

## RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

*Rapport n°4*

### GARDASIL 9

#### MSD vaccins

<b>Référence de l'enquête</b>	E-2018-00416
<b>Date d'ouverture de l'enquête</b>	Septembre 2018
<b>CRPV rapporteur</b>	Bordeaux
<b>Nom de l'expert rapporteur</b>	[REDACTED]
<b>Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur</b>	[REDACTED]
<b>CRPV relecteur</b>	Besançon
<b>Nom de l'expert relecteur</b>	[REDACTED]
<b>CRPV référent(s)</b>	Nantes
<b>Nom du/des expert(s) référent(s)</b>	[REDACTED]
<b>CRPV coordonnateur (le cas échéant)</b>	
<b>Nom de l'expert coordinateur</b>	
<b>Nom du laboratoire</b>	MSD France
<b>Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en instance collégiale de l'ANSM</b>	Rapport 1- CSP 20/10/2020 Rapport 2 - CSP 27/06/2023 Rapport 3 - CSP 17/12/2024  Synthèse périodique 1 - CSP 12/03/2024 ; publication site ANSM en avril 2024 Synthèse périodique 2 - publication site ANSM en octobre 2024 Synthèse périodique 3 - publication site ANSM le 21 août 2025
<b>Période couverte par le rapport</b>	01/07/2024 - 30/06/2025
<b>Date du rapport</b>	05/12/2025

## TABLE DES MATIERES

<b>ACRONYMES .....</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUME .....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>3. GENERALITES .....</b>	<b>6</b>
A. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE .....	6
B. DONNEES PHARMACOCINETIQUES .....	6
C. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE .....	7
D. AVIS DE LA HAS .....	8
<b>3. HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES .....</b>	<b>9</b>
<b>4. METHODES.....</b>	<b>9</b>
1. SOURCES DE DONNEES .....	9
2. ANALYSES QUANTITATIVES ET QUALITATIVES .....	10
<b>5. RESULTATS .....</b>	<b>11</b>
A. DONNEES DE NOTIFICATION SPONTANEE .....	11
C. CARACTERISTIQUES DES CAS EN FONCTION DE LA CAMPAGNE VACCINALE .....	14
D. ANALYSE QUALITATIVE.....	15
D. DONNEES DE LA LITTERATURE .....	21
E. NON-CONFORMITES.....	22
F. DONNEES AU NIVEAU MONDIAL.....	22
G. DISCUSSION DES RESULTATS.....	22
<b>6. CONCLUSIONS DU CRPV RAPPORTEUR.....</b>	<b>23</b>
<b>7. REFERENCES .....</b>	<b>24</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>25</b>

## **ACRONYMES**

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BNPV	Base Nationale de PharmacoVigilance
CPK	Créatine PhosphoKinase
CRPV	Centres Régionaux de PharmacoVigilance
CSP	Comité Scientifique Permanent
DLP	<i>Data Lock Point</i> ou Date de clôture des données
EEG	ElectroEncéphaloGramme
EI	Effet Indésirable
EMA	<i>European Medicines Agency</i> ou Agence Européenne du Médicament
DAS	Détection Automatisée du Signal
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	<i>Human PapillomaVirus</i> ou Papillomavirus humain
IBD	<i>International Birth Date</i> ou Date de première AMM au plan international
LLT	<i>Lowest Level Term (MedDRA)</i>
MAPI	Manifestations Post-Vaccinales Indésirables
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ou Dictionnaire médical des affaires réglementaires
POTS	<i>Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome</i> ou Syndrome de tachycardie posturale orthostatique
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i> ou Rapport périodique actualisé de sécurité
PT	<i>Preferred Term (MedDRA)</i>
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
qHPV	Vaccin quadrivalent contre le HPV, Gardasil
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SMR	Service Médical Rendu
SOC	<i>System Organ Class (MedDRA)</i>
VLP	<i>Virus Like Particles</i> ou pseudo particules virales

## **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 3 synthèses périodiques, en avril, octobre 2024 et aout 2025. Le troisième rapport incluant les données enregistrées jusqu'au 30/06/2024 a été présenté en CSP le 17/12/2024. Pour la campagne vaccinale scolaire 2024-2025, après une nouvelle synthèse périodique publiée en août 2025, les données sont complétées par ce quatrième rapport.

### **Méthode**

Analyse des notifications de pharmacovigilance de la BNPV et du laboratoire, entre le 01/07/2024 et le 30/06/2025, 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 quatrième période de suivi, 181 cas de MAPI ont été notifiés au laboratoire, dont 21,0% graves, sans qu'aucun signal de sécurité ne puisse être identifié. Parmi les 217 cas colligés dans la BNPV, 57 étaient graves (26,3%), sans aucun signal quantitatif mis en évidence.

L'analyse qualitative n'a mis en évidence ni signal de sécurité, ni événement nécessitant un suivi particulier.

L'analyse de la littérature a identifié quatre publications pertinentes. Trois présentaient des données rassurantes concernant le risque de thyroïdite auto-immune, la mortalité cardiovasculaire et la sécurité materno-fœtale. Une quatrième étude, de qualité faible, évoquait un signal de dysfonction du système nerveux autonome ainsi qu'une altération du cycle menstruel.

### **Discussion et conclusions**

Au cours de cette quatrième période de suivi, le profil de sécurité de GARDASIL 9 reste conforme aux attentes, avec principalement des cas non graves. Conformément aux derniers rapports et aux synthèses périodiques, aucun cas grave ne constitue un nouveau signal de sécurité. Le profil de sécurité de ce vaccin est bien connu aux niveaux national et international. Comme évoqué lors des rapports précédents, les appendicites pourraient nécessiter une surveillance pharmaco-épidémiologique. En plus, 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.

Nous proposons de clore l'enquête de pharmacovigilance du vaccin GARDASIL 9.

## 1. INTRODUCTION

<b>Nom commercial</b>	GARDASIL 9
<b>DCI</b>	Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent ((Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ; S. cerevisiae) (recombinant, adsorbé)
<b>Classe pharmacologique ATC</b>	Vaccins, Vaccins papillomavirus J07BM03
<b>Composition</b>	<p>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.</p> <p>Excipients : Chlorure de sodium, Histidine, Polysorbat 80, Borax, Eau ppi</p>
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 mL
<b>Indication(s)</b>	<p>GARDASIL 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>1. - Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.</li> <li>2. GARDASIL 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles</li> </ul>
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	<p>Liste I Taux de remboursement : 65 %</p>
<b>Procédure d'enregistrement</b>	AMM centralisée
<b>PSUR : EURD list</b> <b>Si oui :</b> <b>- pays rapporteur</b> <b>- prochaine DLP</b> <b>- fréquence de soumission</b>	<p>Oui</p> <p>- Pays rapporteur : Belgique - DLP : 17/11/2025 - Fréquence de soumission : 3 ans</p>
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	MSD vaccins
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	10/12/2014 (IBD, USA) AMM européenne 10/06/2015
<b>Date de commercialisation en France</b>	Août 2018
<b>Pays commercialisant la spécialité</b>	86 pays
<b>SMR/ASMR</b>	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 capsid 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 âgées 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**

La vaccination contre les infections par les papillomavirus humains est 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 est applicable depuis le 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 diptérie- téтанos-coqueluche-poliomyélite prévu entre 11 et 13 ans ou avec le vaccin contre les méningocoques ACWY dans le cadre du rattrapage vaccinal.

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

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

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

### ***Recommandations particulières***

#### ***Schéma vaccinal***

##### **Vaccin nonavalent (GARDASIL 9) :**

Vaccination initiée chez les filles et chez les garçons :

- Entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 à 13 mois
- Entre 15 ans et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

Rattrapage :

- Jusqu'à 26 ans révolus, pour les hommes et les femmes, quelle que soit l'orientation sexuelle.

Cette extension a été recommandée par la HAS en mai 2025, mais elle n'est pas encore totalement inscrite dans le calendrier vaccinal officiel ni systématiquement remboursée.

Depuis 2023, une campagne nationale cible les collégiens de 5e pour améliorer la couverture vaccinale.

### ***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 (fille 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 débuter 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.

#### **Recommandations HAS du 13–14 mai 2025**

La HAS a recommandé l'élargissement du rattrapage vaccinal contre les infections à HPV par GARDASIL 9, pour les hommes et les femmes jusqu'à 26 ans révolus, tout en rappelant que la priorité reste la vaccination des adolescents de 11 à 14 ans.

#### **Avis de la Commission de la Transparence du 11 juin 2025**

La HAS a confirmé un avis favorable au remboursement de GARDASIL 9 dans ses indications d'AMM (prévention des infections et lésions dues à certains types oncogènes de papillomavirus humains).

### **3. 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 Pharmacosurveillance et Bon usage - formation restreinte expertise le 12 mars 2024 et publication sur le site de l'ANSM des deux synthèses périodiques, en avril et octobre 2024. Le troisième rapport comprenant les données enregistrées jusqu'au 30 juin 2024, couvrant la première année de la campagne vaccinale, présenté en CSP Pharmacosurveillance et Bon usage - formation restreinte expertise le 17/12/2024, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité. Il a été tout de même convenu de poursuivre l'enquête en raison de l'augmentation attendue du nombre de vaccinés lors de la deuxième année de la campagne vaccinale. Pour cette nouvelle campagne vaccinale scolaire 2024-2025, après une nouvelle synthèse périodique, incluant les données du semestre 01/07/2024 - 31/12/2024 et publiée sur le site de l'ANSM en août 2025, les données sont complétées par ce quatrième rapport.

### **4. METHODES**

#### **1. Sources de données**

##### ***Données du laboratoire***

- *Line Listing* et fiches CIOMS des notifications graves et non graves notifiées en France entre le 01/07/2024 et le 30/06/2025.

##### ***Données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)***

Extraction de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) des cas notifiés pour la période entre le 01/07/2024 et le 30/06/2025 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 : 01/07/2024 et le 30/09/2025.

## **2. Analyses quantitatives et qualitatives**

L'analyse porte sur l'ensemble des notifications spontanées enregistrées entre le 01/07/2024 et le 30/06/2025 par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dans la 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 scenario*, 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 caractéristiques des cas reçus par les CRPV ont également été analysées en fonction de la campagne vaccinale. Tous les narratifs des cas pour lesquels l'information était manquante et qui concernaient une population âgée de 11 à 14 ans ont été examinés en détail pour récupérer le plus d'information possible. Tout cas concernant des patients avec 14 ans ou plus a été considéré hors campagne, quel que soit le codage proposé par les CRPV.

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, ont été analysés 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.

## 5. RESULTATS

### A. Données de notification spontanée

Entre le 01/07/2024 et le 30/06/2025, MSD France a reçu 949 notifications, dont 766 concernaient des non-conformités de l'administration ou du stockage du vaccin sans effet aucun indésirable (cf. Chapitre non-conformité). Parmi les 183 cas restants, 12 doublons ont été initialement détectés, dont deux ont été finalement confirmés. L'analyse quantitative a donc porté sur 181 notifications d'effets indésirables.

Pendant la même période, les CRPV ont reçu 223 notifications, dont 1 rapportait des erreurs d'administration sans aucun effet indésirable. Parmi les 222 cas restants, 5 ne concernaient pas le vaccin Gardasil 9 mais le vaccin quadrivalent Gardasil. Un total de 217 notifications rapportant des MAPI ont été analysés (Tableau 1).

**Tableau 1. Caractéristiques des cas colligés par MSD France et par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance.**

Caractéristiques des cas	MSD France N = 181 (%)	CRPV N = 217 (%)
<b>Age (ans)</b>		
Moyenne ( $\pm$ Déviation Standard)	15,7 (5,7)	14,8 (6,2)
Médiane	15	13
Min-Max	11-57	10-67
Données manquantes	35 (19,3)	2 (0,9)
<b>Sexe</b>		
Féminin	94 (51,9)	111 (51,1)
Masculin	78 (43,1)	105 (48,4)
Données manquantes	9 (0,5)	1 (0,5)
<b>Gravité</b>		
Non graves	143 (79,0)	160 (73,7)
Graves	38 (21,0)	57 (26,3)
Médiatement Significatif	30 (16,6)	44 (20,3)
Hospitalisation	8 (4,4)	11 (5,1)
Incapacité	0 (0,0)	2 (0,9)
<b>Évolution</b>		
Rétablissement	50 (27,6)	141 (65,0)
En cours de rétablissement	22 (12,2)	36 (16,6)
Non rétabli	14 (7,7)	30 (13,8)
Inconnue	95 (52,5)	10 (4,6)

Les caractéristiques démographiques des patients correspondent à l'attendu en termes d'âge et de sexe. Plus de 3/4 des cas ont été considérés comme non graves. Parmi les cas graves, les cas avec incapacité ou hospitalisation pendant la période couverte par ce rapport ainsi que les cas marquants ont été analysés qualitativement, dans la section correspondante (cf. analyse qualitative).

**Analyse par System Organ Class avec le détail par Preferred term  
MSD France**

Un total de 464 MAPI a été rapporté (2,6 événements par cas). Le tableau 2 présente 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=181 (%)
<b>Troubles généraux et conditions au site d'administration</b>	<b>114 (60,0)</b>
Malaise	61 (33,7)
Douleur au site d'injection	30 (16,6)
Douleur	7 (3,9)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>92 (52,5)</b>
Présyncope	37 (20,4)
Céphalée	21 (11,6)
Syncope	14 (7,7)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	<b>34 (18,8)</b>
Calendrier inapproprié d'administration du produit	15 (8,3)
Chute	7 (3,9)
Complication liée à la vaccination	3 (1,7)
<b>Infections et infestations</b>	<b>17 (9,4)</b>
Rhinopharyngite	4 (2,2)
Infection virale à papillomavirus	4 (2,2)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>15 (8,3)</b>
Nausées	9 (5)
Vomissements	6 (3,3)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>14 (7,7)</b>
Hyperhidrose	3 (1,7)
Urticaire	2 (1,1)
Prurit	2 (1,1)
<b>Troubles psychiatriques</b>	<b>10 (5,5)</b>
Anxiété	3 (1,7)
Stress	3 (1,7)
Trouble somatique	2 (1,1)
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>9 (5,0)</b>
Douleur dans les extrémités	4 (2,2)
Raideur musculo-squelettique	2 (1,1)
<b>Troubles vasculaires</b>	<b>9 (5,0)</b>
Hypotension	3 (1,7)
Pâleur	3 (1,7)
Hématome	2 (1,1)
<b>Examens</b>	<b>8 (4,4)</b>
Diminution de la pression artérielle	2 (1,1)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>6 (3,3)</b>

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables		N=181 (%)
Dyspnée		2 (1,1)
<b>Troubles oculaires</b>		<b>5 (2,8)</b>
Vision floue		3 (1,7)

#### Conclusions du rapporteur

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

#### **CRPV**

Un total de 438 MAPI a été rapporté (2,0 MAPI par cas). Le tableau 3 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 3. Manifestations Post-Vaccinales Indésirables colligées par les CRPV par System Organ Class (≥5 cas) et Preferred Term plus fréquents.**

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	N = 217 (%)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>105 (48,4)</b>
Malaise	37 (17,1)
Fatigue	11 (5,1)
Fièvre	11 (5,1)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>97 (44,7)</b>
Céphalée	39 (18)
Syncope	26 (12)
Perte de conscience	14 (6,5)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>28 (12,9)</b>
Nausée	12 (5,5)
Vomissement	10 (4,6)
Douleur abdominale	8 (3,7)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	<b>24 (11,1)</b>
Réaction à une immunisation	18 (8,3)
Complication de la vaccination	4 (1,8)
Chute	2 (0,9)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>22 (10,1)</b>
Urticaire	6 (2,8)
Rash	4 (1,8)
Prurit	4 (1,8)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>19 (8,8)</b>
Myalgie	6 (2,8)
Contractures musculaires	4 (1,8)
<b>Affections vasculaires</b>	<b>10 (4,6)</b>
Hypotension	8 (3,7)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<b>8 (3,7)</b>

Manifestations Post-Vaccinales Indésirables	N = 217 (%)
Vertige	8 (3,7)
<b>Affections psychiatriques*</b>	<b>7 (3,2)</b>
<b>Affections cardiaques</b>	<b>5 (2,3)</b>
Tachycardie	2 (0,9)
Palpitations	2 (0,9)
<b>Infections et infestations</b>	<b>5 (2,3)</b>
Zona	3 (1,4)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>5 (2,3)</b>
Diminution de l'appétit	4 (1,8)

\* Parmi ces 7 MAPI, tout symptôme (type : Agitation, Déréalisation, ou Insomnie) a été signalé une seule fois.

#### Conclusions du rapporteur

Globalement, le profil des MAPI colligées par les CRPV est conforme à l'attendu, sans aucun signal de sécurité quantitatif.

#### C. Caractéristiques des cas en fonction de la campagne vaccinale

Parmi les 217 cas CRPV, 79 faisaient suite à une vaccination dans le cadre de la campagne vaccinale dans les collèges et 122 faisaient suite à une vaccination hors campagne ; l'information n'était pas précisée et n'a pas pu être récupérée dans les narratifs pour 16 cas qui ont été exclus de cette analyse (Tableau 4).

**Tableau 4. Caractéristiques des cas colligés par les CRPV en fonction de la campagne vaccinale.**

Caractéristiques des cas CRPV	Campagne, N = 79 (%)	Hors campagne, N = 122 (%)
<b>Age (ans)</b>		
Moyenne ( $\pm$ Déviation Standard)	12,3 (0,6)	16,8 (7,6)
Médiane	12	15
Min-Max	11-14	10-67
Données manquantes	0 (0)	1 (0,8)
<b>Sexe</b>		
Féminin	41 (51,9)	62 (50,8)
Masculin	37 (46,8)	60 (49,2)
Données manquantes	1 (1,3)	0 (0)
<b>Gravité</b>		
Non graves	63 (79,7)	84 (68,9)
Graves	16 (20,3)	38 (31,1)
Médiatement Significatif	12 (15,2)	30 (24,6)
Hospitalisation	3 (3,8)	7 (5,7)
Incapacité	1 (1,3)	1 (0,8)
<b>Évolution</b>		
Rétablissement	63 (79,7)	73 (59,8)

Caractéristiques des cas CRPV	Campagne, N = 79 (%)	Hors campagne, N = 122 (%)
En cours de rétablissement	6 (7,6)	27 (22,1)
Non rétabli	7 (8,9)	17 (13,9)
Inconnue	3 (3,8)	5 (4,1)

Les caractéristiques des patients correspondent à l'attendu en termes d'âge et de sexe dans les deux populations. Les cas notifiés dans le cadre de la campagne vaccinale étaient globalement moins graves et plus fréquemment résolus que ceux survenus hors campagne.

#### Conclusions du rapporteur

Le profil des cas colligés par les CRPV dans le contexte de la campagne vaccinale en collèges est largement conforme à l'attendu, avec des cas notifiés moins graves que ceux observés hors campagne.

#### D. Analyse qualitative

##### Cas MSD France

###### **Hospitalisations, 8 cas, 6 pertinents**

Parmi les huit cas reçus, deux cas n'ont été pas traités car les symptômes rapportés dans le cas (accident, blessure d'un membre et infection nosocomiale ; hospitalisation en hôpital psychiatrique pour une condition préexistante) ne concernaient pas la vaccination, mais ils ont entraîné un retard dans l'administration du vaccin, sans conséquences sur le plan des MAPI.

Concernant les six autres cas, les informations étaient assez succinctes, ne permettant pas de distinguer un passage aux urgences d'une hospitalisation complète. :

- 1) Une patiente d'âge inconnu a reçu une troisième dose de Gardasil 9. Elle a par la suite développé des polyarthralgies. Trois mois plus tard, l'aggravation des douleurs a conduit à une hospitalisation. Les examens ont exclu un rhumatisme inflammatoire.
- 2) Une patiente d'âge inconnu et sans antécédents médicaux connus a présenté une minute après la première injection un malaise vagal, nécessitant une hospitalisation le jour même.
- 3) Un garçon de █ ans a présenté, après la seconde injection du vaccin, nausées, sueurs, vertiges, pâleur et une perte de connaissance brève (2–3 secondes) pour lesquelles il a été hospitalisé.
- 4) Un garçon de █ ans, a présenté, quelques secondes après une seconde dose de Gardasil 9, malaise, convulsions et perte de connaissance. Il chute avec plaie au menton nécessitant des sutures ; il a été hospitalisé le jour même.
- 5) Un garçon de █ ans a reçu Gardasil 9 et un vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite et, immédiatement après, a présenté syncope, convulsions et perte de connaissance d'environ une minute, pour lesquelles il a été hospitalisé.
- 6) Un adolescent de █ ans a reçu une première dose de Gardasil 9 et a manifesté des maux de tête. Cinq jours après, lors d'un match, il a présenté une douleur thoracique brève, une vision trouble, une fatigue intense et un malaise sans perte de conscience, nécessitant une hospitalisation. Les examens ont montré une élévation transitoire de la CPK (█) et de la troponine (█), normalisées rapidement

après contrôle (CPK █, troponine █). Les médecins ont attribué ces anomalies à l'effort physique intense, sans lien confirmé avec le vaccin.

#### Conclusions du rapporteur

Ces cas, très succincts, concernent pour la plupart (6 sur 8) des malaises post-vaccinaux. Les malaises sont bien des MAPI connues et sont en lien avec l'acte vaccinal et/ou le stress lié à la vaccination. Le cas de polyarthralgie et son évolution semble davantage évoquer une coïncidence (diagnostic après la vaccination) plus qu'un rôle direct du vaccin.

### Cas CRPV

#### **Incapacité ou invalidité, 2 cas**

##### ***Syncope vasovagale, 1 cas (hors campagne vaccinale)***

Jeune fille de █ ans qui a présenté, 15 minutes après la 1ère injection du vaccin Gardasil 9 un malaise avec chute de la chaise sur l'épaule (puis secondairement au niveau pariétal) et perte de connaissance avec mouvements oculaires et révulsion oculaires, admission aux urgences, bilan avec EEG normal.

#### Conclusions du rapporteur

Il s'agit d'un malaise, ici le critère de gravité serait plutôt « hospitalisation » ou autre « situation médicale grave ». Les malaises sont des MAPI connues et sont en lien avec l'acte vaccinal et/ou le stress lié à la vaccination.

##### ***Poussée de douleur et fatigue, 1 cas (campagne vaccinale)***

Patient de █ ans, qui avait eu récemment, dans les 2 mois précédents, une infection ORL non étiquetée suivie de fatigue, de douleurs, troubles de la concentration, perte d'appétit et de poids, etc. Notion de poussées de douleurs et de fatigue après les vaccinations.

Après la 2ème injection du vaccin Gardasil 9, il a présenté un malaise avec chute tensionnelle, puis 2 jours après une poussée douloureuse et un épuisement.

Un mois plus tard, injection de rappel du vaccin tétravalent contre diphtérie, téтанos, polio et coqueluche (Tetravac-Acellulaire) et notion de récidive de poussée douloureuse et de fatigue.

#### Conclusions du rapporteur

Il s'agit d'un dossier succinct, avec aggravation d'une symptomatologie préexistante avec poussée douloureuse et fatigue, après deux vaccinations différentes, pour lequel il est difficile de se prononcer sur le rôle du vaccin Gardasil 9.

### **Hospitalisations (11 cas) et cas marquants (7 cas, dont 2 hospitalisations)**

#### ***Malaises, 6 cas, dont 4 cas avec hospitalisation et 2 autres cas marquants***

(3 cas hors campagne vaccinale, 2 cas dans le contexte de la campagne vaccinale, 1 cas sans précision)

Un total de 4 cas de malaise ayant entraîné une hospitalisation a été recensé au cours de la période.

Parmi eux, 2 cas rapportaient clairement la notion de malaise (EI codé syncope vasovagale dans 1 cas, hors campagne vaccinale) ou malaise lié à une vaccination dans 1 cas (information sur le contexte de vaccination non précisé).

Deux autres cas, bien que ne rapportant pas directement la notion de malaise, rentrent dans le même cas de figure (campagne vaccinale) :

- Un garçon de ■ ans, cinq minutes après la première injection de Gardasil 9 en milieu scolaire, a développé des vertiges, céphalées, palpitations et dyspnée, sans signe allergique. Malgré une amélioration progressive, il est hospitalisé pour surveillance. À J1, il présente des arthro-myalgies et des céphalées, rapidement soulagées par ibuprofène. Il sort d'hospitalisation le lendemain avec un rétablissement complet.
- Une fille de ■ ans, a présenté, cinq minutes après l'injection de Gardasil 9, des tremblements, céphalées, un rash cutané et des clonies. Une injection d'adrénaline a été administrée et la patiente a été hospitalisée par la suite.

Un total de 2 cas de malaise a été remonté via la procédure des cas marquants (critère de gravité : autre situation médicale grave ; hors campagne vaccinale) :

- Un garçon de ■ ans vacciné en pharmacie, a présenté une syncope avec chute et plaie sur le crâne, sans caractère de sévérité.
- Une femme de ■ ans, a présenté, quelques minutes après l'injection du vaccin Gardasil 9, une syncope avec chute de la chaise, heurtant le sol avec sa tête. Reprise de connaissance très rapide, sans autre trouble hormis une céphalée. Examens réalisés aux urgences dont un TDM normaux.

#### Conclusions du rapporteur

Les cas de malaise, syncope, perte de connaissance, parfois accompagnés de mouvements cloniques ou toniques, ou de chutes, figurent parmi les MAPI les plus fréquemment notifiées avec le vaccin Gardasil 9, et plus généralement avec tout vaccin.

#### ***Paralysie faciale, 3 cas dont 1 cas avec hospitalisation et 2 autres cas marquants*** *(critère de gravité : autre situation médicale grave ; hors campagne vaccinale)*

- Hospitalisation : une fille de ■ ans sans aucun antécédent médical a présenté, 16 jours après la deuxième injection du vaccin Gardasil 9 une paralysie faciale. Le cas est succinct avec notion de prise en charge aux urgences, puis par un ORL. Vingt-cinq jours après, la paralysie faciale était en cours de résolution.
- Cas Marquant : une fille de ■ ans a présenté, 5 heures après une injection du vaccin Gardasil 9 (bras gauche) et une injection du vaccin méningococcique ACWY, Nimenrix (bras droit), une paralysie faciale gauche périphérique qui s'est aggravée progressivement sur 5 jours. Le bilan étiologique était négatif. Amélioration nette à J7 sous corticoïdes.
- Cas Marquant (hors période) : une fille de ■ ans a présenté, le lendemain de la première injection de Gardasil 9, une fièvre, un œdème des joues, puis une asymétrie de la face. Consultation tardive, aux urgences, 15 jours après et diagnostic de paralysie faciale périphérique gauche *a frigore*. Bilan infectieux négatif (non détaillé), mise sous corticoïdes et protection oculaire.

#### Conclusions du rapporteur

Le premier cas a un délai de survenue de 16 jours après la vaccination, ce qui est compatible avec un rôle vaccinal. Néanmoins, il est succinct et sans exploration étiologique, ne permettant pas d'éarter les étiologies notamment infectieuses virales.

Pour les deux cas marquants, le délai de survenue de 5 h ou de moins de 24h est très court, et peu en faveur du rôle du vaccin. Le système immunitaire commence effectivement sa reconnaissance et activation dès l'injection, mais la séroconversion prend plusieurs jours, et une protection significative apparaît habituellement après 2 à 3 semaines. Un délai de 24h n'est pas compatible avec une réaction immunitaire induite par le vaccin Gardasil. Même dans un contexte de « stress » induit par l'acte vaccinal, le délai de 24h semble trop court pour une réactivation virale qui entraînerait en une paralysie faciale périphérique. Dans les deux cas, les explorations étiologiques sont peu détaillées.

Le troisième cas a un délai de survenue de 16 jours après la vaccination, ce qui est compatible avec un rôle vaccinal. Néanmoins, il est succinct et sans exploration étiologique, ne permettant pas d'éarter les étiologies notamment infectieuses virales.

Bien que des cas isolés de paralysie faciale aient été signalés après la vaccination avec Gardasil 9, ainsi qu'avec d'autres vaccins dont les vaccins méningococciques, les données actuelles ne permettent pas d'établir une relation causale claire, ni d'évoquer un signal de sécurité ou nécessitant un suivi particulier.

#### ***Hypersomnie, suspicion de Syndrome de Kleine-Levin écartée, 1 cas (hospitalisation, cas marquant ; hors campagne vaccinale)***

Une fille de ■ ans a présenté, 15 jours après l'injection du vaccin Gardasil 9, une hypersomnie très importante, avec 17 à 20 heures de sommeil par jour, accompagnée d'une inertie marquée au réveil et de grandes difficultés à être éveillée. Elle décrivait une sensation de déréalisation et l'impression de ne jamais être complètement réveillée. Elle présentait également une diminution de l'appétit, ainsi qu'une instabilité émotionnelle caractérisée par des pleurs immotivés, une impulsivité et des accès de colère. L'IRM cérébrale était normale. Les recherches d'encéphalite auto-immune étaient négatives. Les examens spécialisés en sommeil ont évoqué, puis écarté finalement le diagnostic de syndrome de Kleine-Levin. Le tableau était en faveur d'une privation de sommeil chronique, avec des périodes de rattrapage avec des épisodes d'hypersomnolence, dont l'un a coïncidé avec la vaccination.

#### Conclusions du rapporteur

Pour ce cas marquant, le diagnostic initialement évoqué d'hypersomnie à type de syndrome de Kleine-Levin n'a pas été retenu, après bilans complémentaires et suivi à distance. Il pourrait s'agir ici d'un tableau de privation chronique de sommeil avec des périodes de rattrapage et hypersomnolence, où la responsabilité du vaccin Gardasil 9 n'est pas à retenir.

Bien que des rares cas d'hypersomnie continuent d'être colligés, à ce jour aucune preuve robuste n'établit un lien causal entre les vaccins HPV et la ou les hypersomnies ou la narcolepsie.

Une démarche complémentaire fondée sur des études pharmaco-épidémiologiques avait déjà été évoquée dans un rapport de pharmacovigilance de 2018 relatif aux vaccins HPV, mais les cas colligés depuis lors ne suggèrent pas la pertinence d'engager une telle étude.

Toutefois, si une telle investigation devait être envisagée, elle devrait s'appuyer sur les approches méthodologiques mises en œuvre lors de l'évaluation du vaccin H1N1 [1].

***Syndrome de réponse inflammatoire systémique avec hypersensibilité, 1 cas (hospitalisation, cas marquant ; hors campagne vaccinale)***

Un garçon de ■■ ans a présenté une fièvre élevée entre ■■ °C et ■■ °C, myalgies, toux, hyperhémie conjonctivale, rhinorrhée et une altération de l'état général 3h après une 1ère dose de Gardasil 9 associée à une dose de Tetravac-Acellulaire (vaccin tétravalent contre diphtérie, tétanos, polio et coqueluche) nécessitant une hospitalisation durant 2 jours. Les examens cardiological, abdominal, et neurologique étaient sans particularité. Sur le plan pneumologique, présence d'une toux sèche émétisante, avec une auscultation claire, pas de gêne respiratoire. Le patient présentait aussi une hyperhémie conjonctivale, et une plaque d'urticaire thoraco abdominale droite.

Le bilan biologique témoignait de nombreuses anomalies, notamment une anémie microcytaire, un syndrome de réponse inflammatoire avec un taux de procalcitonine à 3 fois la normale, suggestif d'une infection bactérienne systémique, une lymphopénie, une hyponatrémie modérée et une réserve alcaline basse (■■ mmol/L) compatible avec une acidose métabolique ou une compensation respiratoire.

**Conclusions du rapporteur**

Pour ce patient, la chronologie (3 heures post-vaccination) et la nature des symptômes sont évocatrices d'une réaction post-vaccinale sévère. Les examens biologiques indiquent un syndrome inflammatoire systémique marqué et un état de stress métabolique. De plus, la présence d'urticaire et d'hyperhémie conjonctivale suggère une composante d'hypersensibilité.

Les effets observés correspondent à une combinaison d'effets indésirables décrits pour Gardasil 9 et Tetravac-Acellulaire, avec une intensité inhabituelle. La présence d'une infection occulte, au niveau urinaire par exemple, reste possible mais peu probable au vu de l'absence de symptômes évocateurs. Enfin un dosage d'interleukine 6 aurait pu apporter des éléments plus factuels sur la nature immuno-inflammatoire de l'effet.

***Vascularite leucocytoclasique, 1 cas (hospitalisation ; contexte de vaccination non précisé)***

Un garçon de ■■ ans a présenté, quelques jours après avoir reçu une injection de Gardasil 9, un purpura sur les membres inférieurs et supérieurs, ainsi qu'au niveau du thorax et du visage, avec des foyers de nécrose. Hospitalisé pour un bilan et une prise en charge, les examens complémentaires, incluant une biopsie cutanée, ont permis de diagnostiquer une vascularite leucocytoclasique.

**Conclusions du rapporteur**

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 jusqu'en 2016 [2]. Il s'agissait, pour la plupart des cas, de vascularites à IgA, et les auteurs de cette revue ne concluent pas à un lien de causalité avec la vaccination contre le papillomavirus.

Chez ce patient, la survenue rapide après la vaccination est suggestive d'un lien potentiel chronologique, mais cela ne suffit pas à établir une causalité. En effet, un bilan infectieux

ainsi qu'un bilan auto-immun auraient permis d'exclure une autre cause sous-jacente mais n'a pas été réalisé.

#### ***Purpura Thrombopénique idiopathique, 1 cas (hospitalisation ; campagne vaccinale)***

Un adolescent de ■ ans, sans antécédents médicaux rapportés, a présenté, un mois après la vaccination avec Gardasil 9, des pétéchies diffuses. Des purpuras ont ensuite été observés, accompagnés d'hématomes diffus. Des prises de sang répétées ont mis en évidence une thrombopénie profonde, avec une valeur minimale de ■ G/L de plaquettes. Le test de Coombs s'est révélé positif, et le patient a globalement bien répondu aux immunoglobulines. Le bilan biologique semble indiquer une cause immunitaire, avec un RAI (Recherche d'Agglutinines Irrégulières) positif, suggérant une réaction auto-immune. Une recherche d'anticorps anti-thyropéroxydase était en cours pour explorer une éventuelle thyroïdite auto-immune.

#### Conclusions du rapporteur

La chronologie de survenue de ce PTI est compatible avec un rôle du vaccin, d'autant plus qu'aucune cause alternative n'a été identifiée au moment de la notification. Un phénotypage lymphocytaire aurait également pu mettre en évidence une dysrégulation immunitaire sous-jacente.

De manière générale, les données bibliographiques tendent à indiquer une absence de risque accru de PTI associé aux vaccins contre le papillomavirus [3–5].

#### ***Cervicalgie et hématurie, 1 cas (hospitalisation ; hors campagne vaccinale)***

Un adolescent de ■ ans, a présenté, dans les 2 jours suivant la deuxième injection de Gardasil 9, une hématurie et une cervicalgie. Examen neurologique normal, bilan biologique normal, pas de trouble de la coagulation. Pas d'autre information concernant l'investigation de l'hématurie. Amélioration en cours au moment de la notification.

#### Conclusions du rapporteur

Pour ce patient, les cervicalgies peuvent évoquer les effets indésirables décrits à type de céphalées, ou myalgies ; en revanche, l'hématurie n'est pas un effet indésirable décrit avec Gardasil 9 mais aucune exploration n'a été réalisée pour ce cas.

#### ***Paresthésies, vertige, céphalée, 1 cas (hospitalisation ; hors campagne vaccinale)***

Une fille de ■ ans a présenté, 48h après l'injection du vaccin Gardasil 9, céphalées, vertiges et paresthésies des mains et pieds en gants et chaussettes, bilatérales, symétriques, avec marche en titubant légèrement, sans syndrome vestibulaire ni cérébelleux, sensation difficile liés aux paresthésies. Consultation aux urgences puis hospitalisation 7 jours plus tard. Examen neurologique permettant d'éliminer un syndrome de Guillain-Barré, IRM cérébrale normale. Régression spontanée des symptômes sans traitement.

#### Conclusions du rapporteur

Parmi les symptômes présentés, céphalées et sensations de vertiges sont des effets indésirables décrits, en revanche, les paresthésies des extrémités, sans autre anomalie neurologique, et persistant pendant une semaine ne sont pas décrits.

### **Myosite focale, 1 cas marquant (contexte de vaccination non précisé)**

Une fille de █ ans a présenté, entre 1 mois et demi et 12 mois après l'injection du vaccin Gardasil 9 au niveau de l'épaule gauche, l'apparition brutale d'une tuméfaction de l'épaule gauche, sans traumatisme, qui a persisté pendant 1 mois. Une IRM musculaire un mois après montrait la persistance d'un hypersignal focalisé sur la partie basse du deltoïde évoquant une séquelle de myosite. Le bilan biologique (CPK, recherche d'Ac antinucléaires), était normal.

### **Conclusions du rapporteur**

Les nodules au point d'injection sont des effets décrits avec le vaccin Gardasil 9 ; ici, le délai de survenue est très long et pas classique. L'imagerie montre une myosite focale, qui n'est pas décrit dans les cas rapportés à ce jour en France avec Gardasil 9.

La myosite focale est une affection rare caractérisée par une inflammation localisée d'un muscle isolé. Son origine est le plus souvent idiopathique, sans cause systémique clairement identifiée. Des hypothèses évoquent un rôle de microtraumatismes musculaires ou de réactions immunitaires locales. Un traumatisme lié à une injection intramusculaire pourrait théoriquement et dans de rares cas, être un facteur déclenchant. La maladie reste généralement bénigne, avec une évolution favorable après prise en charge adaptée.

### **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.

### **D. Données de la littérature**

La recherche bibliographique sur Pubmed a retrouvé 617 résultats, dont 6 articles ont été retenus, et 4 jugés pertinents pour ce rapport. Toutes les études portaient sur les vaccins contre le HPV en général, dont Gardasil 9, sans les distinguer.

### **Sécurité Materno-Fœtale**

Xu *et al.* ont utilisé une méthodologie de croisement des données (*data linkage*), reliant les registres de vaccination aux bases de données obstétricales du Royaume Uni, afin de comparer les issues de grossesse chez les femmes vaccinées et non vaccinées [6]. Les événements étudiés incluaient fausse couche spontanée, naissance prématurée, retard de croissance intra-utérin et mortinatalité. Après ajustement pour l'âge maternel, les antécédents médicaux et les facteurs socio-démographiques, les analyses n'ont montré aucune augmentation significative du risque de complications obstétricales chez les femmes ayant reçu le vaccin HPV avant ou pendant leur période reproductive. Les auteurs soulignent que la vaccination n'a pas d'impact délétère sur la fertilité ni sur l'évolution de la grossesse.

### **Dysfonction du système nerveux autonome/irrégularités menstruelles**

Wastila *et al.* ont utilisé une approche autocontrôlée pour examiner un éventuel lien entre toute vaccination HPV et survenue de dysfonction du système nerveux autonome (ex. *postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS) ou d'irrégularités menstruelles [7]. Si les auteurs rapportent une association statistiquement significative, ils insistent aussi sur les nombreuses limites qui fragilisent la portée de leurs conclusions, notamment :

- les auteurs ne définissent pas clairement les critères d'évaluation de l'étude, ce qui empêche toute conclusion et confiance dans les résultats.
- la taille de l'échantillon était relativement restreinte, ce qui :
  - o réduit la puissance statistique et augmente le risque que les résultats soient influencés par des fluctuations aléatoires
  - o n'a pas permis de réaliser des analyses de sensibilité, essentielles pour tester la robustesse des résultats face à différents scénarios ou hypothèses.

En résumé, les limites méthodologiques de l'étude sont évidents et aucune conclusion robuste quant à un lien potentiel avec le vaccin ne peut être évoquée.

#### ***Maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires***

Yang *et al.* ont évalué l'éventuelle corrélation entre la vaccination HPV et l'incidence de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires nouvellement diagnostiquées chez une population âgée de 20 à 40 ans [8]. Les auteurs ont exploité une base de données rétrospective de grande ampleur (TriNetX), en comparant des grandes cohortes de sujets vaccinés et non vaccinés (environ 60 000 sujets par groupe), avec ajustement pour l'âge, le sexe et les comorbidités. Les résultats indiquent qu'aucune augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'autres événements cardiovasculaires majeurs n'a été observée après vaccination. Certaines analyses suggèrent même une tendance protectrice, possiblement liée à une réduction de l'inflammation systémique induite par la prévention de l'infection HPV.

#### ***Thyroïdite de Hashimoto***

Yin *et al.* ont conduit une étude sur 2 717 femmes chinoises visant à évaluer l'association entre la vaccination et la thyroïdite de Hashimoto [9]. Les chercheurs ont comparé des adolescents et jeunes adultes vaccinés et non vaccinés, en tenant compte de facteurs comme l'âge, le sexe et les antécédents médicaux. Les résultats montrent qu'il n'existe aucune association statistiquement significative entre la vaccination HPV et le développement de la thyroïdite de Hashimoto.

#### ***E. Non-conformités***

Parmi 766 cas de non conformités de l'administration du vaccin sans MAPI associé et notifiés au laboratoire, la majorité concernait des erreurs du schéma vaccinal (n= 649, 84,7%), à type de non-respect du nombre de doses ou de l'intervalle entre les doses par rapport aux recommandations, ou des erreurs de conservation du vaccin (n=56, 7,3%).

#### **Conclusions du rapporteur**

Ces types de non conformités sont relativement stables par rapport aux suivis précédents et n'évoquent aucun signal de sécurité.

#### ***F. Données au niveau mondial***

Le dernier PSUR disponible, avec les données de générales et les données de sécurité a été discuté dans le rapport 2.

#### ***G. Discussion des résultats***

L'analyse de la période a porté sur l'ensemble des cas survenus entre le 01/07/2024 et le 30/06/2025, l'analyse statistique de détection signaux, les cas marquants, une large

analyse de la littérature médicale.

Au cours de cette quatrième période de suivi, le profil des notifications concernant GARDASIL 9 est largement conforme aux attentes. Les données de sécurité recueillies concernent principalement des cas non graves, correspondant à des MAPI déjà connues.

L'entité clinique la plus fréquemment notifiée et considérée comme grave en pharmacovigilance (notion distincte de la sévérité clinique) est le **malaise post-vaccinal**. Ces événements ont fait l'objet de plusieurs analyses détaillées, issues des données collectées par le système français de pharmacovigilance. L'intérêt d'analyses cliniques ultérieures approfondies sur les malaises post-vaccinaux apparaît extrêmement limité. Il reste néanmoins essentiel de **renouveler périodiquement les messages d'information** destinés aux professionnels de santé, rappelant la nécessité d'une **surveillance post-vaccination de 15 minutes et l'importance de la prévention des chutes**.

Par ailleurs :

- L'analyse qualitative n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de sécurité et n'apporte aucune donnée complémentaire par rapport aux MAPI décrites dans les rapports précédents ;
- Aucun signal n'a été identifié ni à partir des cas marquants ni à partir de la détection statistique ;
- Aucun signal n'a été retrouvé via l'analyse de la littérature médicale.

## **6. CONCLUSIONS DU CRPV RAPPORTEUR**

Ce quatrième rapport de pharmacovigilance sur le vaccin GARDASIL 9 n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité, ni identifié de MAPI nécessitant un suivi particulier.

La majorité des MAPI précédemment recensées et considérées comme nécessitant une surveillance ultérieure demeurent des occurrences sporadiques, sans émergence de nouveaux signaux pertinents au cours des périodes d'observation.

Par ailleurs, ces MAPI ne pourront être ni confirmées ni infirmées par les données issues du système actuel de pharmacovigilance. Comme évoqué lors des rapports précédents, 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.

En tout état de cause, même si certaines MAPI étaient confirmées par de telles études, elles ne remettraient pas en cause le rapport bénéfice/risque de ce vaccin, dont le profil de sécurité est largement documenté au niveau international.

En conclusion, au vu de l'absence répété dans le temps de faits pouvant mettre en cause le rapport bénéfice risque de ce vaccin, nous proposons de clore l'enquête de pharmacovigilance du vaccin GARDASIL 9.

## **7. REFERENCES**

- [1] Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013;136:2486–96. <https://doi.org/10.1093/brain/awt187>.
- [2] Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, Alarcón GS, Santuccio C, Bachtiar NS, et al. Vasculitis as an adverse event following immunization - Systematic literature review. *Vaccine* 2016;34:6641–51. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.026>.
- [3] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2014;275:398–408. <https://doi.org/10.1111/joim.12155>.
- [4] Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017;35:4761–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.030>.
- [5] Yoon D, Lee J-H, Lee H, Shin J-Y. Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. *BMJ* 2021;372:m4931. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4931>.
- [6] Xu X, Cruickshank ME, Woolner AMF. The impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on the risk of adverse obstetric outcomes: a data linkage study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2025;314:114678. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114678>.
- [7] Wastila L, Fu Y-H, Tung CC, Qato DM. Association Between Vaccination for Human Papillomavirus (HPV) and Autonomic Dysfunction and Menstrual Irregularities: A Self-Controlled Case Series Analysis. *Drugs Real World Outcomes* 2025;12:467–77. <https://doi.org/10.1007/s40801-025-00504-y>.
- [8] Yang C-Y, Shih Y-H, Lung C-C. The association between HPV vaccination and new-onset cardiovascular and cerebrovascular diseases: based on a retrospective study. *J Health Popul Nutr* 2025;44:162. <https://doi.org/10.1186/s41043-025-00918-y>.
- [9] Yin Y, Ye L, Chen M, Liu H, Miao J. Association Between Human Papillomavirus Vaccination and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis: A Cross-Sectional Study. *Vaccines (Basel)* 2025;13:490. <https://doi.org/10.3390/vaccines13050490>.

## ANNEXES

Résumé des caractéristiques du produit et notice de Gardasil 9:  
[https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf)

### **Liste des 6 cas CRPV exclus :**

- [REDACTED] : cas Gardasil, vaccination en [REDACTED]
- [REDACTED] : cas Gardasil, vaccination en [REDACTED] et [REDACTED]
- [REDACTED] : cas Gardasil, codé par erreur Gardasil 9, vaccination en [REDACTED]
- [REDACTED] : cas Gardasil, codé par erreur Gardasil 9, vaccination en [REDACTED]
- [REDACTED] : cas Gardasil, vaccination en [REDACTED]
- [REDACTED] : cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable (erreur de schéma d'administration)

### **Liste des cas marquants :**

N° CRPV	Critère gravité	Effet Indesirable	Autre Vaccin suspect	Campagne vaccinale
[REDACTED]	Hospitalisation	Syndrome grippal, AEG, Lymphopénie	Tetravac -Acellulaire	Non
[REDACTED]	Autre situation	Chute - Syncope		Non
[REDACTED]	Hospitalisation	Syndrome de Kleine-Levin		Non
[REDACTED]	Autre situation	Myosite focale		non précisé
[REDACTED]	Autre situation	Syncope avec chute sur la tête		Non
[REDACTED]	Autre situation	Paralysie faciale	Nimenrix	Non
*[REDACTED]	Autre situation	Paralysie faciale		Non

\*Cas notifié postérieurement à la période de requête du rapport