un total de 71 cas, soit 28,7% de l'ensemble des cas notifiés. Parmi ces 71 cas, 23 étaient graves (32,4%), dont 1 cas avec décès, 3 cas avec hospitalisation et 19 cas ayant comme critère de gravité une autre situation médicale grave.

Les cas graves sont survenus dans la presque totalité des cas (21 cas sur 23) dans les minutes suivant l'injection du vaccin et correspondent aux malaises bien décrits dès la commercialisation dans la monographie de GARDASIL 9 et pour lesquels des mesures supplémentaires de réduction de risque ont été mises en place en France à partir de novembre 2023 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/11/14/20231114-hpv-fiche-vaccin-nov-2023-2.pdf>).

Les malaises ont été accompagnés de mouvements cloniques ou d'hypertonie dans 10 cas, avec une évolution spontanément et rapidement favorable.

Dans 4 cas, les malaises se sont accompagnés de chute avec traumatisme :

- Deux cas sont survenus en [REDACTED] et [REDACTED] 2023 dans le cadre de la campagne vaccinale au collège, dont un cas avec traumatisme crânien et hématome ayant conduit au décès (cas détaillé plus haut) ; un cas avec chute, traumatisme facial, blessure au niveau du front et de l'œil d'évolution favorable. Une information avait été faite sur la nécessité de la surveillance post-vaccination de 15 minutes au début de la campagne de vaccination en septembre 2023 et a été réitérée en novembre 2023.
- Un cas est survenu en [REDACTED] 2023 lors d'une vaccination à domicile, la patiente, âgée de [REDACTED] ans, étant en position debout, avec chute sur la face et bris des incisives et blessure de la lèvre.
- Un cas est survenu en [REDACTED] 2024, en dehors de la campagne vaccinale au collège (lieu de vaccination non précisé, cas notifié par un pharmacien) : adolescent de [REDACTED] ans, sans aucun antécédent, qui a présenté un malaise vagal juste après la première injection du vaccin, avec perte de connaissance, chute au sol violente, convulsion brève sans perte d'urines ni morsure de langue, traumatisme crânien, otorragie droite. Admission aux urgences, diagnostic d'une perforation tympanique droite d'allure ancienne, sans lésion traumatique récente mise en évidence à l'imagerie [REDACTED]. Evolution favorable.

Conclusion du rapporteur

Les malaises sont parfois accompagnés de clonies ou de convulsions, et plus rarement de chute avec traumatisme, et sont parmi les manifestations post-vaccinales les plus fréquemment notifiées. Il est important de renouveler les messages d'information sur la nécessité d'une surveillance post-vaccination de 15 minutes et de prévention des chutes, à l'ensemble des professionnels de santé.

F. Données de la littérature

La recherche bibliographique sur Pubmed a retrouvé 467 résultats, dont 22 articles ont été retenus et 2 rapportaient des données pertinentes et leur qualité a été jugée suffisante pour être discutés en détail.

Risque de démyélinisation centrale

Une étude française du 2023 a évalué l'association entre la vaccination HPV et la survenue de démyélinisation centrale (CD) **(25)**. Les vaccins contre la grippe, le HPV, l'hépatite B et la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'*Haemophilus influenzae* de type b ont été considérés. Sur les 564 cas de CD comparés à 1 128 témoins, aucune augmentation du risque de CD n'a été observée chez les patients vaccinés. Les taux plus faibles de vaccination contre l'hépatite B et le HPV chez les patients atteints de CD pourraient s'expliquer par la réticence des médecins à vacciner les patients considérés à risque.

Profil de sécurité du vaccin GARDASIL 9

Une étude américaine a évalué la sécurité du vaccin GARDASIL 9 en comparant les visites aux urgences et les hospitalisations peu après la vaccination à celles d'une période contrôle **(26)**. Parmi les 215 965 individus vaccinés, aucun décès n'a été attribué au vaccin, et les événements indésirables observés étaient en grande partie déjà connus, sans montrer aucun signal de sécurité.

G. Erreurs médicamenteuses

Parmi 514 cas d'erreurs médicamenteuses notifiés au laboratoire, la majorité concernait des erreurs du schéma vaccinal, avec un non-respect du nombre de doses ou de l'intervalle entre les doses par rapport aux recommandations (n=430), des erreurs de conservation du vaccin (n=24) ou des inversions de vaccins, avec poursuite du schéma vaccinal initié avec GARDASIL par GARDASIL 9 (n= 21).

Conclusions du rapporteur

Au vu de la mise en place de la campagne vaccinale en France avec un nouveau circuit de vaccination et de nouveaux professionnels de santé impliqués, ces types d'erreurs peuvent être considérés comme attendus et ne devraient pas exposer les patients à un risque accru d'effets indésirables.

H. Données au niveau mondial

Le dernier PSUR disponible, avec les données de générales et les données de sécurité a été discuté dans le rapport précédent.

I. Discussion des résultats

L'analyse sur la période a porté sur tout cas entre le 01/01/2023 et le 30/06/2024.

Au cours de cette troisième période de suivi, le profil des notifications concernant le GARDASIL 9 est largement conforme à l'attendu. Les données de sécurité recueillies concernent principalement des cas non graves, avec des manifestations post-vaccinales connues.

L'analyse qualitative n'a pas mis en évidence des nouveaux signaux de sécurité. Néanmoins, les atteintes neurologiques centrales, les péricardites, les purpuras de Henoch-Schönlein, et les thrombopénies immunitaires méritent un suivi ultérieur.

En plus, bien que les données de pharmacovigilance soient rassurantes à ce jour concernant le rôle du vaccin dans la survenue du SGB, une mise à jour des données de pharmaco-épidémiologie françaises pourrait se révéler utile pour confirmer ou infirmer ce risque.

Enfin, 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 retrouvé, 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, non disponibles à ce jour.

Les malaises sont parmi les manifestations post-vaccinales les plus fréquemment notifiées et peuvent être parfois accompagnés de clonies ou de convulsions, et plus rarement de chute avec traumatisme. Au vu de l'extension des compétences vaccinales en France, il est important de renouveler les messages d'information sur la nécessité d'une surveillance post-vaccination de 15 minutes et de prévention des chutes, à l'ensemble des professionnels de santé.

5. Conclusions du CRPV

Ce troisième rapport de pharmacovigilance sur le vaccin GARDASIL 9 n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité, mais uniquement la nécessité de continuer à suivre des MAPI telles que les atteintes neurologiques centrales, les péricardites, les purpura rhumatoïdes, et les thrombopénies immunitaires.

Au vu de la deuxième année de campagne vaccinale dans les collèges, et dans un contexte d'augmentation attendue du nombre de personnes vaccinées, nous proposons la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

6. Références

1. Kang LW, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2642.
2. Schurink-Van't Klooster TM, et al. Examining a possible association between human papilloma virus (HPV) vaccination and migraine: results of a cohort study in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2015;174:641-9.
3. 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.
4. Schurink-Van't Klooster TM, et al. No evidence found for an increased risk of long-term fatigue following human papillomavirus vaccination of adolescent girls. *Vaccine*. 2018;36(45):6796-802.
5. Feiring B, et al. HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine*. 2017;35(33):4203-12.
6. Frisch M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol*. 2018;47:634-41.
7. Besser REJ, et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch Dis Child*. 2022;107:790-5.
8. 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.
9. Klein NP, et al. Long term risk of developing type 1 diabetes after HPV vaccination in males and females. *Vaccine*. 2019;37:1938-44.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Marchetti RL, et al. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. *Vaccine*. 2020;38:6714-20.
14. Product Monograph GARDASIL®. Merck Canada. February 24, 2015. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00029689.PDF.
15. 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;
16. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27;
17. 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.
18. Li A, Hu Y, et al. Case report: Anti-GAD65 antibody-associated autoimmune encephalitis following HPV vaccination. *Front Neurol*. 2022;13:1017086.
19. 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.

20. Sekiguchi K, Yasui N, Kowa H, Kanda F, Toda T. Two Cases of Acute Disseminated Encephalomyelitis Following Vaccination Against Human Papilloma Virus. *Intern Med.* 2016;55:3181-3184.
21. Bonetto C, et al. Vasculitis as an adverse event following immunization - Systematic literature review. *Vaccine* 2016;34:6641-51.
22. Rasmussen C, et al. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102707.
23. Grimaldi-Bensouda L, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med.* 2014;275:398-408.
24. Martín-Pérez M, et al. Assessment of thyroiditis risk associated with HPV vaccination among girls aged 9-18 years: A time-varying cohort study. *Vaccine* 2022;40:4816-26.
25. Grimaldi-Bensouda L, et al. Association between vaccination and the risk of central demyelination: results from a case-referent study. *J Neurol.* 2023;270(10):4678-86.
26. Hansen J, Yee A, Lewis N, Li S, Velicer C, Saddier P, Klein NP. Safety of 9-valent human papillomavirus vaccine administered to males and females in routine use. *Vaccine.* 2023;41:1819-25.