

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

Enquête nationale de pharmacovigilance (*rapport N°7*)

GARDASIL®

LABORATOIRE MSD Vaccins

Date d'ouverture du Suivi national	2006
CRPV rapporteur	Bordeaux
CRPV Relecteur	Besançon
Nom du laboratoire	MSD Vaccins
Dates des présentations en CTPV /CSP PV	CTPV 07/10/2011 CTPV 18/02/2014 CTPV 07/07/2015 CTPV 17/11/2015 CTPV 11/09/2018 CSP PV 20/10/2020
Période couverte par le rapport	01/07/2020-31/12/2022

LISTE DES ABREVIATIONS

ADEM	<i>Acute Disseminated Encephalomyelitis</i> (ou EMAD en français)
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du Service médical rendu
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CeGIDD	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRPS	<i>Complex Regional Pain Syndrome</i> (ou SDRC en français)
CTPV	Comité Technique de Pharmacovigilance
EMAD	Encéphalomyélite aiguë disséminée (ou ADEM en anglais)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HPV	<i>Human PapillomaVirus</i>
IC	Intervalle de confiance
Ig	Immunoglobulines
MAI	Maladie Auto-immune
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MFM	MyoFasciite à Macrophages (ou MMF en anglais)
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MMF	<i>Macrophagic MyoFasciitis</i> (ou MFM en français)
NP	Non Précisé
OMS	Organisation mondiale de la santé
POTS	Syndrome de Tachycardie Posturale Orthostatique
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAPL	Syndrome des AntiPhosphoLipides
Sd	Syndrome
SDRC	Syndrome Dououreux Régional Complexe (ou CRPS en anglais)
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SMR	Service Médical Rendu
SOC	<i>System Organ Class</i>
TT	Traitement
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VLP	<i>Virus Like Particles</i> (ou pseudo particules virales)

Résumé

Introduction

Le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain Gardasil, commercialisé en France entre novembre 2006 et décembre 2020, fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) national, qui complète un PGR européen, avec une surveillance particulière des maladies auto-immunes potentielles. Lors de la présentation du dernier bilan de pharmacovigilance au Comité Surveillance et Pharmacovigilance - formation restreinte expertise du 20 octobre 2020, il a été conclu qu'au vu de l'arrêt de commercialisation prévu fin 2020 du vaccin quadrivalent GARDASIL et de l'absence de nouveau signal de sécurité, le suivi de pharmacovigilance resterait ciblé sur les effets indésirables graves.

Objectif

Ce rapport de pharmacovigilance présente une analyse ciblée uniquement sur les effets indésirables graves notifiés en France, entre le 1^{er} juillet 2020 et le 31 décembre 2022, ainsi qu'un bilan global des effets indésirables graves et des maladies auto-immunes potentielles depuis la commercialisation.

Méthode

Analyse des cas graves notifiés en France (Base nationale de pharmacovigilance et données du laboratoire), des données de détection de signal et de la littérature. Pour l'identification des cas potentiels de maladie auto-immune, toutes les fiches denses et les fiches CIOMS ont été relues et tous les PT enregistrés, quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, ont été revus avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité. Pour la présentation des données globales cumulées depuis la commercialisation, les données des rapports précédents de pharmacovigilance présentés en Comité technique de pharmacovigilance et en CSP ont été revues et synthétisées.

Résultats

Au cours de cette période de suivi de deux ans et demi, 34 cas d'effets indésirables graves ont été notifiés pour le vaccin Gardasil. Il s'agissait exclusivement de patientes d'âge médian de 16 ans. Les effets indésirables principaux les plus fréquemment notifiés par Système-organe sont les Affections du système nerveux (n = 15 ; 44,1%), suivis par les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 5 ; 15 %) et les Affections musculo-squelettiques (n = 4 ; 12 %). Parmi les effets indésirables du système nerveux, on note d'une part des syncopes / pré-syncopes, parfois accompagnées de convulsions ou de mouvements tonico-cloniques et d'autre part des effets indésirables pouvant être rattachés à des maladies auto-immunes potentielles, dont 1 cas de narcolepsie et 8 cas d'hypersomnie. Dix-neuf cas de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés, dont 8 médicalement confirmés.

Depuis la commercialisation de Gardasil en août 2006 et jusqu'à deux ans après l'arrêt de commercialisation en France, soit sur une période d'environ 16 ans, le nombre cumulé de cas graves notifiés est de 846. Le nombre cumulé de cas de maladies auto-immunes (MAI) potentielles et autres maladies ou atteintes d'intérêt identifiées est de 368, avec 115 atteintes neurologiques (dont 47 cas de SEP, 12 cas de syndrome de Guillain-Barré ou de syndrome de Miller-Fischer, 4 cas d'ADEM), 66 connectivites, 32 atteintes hématologiques, 28 atteintes thyroïdiennes, 24 maladies inflammatoires de l'intestin, 19 cas de narcolepsie ou d'hypersomnie.

Discussion, conclusion

Ce bilan du suivi national portant sur la période du 01/07/2020 au 31/12/2022 ne fait pas apparaître de nouveau signal de sécurité, par rapport aux données antérieures de notification spontanée. De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques portant sur les vaccins HPV ont été publiées et n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladies auto-immunes. Au vu de l'arrêt de commercialisation depuis le 31 décembre 2020 du vaccin quadrivalent Gardasil et de l'absence de nouveau signal de sécurité, nous proposons l'arrêt de l'enquête de pharmacovigilance pour le vaccin quadrivalent, avec poursuite de la surveillance du vaccin nonavalent Gardasil 9.

TABLE DES MATIERES

Annexes	4
1. Introduction	5
2. Généralités	6
2.1. Indications ; posologie	6
2.2. Avis de la Haute Autorité de Santé	6
2.3. Avis du Haut Conseil de Santé publique (HCSP)	6
3. Contexte	8
4. Méthode	9
4.1. Données du laboratoire	9
4.2. Cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)	9
4.3. Analyse des notifications	9
4.4. Analyse des données cumulées depuis la commercialisation	10
4.5. Données de la littérature	10
5. Résultats	10
5.2. Description globale des notifications	11
5.3. Cas d'intérêt particulier	14
5.4. Estimation du taux de notification en France	18
5.5. Analyse des données de la détection statistique des signaux dans la BNPV	18
5.6. Données au niveau mondial	18
5.8. Données de la littérature	18
6. Discussion	18
7. Conclusions et propositions	20
8. Références bibliographiques	21

Annexes

1. Introduction

Nom commercial	Gardasil
DCI	Vaccin Papillomavirus Humain (Types 6, 11, 16 et 18), (recombinant, adsorbé)
Classe pharmacologique ATC	Vaccins, Vaccins papillomavirus ATC : J07BM01
Forme pharmaceutique et dosage	Suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 mL
Composition	Protéines L1 de Papillomavirus Humain de types 6, 11, 16, 18, adsorbées sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe comme adjuvant. Excipients : Chlorure de sodium, L-histidine, Polysorbate 80, Borate de sodium, Eau ppi
Indication(s)	A partir de 9 ans, pour la prévention des : - lésions génitales précancéreuses (col de l'utérus, vulve et vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV), - verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques. Doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Taux de remboursement : 65 %
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	AMM centralisée Pays rapporteur : Suède IBD : 01/06/2006
Titulaire d'AMM / Exploitant	Titulaire de l'AMM : MSD vaccins, Lyon, France (initialement Sanofi Pasteur MSD SNC, Lyon, France)
Date d'obtention de l'AMM	20/09/2006
Date de commercialisation en France	23/11/2006-31/12/2020
Pays commercialisant la spécialité	129 pays (135 au cours de la période de suivi précédente)

Le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain (HPV) (Types 6, 11, 16 et 18) Gardasil a été commercialisé en France en novembre 2006 et a fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) national, qui complétait un PGR européen.

Le PGR national comprenait une partie commune avec celui du vaccin bivalent Cervarix.

Le vaccin Gardasil 9, qui comprend 5 types supplémentaires de papillomavirus humain, est commercialisé en France depuis fin août 2018.

Le vaccin quadrivalent Gardasil a été arrêté d'être commercialisé le 31 décembre 2020, avec une date de péremption du dernier lot mis en vente en Avril 2021.

Ainsi, pendant une période de 2 ans et demi environ (fin août 2018 - décembre 2020, voire avril 2021 si l'on tient compte de la date de péremption du dernier lot du vaccin quadrivalent mis en vente), les deux vaccins quadrivalent et nonavalent ont été disponibles en France de façon concomitante. Il était cependant précisé dans l'information annonçant l'arrêt de commercialisation du vaccin quadrivalent à la fin l'année 2020, qu'il devait être réservé à la poursuite d'un schéma vaccinal déjà initié avec ce vaccin.

2. Généralités

2.1. Indications ; posologie

Indications :

A partir de 9 ans, pour la prévention des

- lésions génitales précancéreuses (col de l'utérus, vulve et vagin),
- lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV),
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Doit être utilisé sur la base des recommandations officielles

Posologie :

- sujets de 9 à 13 ans inclus
 - . deux doses à 0 et 6 mois. Si la 2^{ème} dose est administrée moins de 6 mois après la 1^{ère}, une 3^{ème} dose devra être administrée.
 - . peut être également administré en 3 doses (0, 2, 6 mois)
- sujets âgés de 14 ans et plus : schéma en 3 doses (0, 2, 6 mois)

2.2. Avis de la Haute Autorité de Santé

- Avis du 20 mars 2013 : SMR important ; ASMR modérée (III)

2.3. Avis du Haut Conseil de Santé publique (HCSP)

Depuis la commercialisation, les recommandations concernant la population cible et les modalités d'administration ont été modifiées.

Avis du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), 9 mars 2007 : filles de 14 ans, avec rattrapage de 15 à 23 ans ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Avis du HCSP, 28 septembre 2012 filles de 11 à 14 ans, avec rattrapage de 15 à 19 ans.

Avis du HCSP, 28 mars 2014 : après la modification d'AMM permettant l'administration de deux doses espacées de 6 mois chez les jeunes filles de 9 à 13 ans révolus.

Le HCSP recommande que :

- les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, pour lesquelles le vaccin Gardasil a été choisi pour la vaccination HPV, soient vaccinées selon un schéma à deux doses espacées de six mois ;
- pour les jeunes filles âgées de 14 à 19 ans révolus, le schéma à trois doses soit maintenu ;

Pour les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de six mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

Calendrier vaccinal 2018 :

Recommandations générales

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans. La vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées 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 jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus.
- Le HCSP a recommandé que les jeunes filles et jeunes femmes non antérieurement vaccinées reçoivent le Gardasil 9. Cette recommandation sera applicable dès lors que ce vaccin sera disponible.
- En l'attente, cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants (Cervarix ou Gardasil).
- Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Recommandations particulières

- Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), la vaccination HPV par Gardasil ou Gardasil 9 est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans, en prévention des lésions précancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes. Le vaccin peut être proposé dans certains CeGIDD ainsi que dans certains centres publics de vaccination afin de permettre un accès gratuit à la vaccination.
- Patients immunodéprimés : la vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Chez les enfants des deux sexes, candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans.

Calendrier vaccinal 2020

- 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 1^{er} janvier 2021.

Recommandations générales

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles et pour tous les jeunes 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 séro groupe 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 sera applicable au 1^{er} janvier 2021.
- **Toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin Gardasil 9. Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec le Cervarix ou le Gardasil doit être menée à son terme avec le même vaccin aussi longtemps qu'il sera disponible.**

Recommandations particulières (inchangées par rapport au Calendrier vaccinal 2018)

Schéma vaccinal :

Vaccin quadrivalent (Gardasil) : à utiliser uniquement pour un schéma vaccinal initié avec ce vaccin

- *Entre 11 et 13 ans révolus* : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6
- *Entre 14 et 19 ans révolus* : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6.

Couverture vaccinale

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains a été introduite dans le calendrier vaccinal et remboursée à partir du mois de juillet 2007. En 2021, La couverture vaccinale contre les infections à HPV chez les filles de 15 à 18 ans est estimée à 43,6% [40,1-47,1] en France métropolitaine, à 13,8% [7,8-23,0] en Guadeloupe, à 17,2% [9,5-29,2] en Martinique, à 22,6% [14,4-33,5] en Guyane, et à 24,0% [16,3-33,2] sur l'île de La Réunion.

3. Contexte

L'*European Medicines Agency* (EMA) avait demandé, lors de l'octroi de l'AMM et comme pour tout nouveau médicament, un plan de gestion des risques (PGR) ; l'ANSM avait également demandé, en complément, un PGR national. Ces PGR avaient pour but d'obtenir des données complémentaires, entre autres sur le risque potentiel de maladies auto-immunes (MAI), des données de sécurité à long terme et des données chez la femme enceinte.

PGR français

En complément du PGR européen, il comporte :

- un suivi national des effets indésirables (confié au Centre de pharmacovigilance de Bordeaux),
- la réalisation par l'ANSM d'une étude sur l'incidence des MAI, publiée sur le site de l'ANSM en septembre 2015 ainsi que dans la littérature scientifique (3,4).

Le bilan du rapport du suivi national présenté au Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) en septembre 2018 recensait un total 2809 cas d'effets indésirables, médicalement confirmés, pour le vaccin Gardasil depuis la commercialisation, dont 742 cas graves (26,4 %) - respectivement 639 pour la période 1 : 2006 -20/09/2015 ; et 103 période 2 : 21/09/2015-30/06/2018 - pour plus de 7 millions de doses vendues, sans nouveau signal de sécurité, d'où

la décision adoptée en CTPV de restreindre le périmètre de l'enquête de pharmacovigilance aux cas graves d'effets indésirables.

Le rapport présenté au Comité Scientifique Permanent - Surveillance et Pharmacovigilance - formation restreinte expertise du 20 octobre 2020 était ciblé sur les effets indésirables graves, avec prise en compte de l'ensembles des cas graves, médicalement confirmés ou non et recensait 70 cas graves d'effets indésirables notifiés entre le 01/07/2018 et le 30/06/2020, sans nouveau signal de sécurité.

Objectif

Ce rapport présente une analyse ciblée sur les effets indésirables graves notifiés en France entre le 1^{er} juillet 2020 et le 31 décembre 2022, médicalement confirmés ou non, ainsi qu'un bilan global des effets graves notifiés en France depuis la commercialisation.

4. Méthode

4.1. Données du laboratoire

- Données de ventes au cours de la période d'étude,
- Cas du laboratoire : liste des nouveaux cas notifiés pendant la période du 01/07/2020 au 31/12/2022 ; liste des cas mis à jour depuis le 01/07/2020 ; fiches CIOMS correspondantes ; cas français ; produit suspect : Gardasil.
- Autres documents transmis : PSUR, portant sur la période du 01/06/2019 au 31/05/2022, ainsi que le PGR/RMP version 14.1.

4.2. Cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

- Extraction de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) des nouveaux cas graves notifiés pour la période du 01/07/2020 au 31/12/2022 ; fiches denses correspondantes. Produit : Gardasil, codé en "Suspect" ou en "Interaction". Transmission des cas marquants.
- Détection automatisée des signaux (DAS) réalisée sur les données de la BNPV par l'ANSM à la date du 03/01/2023. Transmission par l'ANSM d'un fichier EXCEL avec les couples {MEDICAMENT - EI} pour lesquels il existe une disproportionnalité statistique.

4.3. Analyse des notifications

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

Pour la distribution des cas en fonction du *System Organ Class* (SOC) et de l'évolution, lorsqu'il y avait plus d'un effet codé par cas, c'est le 1^{er} effet, considéré par convention comme l'effet principal pour les cas issus de la BNPV, qui a été utilisé pour l'analyse, afin de pouvoir faire une analyse par cas (et non par effet, chaque cas pouvant avoir présenté plusieurs effets). Pour les cas du laboratoire, l'effet listé comme *Primary event* (et qui figure en 1^{er} sur les fiches CIOMS), a été considéré comme l'effet principal. Les cas ont été revus et quelques exceptions ont été faites à cette règle, par exemple quand le premier effet codé était un symptôme et qu'un autre effet codé était le diagnostic principal (exemple : Acidose et Diabète sucré de type 1, c'est ce second terme qui a été considéré comme l'effet principal).

Une identification des doublons a été faite, en prenant en compte pour l'analyse des cas, les éléments de la BNPV et du laboratoire.

Le critère de gravité le plus sévère a été retenu pour chaque cas.

Pour l'identification des cas potentiels de maladie auto-immune, toutes les fiches denses et les fiches CIOMS ont été relues et tous les PT enregistrés, quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, ont été revus avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité.

A noter que les cas non médicalement confirmés n'ont été inclus qu'à partir du rapport précédent

présenté au CSP du 20/10/2020, soit pour les cas enregistrés à partir de juillet 2018.

Pour cette nouvelle période de suivi, le taux de notification a été estimé pour l'ensemble des cas graves et pour les cas graves médicalement confirmés, afin de pouvoir estimer le taux de notification global en tenant compte des données disponibles dans les rapports précédents.

N.B. : Etant donné l'arrêt de commercialisation de Gardasil en France fin décembre 2020, avec une date de péremption du dernier lot mis en vente en avril 2021, toutes les déclarations de la BNPV avec un vaccin "Gardasil" codé en Suspect et administré à partir de mai 2021 ont été reclassées avec "Gardasil 9" (soit après vérification des données - numéro de lot, retour au notificateur -, soit en l'absence de mention dans la déclaration d'une administration d'un vaccin périmé ou d'un achat ou d'une administration du vaccin dans un autre pays que la France).

4.4. Analyse des données cumulées depuis la commercialisation

Pour la présentation des données globales cumulées depuis la commercialisation, nous avons repris les données des rapports précédents de pharmacovigilance présentés en Comité technique de pharmacovigilance et en CSP, sans retour aux notifications d'origine, sauf pour vérification de quelques données, notamment pour des cas de maladies auto-immunes (MAI) ou autres maladies ou atteintes d'intérêt. Dans la mesure du possible, la présentation a été faite par MAI/atteinte d'intérêt et non par cas.

4.5. Données de la littérature

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

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

5. Résultats

5.2. Description globale des notifications

Le laboratoire a transmis l'ensemble des cas enregistrés au cours de la période de suivi, avec un total de 386 cas initiaux, dont 340 cas non graves et 46 cas graves, ainsi que 14 suivis dont 5 cas non graves et 9 cas graves.

Les cas transmis de la BNPV étaient exclusivement les cas graves avec un total de 26 cas graves.

5.2.1. Nombre de cas graves, critères de gravité, évolution et caractéristiques des patients

	Laboratoire	BNPV	Total
Nombre total de cas graves initiaux reçus	46	26	72
Nombre de suivis de cas graves déjà analysés	9	0	9
Nombre de cas supplémentaires identifiés	0	0	0
Nombre de cas exclus de l'analyse	4*	7**	11
Nombre de doublons	27	0	27
Nombre de cas graves analysés	15	19	34
~ cas médicalement confirmé	5	14	19
~ cas non médicalement confirmé	10	5	15
• Nombre de cas de décès	0	0	0
• Nombre total d'EI			
Critères de gravité			
• Décès	0	0	0
• Mise en jeu du pronostic vital	1	0	1
• Incapacité	3	6	9
• Hospitalisation	1	5	6
• Autre situation médicale grave	10	8	18
Evolution			
• Rétabli	1	5	6
• En cours de rétablissement	0	4	4
• Rétabli avec séquelles	0	1	1
• Non rétabli	4	9	13
• Décès	0	0	0
• Inconnu	10	0	10
Patients			
Age (ans) moyen			18 (17 en excluant l'âge 43 ans)
Age médian	16	16	16
Min-Max	14 - 43	11 - 25	11 - 43
Intervalle Interquartiles			15 - 18
Non précisé (NP)	NP : 10	NP : 0	NP : 10
Sexe	Masculin	0	0
	Féminin	15	34

* Cas issus de 2 études, très succincts (Baromètre HPV : 2 ; Etude de marché : 2)

** Cas initialement codés Gardasil reclassés avec les cas Gardasil 9 : 5 cas après vérification du nom du vaccin ou à partir du numéro de lot correspondant à Gardasil 9 selon les données du laboratoire ou après vérification auprès du notificateur ; 2 cas pour lesquels la date de vaccination est postérieure à avril 2021 (cas exclus de l'analyse pour Gardasil pour être inclus dans l'analyse pour Gardasil 9)

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

5.2.2. Description des effets indésirables

Au cours de cette période de suivi, 34 cas d'effets indésirables graves, dont 19 médicalement confirmés ont été notifiés.

La répartition des 34 cas selon l'année de notification et selon l'année de survenue des premiers effets indésirables codés est présentée dans les Tableaux I et II.

Année notification	Nb de cas graves
2 ^d semestre 2020	12
Année 2021	19
Année 2022	3
Total	34

Tableau IIa. Distribution des cas graves par année de notification

Année survenue	Nb de cas graves
2009	1
2010	3
2011	2
2012	1
2013	1
2014	2
2015	1
2016	-
2017	-
2018	2
2019	2
2020	9
2021	1
NP	9
Total	34

Tableau IIb. Distribution des cas graves par année de survenue

Répartition par Système-organe (SOC)

La distribution de l'effet indésirable principal par SOC, est présentée, dans le Tableau III. Les effets indésirables graves principaux les plus fréquemment notifiés par Système-organe sont les Affections du système nerveux (n = 15 ; 44%), suivis par les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 5 ; 15 %) et les Affections musculo-squelettiques (n = 4 ; 12 %) au cours de cette période de suivi.

Parmi les effets indésirables graves du système nerveux, on note d'une part des syncopes / pré-syncopes/malaises, parfois accompagnées de convulsions ou de mouvements tonico-cloniques, survenues immédiatement après l'injection et d'autre part des effets indésirables pouvant être rattachés à des maladies auto-immunes potentielles et d'autres maladies d'intérêt dont 1 cas de narcolepsie et 6 cas d'hypersomnie.

Parmi les effets indésirables graves musculo-squelettiques, on note un cas de myofasciite à macrophages (avec biopsie musculaire), associé à plusieurs autres effets, dont une thyroïdite auto-immune pour lequel d'autres vaccins sont également suspectés.

SOC	période 1 n (%)	période 2 n (%)	période 3 n (%)	période 4 n (%)	Total n (%)
Affections du système nerveux	222 (34,7)	29 (28,2)	29 (41,4)	15 (44,1)	295 (34,9)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	52 (8,1)	8 (7,8)	5 (7,1)	5 (14,7)	70 (8,3)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	63 (9,9)	14 (13,6)	5 (7,1)	4 (11,8)	86 (10,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	36 (5,6)	8 (7,8)	5 (7,1)	1 (2,9)	50 (5,9)
Affections gastro-intestinales	33 (5,1)	7 (6,8)	5 (7,1)		45 (5,3)
Affections des organes de reproduction et du sein	18 (2,8)	6 (5,8)	3 (4,3)	2 (5,9)	29 (3,4)
Affections hématologiques et du système lymphatique	36 (5,6)	6 (5,8)	3 (4,3)	2 (5,9)	47 (5,6)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	20 (3,1)	4 (3,9)	3 (4,3)	-	27 (3,2)
Affections endocriniennes	12 (1,9)	-	3 (4,3)	-	15 (1,8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	11 (1,7)	2 (1,9)	2 (2,9)	-	15 (1,8)
Infections et infestations	30 (4,7)	7 (6,8)	1 (1,4)	-	39 (4,6)
Affections vasculaires	9 (1,4)	2 (1,9)	1 (1,4)	-	12 (1,4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	6 (0,9)	2 (1,9)	1 (1,4)	-	9 (1,1)
Affections cardiaques	7 (1,1)	-	1 (1,4)	-	8 (0,9)
Affections oculaires	15 (2,4)	-	1 (1,4)	-	16 (1,9)
Investigations	2 (0,3)	-	1 (1,4)	-	3 (0,4)
Affections psychiatriques	15 (2,4)	2 (1,9)	-	-	17 (2,0)
Affections congénitales, familiales et génétiques	-	2 (1,9)	-	-	2 (0,2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	16 (2,5)	1 (1,0)	-	-	17 (2,0)
Affections hépatobiliaires	5 (0,8)	1 (1,0)	-	-	6 (0,7)
Affections du système immunitaire	16 (2,5)	1 (1,0)	-	1 (2,9)	18 (2,1)
Affections du rein et des voies urinaires	7 (1,1)	-	-	1 (2,9)	8 (0,9)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	7 (1,1)	-	-	3 (8,8)	10 (1,2)
Actes médicaux et chirurgicaux	-	1 (1,0)	-	-	1 (0,1)
Caractéristiques socio-environnementales	1 (0,2)	-	-	-	1 (0,1)
Total	639 (100)	103 (100)	70 (100)	34 (100)	846 (100)

Tableau III. Distribution par SOC de l'effet indésirable principal pour les cas graves (période 1 : 2006 -20/09/2015 ; période 2 : 21/09/2015-30/06/2018 ; période 3 : 01/07/2018-30/06/2020 ; période 4 : 01/07/2020-31/12/2022).

5.3. Cas d'intérêt particulier

Au cours de cette période de suivi, 6 cas graves d'hypersomnie (dont 4 confirmés médicalement) et 1 cas grave de narcolepsie (non médicalement confirmé) ont été rapportés en 2020 (n=1) et 2021 (n=5), la plupart de façon rétrospective, plusieurs années après le diagnostic, posé entre 2010 et 2019.

A noter qu'un cas supplémentaire d'hypersomnie, non grave et non médicalement confirmé, a été identifié au cours de cette période de suivi (cas non grave identifié à partir de la requête Gardasil 9). (Annexe II)

Cas marquants transmis jusqu'au 15 mai 2023

Les cas marquants transmis au cours de cette période de suivi sont des cas rapportés avec le vaccin nonanavalent Gardasil 9 et sont décrits dans le rapport Gardasil 9.

A noter cependant que les profils d'effets indésirables rapportés pour les deux vaccins Gardasil et Gardasil 9 apparaissent très proches.

Comme cela est noté dans la fiche du cas marquant qui rapporte un cas de narcolepsie avec cataplexie, 5 jours après la 3ème dose de Gardasil 9 (cf. rapport Gardasil 9), il y a très peu d'études pharmaco-épidémiologiques disponibles sur l'association éventuelle entre vaccination HPV et narcolepsie.

Décès

Aucun cas de décès survenu en France n'a été notifié au cours de cette période de suivi.

Pour rappel, depuis la commercialisation, 4 décès avaient été notifiés en France (cf. rapports présentés au CTPV du 17/11/2015 et du 11/09/2018). Aucun de ces décès ne semble lié, directement ou non, à la vaccination, soit en raison de l'existence d'une autre cause, soit en raison d'un délai de survenue trop long pour retenir un rôle du vaccin.

Cas notifiés de maladies auto-immunes potentielles et d'autres maladies d'intérêt

Au cours de cette période de suivi, 19 cas (dont 18 graves) de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt (dont les cas d'hypersomnie /narcolepsie discutés ci-dessus) ont été identifiés chez 18 patientes et sont présentés dans le Tableau IV. Parmi ces cas, 8 sont médicalement confirmés (Cf. Annexe I).

Classe de maladie / Diagnostic	Effectif n=19
Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques / autres atteintes neurologiques	2
Sclérose en plaques (SEP)	1
Encéphalite à NMDA	1
Connectivites/ autres atteintes inflammatoires	4
Polymyosite/dermatomyosite	1
Spondylarthrite ankylosante	1
CREST syndrome	1
Syndrome TINU	1
Thyroidites auto-immunes*	1
Atteintes hématologiques auto-immunes	1
PTI	1
Autres atteintes auto-immunes / Autres atteintes d'intérêt	3
Suspicion de Syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS)**	1
Syndrome de fatigue chronique	1
Myofasciite à macrophages*	1
Narcolepsie/ Hypersomnie***	8

* maladies associées chez la même patiente (thyroïdite et myofasciite à macrophages)

** suspicion de syndrome de fatigue chronique avec hypotension orthostatique sévère

*** un cas supplémentaire d'hypersomnie avec cataplexie, non médicalement confirmé, a été identifié parmi les cas non graves transmis pour le rapport Gardasil 9

Tableau IV. Description des cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt, période de suivi 01/07/2020-31/12/2022 (n=19, dont 8 médicalement confirmés).

Depuis la commercialisation et jusqu'au 31/12/2022, un total de 368 maladies auto-immunes potentielles et autres maladies ou atteintes d'intérêt ont été notifiés et sont détaillés dans le tableau V.

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

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

Classe de maladie / Diagnostic	Période	Période	Période	Période	Total
	1	2	3	4	
Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques	87	12	14	2	115
Sclérose en plaques	37 ^a	4	5	1	47
Névrite optique rétro-bulbaire / névrite optique	10 ^b	-	-	-	10
Syndrome de Guillain-Barré / sd de Miller-Fisher	8	3	1	-	12
Polyradiculonévrite	5	-	-	-	5
Démyélinisation centrale/suspicion de SEP	4	1	1	-	6
Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	3	1	-	-	4
Polyradiculonévrite chronique	3 ^c	-	-	-	3
Encéphalite / méningoencéphalite	6	-	1	1	8
Myélite / encéphalomyélite	4	-	-	-	4
Neuromyélite optique	1	-	-	-	1
Paralysie faciale isolée	-	-	2	-	2
Divers autres diagnostics	5 ^d	1 ^{dd}	4 ^{ddd}	-	10
Connectivites/ autres atteintes inflammatoires	54	4	4	4	66
Polyarthrite rhumatoïde / polyarthrite	16	1	-	-	17
Arthrite /sacro-iléite	11 ^e	1	-	-	12
Lupus /SAPL / Sd Sharp	11 ^f	-	2	1	14
Myosite / polymyosite /dermatomyosite	5	-	-	-	5
ACAN positifs	4 ^g	-	-	-	4
Spondylarthrite	3 ^h	1	1	1	6
Divers autres diagnostics	4 ⁱ	1	1 ⁱⁱ	2 ⁱⁱⁱ	7
Atteintes hématologiques auto-immunes	25	5	1	1	32
Thrombopénie	12 ^j	3	-	-	15
Purpura thrombopénique	11	2	1	1	15
Anémie hémolytique / syndrome d'Evans	2	-	-	-	2
Thyroidites auto-immunes / Atteintes thyroïdiennes	23	1	3	1	28
Thyroidite	15 ^k	1	3	1	19
Hypothyroïdie	5	-	-	-	5
Hyperthyroïdie / maladie de Basedow	3	-	-	-	3
Maladies inflammatoires de l'intestin	17	3	4	0	24
Colite / Rectocolite hémorragique	9	2	3	-	14
Maladie de Crohn	8 ^l	1	1	-	10
Autres atteintes auto-immunes / Autres maladies d'intérêt	19	15	6	3	43
Trouble auto-immun	4 ^m	1	-	-	5
Syndrome douloureux complexe régional (SDCR)	3	1	-	-	4
Fibromyalgie	2 ⁿ	1	-	-	3
Sd de fatigue chronique	-	5	-	1	6
Tachycardie posturale orthostatique (POTS) / suspicion de POTS	1	-	1	1	3
Myofasciite à macrophages (MMF) /suspicion de MMF	2	4	3	1	10
Hydrosadénite	-	-	1	-	1
Pelade	-	-	1	-	1
Péricardite	1 ^o	1	-	-	2
Myocardite	1 ^p	-	-	-	1
Divers autres diagnostics	5 ^q	2 ^{qq}	-	-	7
Erythème noueux	14	3	1	0	18
Diabète de type 1	10	1	2	0	13
Vascularites	9	1	0	0	10
Purpura vasculaire	6	-	-	-	6
Vascularite	3	-	-	-	3
Artérite	-	1	-	-	1
Narcolepsie/hypersomnie	6	4	1	8	19
Total	264	49	36	19	368

Tableau V. Description des cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt, depuis la commercialisation et jusqu'au 31/12/2022 (période 1 : 2006 -20/09/2015 ; période 2 : 21/09/2015-30/06/2018 ; période 3 : 01/07/2018-30/06/2020 ; période 4 : 01/07/2020-31/12/2022).

- ^a Dont 1 cas avec encéphalomyélite aiguë disséminée, 1 cas avec démyélinisation, 1 cas avec névrite optique et 1 cas de poussée de SEP
- ^b Dont 1 cas avec maladie de Behçet et 1 cas avec méningite lymphocytaire
- ^c Dont 1 cas avec syndrome de Guillain-Barré
- ^d 1 cas de lésion du tronc cérébral, 1 cas de neuromyérite optique, 1 cas de neuropathie, 1 cas de neuropathie sensitivo-motrice périphérique, 1 cas de névrite vestibulaire et 1 cas de paralysie faciale droite et déficit de l'hémicorps droit, 1 cas d'atrophie cérébelleuse
- ^{dd} atteinte méningée
- ^{ddd} 1 cas de monoplégie, 1 cas de mononeuropathie/atrophie musculaire, 1 cas de dyskinésie/douleur neuropathique, 1 cas d'anomalie du champ visuel
- ^e Dont 1 cas avec ACAN positifs
- ^f Dont 1 cas avec ACAN positifs, 1 cas avec syndrome des antiphospholipides et 1 cas avec syndrome de Sharp
- ⁱⁱ 1 cas de sclérite
- ⁱⁱⁱ 1 cas de CREST syndrome, 1 cas de néphropathie avec uvéite (syndrome TINU)
- ^g Dont 1 cas avec éruption et 1 cas avec arthralgies
- ^h Dont 1 cas avec érythème noueux
- ⁱ 1 cas d'acrosyndrome, 1 cas de périartérite noueuse, 1 cas de rhumatisme psoriasique et 1 cas de sclérodermie
- ^j Dont 1 cas avec agranulocytose, 1 cas avec anticorps lupiques et 1 cas avec neutropénie
- ^k Dont 1 cas avec myofasciite à macrophages (comptabilisé également avec myofasciite à macrophages), 1 cas avec syndrome des antiphospholipides et 1 cas avec iléite
- ^l Dont 1 cas avec érythème noueux (comptabilisé également avec érythème noueux)
- ^m Dont 1 cas avec alopécie
- ⁿ Dont 1 cas avec polyarthrite
- ^o 1 cas non grave de péricardite initialement non comptabilisé parmi les maladies auto-immunes potentielles et autres atteintes d'intérêt dans le rapport de 2011
- ^p myocardiopathie survenue après une hypothyroïdie (comptabilisé également avec hypothyroïdie)
- ^q 1 cas de glomérulonéphropathie, 1 cas d'hépatite auto-immune, 1 cas de maladie de Behçet, 1 cas de néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA et 1 cas de pneumopathie à éosinophiles
- ^{qq} 1 cas de pemphigus, 1 cas de psoriasis

5.4. Estimation du taux de notification en France

Entre 2007 et 2017, en fonction de la date de notification des cas, le taux annuel de notification variait selon les années, entre 28,7 et 64,3 cas pour 100 000 doses distribués pour l'ensemble des cas (graves et non graves) médicalement confirmés et **entre 4,2 à 23,7 cas pour 100 000 doses distribuées** pour les cas graves médicalement confirmés.

En 2020, pour les cas graves, médicalement confirmés ou non, le taux de notification estimé en tenant compte de la date de notification, est de **43,6 pour 100 000 doses distribuées**, cependant il n'est que de **21,8 pour 100 000 doses distribuées**, en tenant compte de la **date de survenue**.

5.5. Analyse des données de la détection statistique des signaux dans la BNPV

Les couples "Médicament - Effet indésirable" pour lesquels il y a une disproportionnalité statistique dans la BNPV ont été analysés. Aucun nouveau signal n'est mis en évidence.

5.6. Données au niveau mondial

Trois signaux de sécurité ont été analysés et clos :

- Dysfonction motrice
- Maladies auto-immunes
- Cancer du col et infections HPV

Aucun signal de sécurité n'a été détecté dans les analyses effectuées.

Le PGR/RMP 14.1 ne comporte plus de risque potentiel important (les maladies auto-immunes faisaient partie de la liste des risques potentiels importants dans le PGR/RMP 14.0.).

5.8. Données de la littérature

La recherche bibliographique recense 164 références bibliographiques au cours de la période de suivi ; la plupart concerne les vaccins HPV en général, aucune étude pharmaco-épidémiologique ne rapporte de nouvelle donnée en faveur d'un risque augmenté de maladie auto-immune et sont présentées dans la partie *Données de la littérature* du Rapport Gardasil 9.

Parmi les études réalisées à partir des données de pharmacovigilance, on note deux publications par des auteurs du réseau des Centres de Pharmacovigilance en France : une étude sur les vascularites à IgA, à partir de la Base de données française de Pharmacovigilance et la Base de données mondiale de Pharmacovigilance, l'autre sur les Syndromes des AntiPhosphoLipides (SAPL), à partir de la Base de données mondiale de Pharmacovigilance, où les vaccins HPV faisaient partie des médicaments pour lesquels des notifications ont été identifiées (1,2).

On note une publication de 2022 qui critique l'évaluation par l'Agence européenne des cas de POTS et de CRPS : absence de transparence, avec non publication des avis divergents d'experts dans le compte-rendu disponible sur le site de l'EMA, processus d'évaluation non indépendante avec une analyse effectuée par les laboratoires, etc. (3).

6. Discussion

Au cours de cette période de suivi de deux ans et demi, 34 cas graves d'effets indésirables ont été notifiés, parmi lesquels 19 cas (dont 18 graves) de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés. Près de la moitié de ces cas sont des narcolepsies ou hypersomnies, pour la plupart signalées de manière rétrospective. Parmi les autres cas de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt, on note un cas de sclérose en

plaques, un cas d'encéphalite à NMDA, un cas de thyroïdite auto-immune avec une myofasciite à macrophages, ainsi qu'un cas de suspicion de syndrome de fatigue chronique et un cas de suspicion de syndrome de fatigue chronique avec une hypotension orthostatique pouvant évoquer un POTS.

Depuis la commercialisation de Gardasil en août 2006 et jusqu'à deux ans après l'arrêt de commercialisation en France, soit sur une période d'environ 16 ans, le nombre cumulé de cas graves notifiés est de 846.

La méthodologie du suivi a été modifiée à partir de juillet 2018, avec une analyse ciblée des effets indésirables graves, mais aussi la prise en compte dans l'analyse de l'ensemble des cas graves, médicalement confirmés ou non. D'autres facteurs sont à prendre en compte, comme l'ouverture du portail de signalement en mars 2017. Enfin, la sous-notification peut varier au cours du temps et peut influencer sur le taux de notification.

Depuis la commercialisation, le nombre cumulé de cas de maladies auto-immunes (MAI) potentielles et autres maladies ou atteintes d'intérêt identifiées est de 368, avec 115 atteintes neurologiques (dont 47 cas de SEP, 12 cas de syndrome de Guillain-Barré ou de syndrome de Miller-Fischer, 4 cas d'ADEM), 66 connectivites, 32 atteintes hématologiques, 28 atteintes thyroïdiennes, 24 maladies inflammatoires de l'intestin, 19 cas de narcolepsie ou d'hypersomnie et 43 cas de maladies et atteintes diverses, dont 10 myofasciites à macrophages, 6 cas de syndrome de fatigue chronique, 3 cas de fibromyalgies, 4 cas de Syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et 3 cas de POTS ou suspicion de POTS.

Comme mentionné dans les rapports précédents, afin de ne pas rejeter à tort des cas de MAI, nous avons adopté une définition « large » et certains des cas inclus pourraient donc ne pas être une MAI authentifiée. Les données présentées sur les MAI ne préjugent pas d'un lien causal. Les cas recueillis, par les centres de pharmacovigilance et le laboratoire, sont de qualité hétérogène : certains sont bien très documentés avec tous les éléments nécessaires pour confirmer un diagnostic, d'autres n'ont pas un diagnostic clairement posé, malgré parfois des explorations assez complètes, d'autres sont très succincts (mais parfois comportent des éléments probants avec un diagnostic), certains enfin sont inexploitable (pas de dates de vaccination, pas de date des premiers signes, pas de mention d'antécédents, etc.).

De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques portant sur les vaccins HPV et risque de maladies auto-immunes ont été publiées. On peut citer notamment l'étude française réalisée à partir de la base de données SNIIRAM de la Caisse d'Assurance Maladie (CNAMTS) qui a comparé les fréquences de survenue de 14 maladies pouvant être dues à un processus auto-immun entre les jeunes filles vaccinées et celles qui ne l'avaient pas été : affections neurologiques (affections démyélinisantes du système nerveux central et syndrome de Guillain Barré), rhumatologiques (lupus localisé ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, myosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren), hématologiques (purpura thrombopénique immunologique), endocriniennes (diabète de type 1, thyroïdites, pancréatites) et gastro-intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie coeliaque). Cette étude a conclu à l'absence d'augmentation du risque de maladies auto-immunes parmi les jeunes filles vaccinées contre les infections à HPV, à l'exception du syndrome de Guillain-Barré (7,8). Cette augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré n'a pas été confirmée par d'autres études. Plusieurs publications ont fait la synthèse des données disponibles et concluent à l'absence d'augmentation du risque de sclérose en plaques après vaccination contre le HPV.

Nous avons analysé les cas de narcolepsie lors des rapports précédents en 2015 et 2018. On notait une exposition au vaccin AH1N1 dans 5 cas. Par ailleurs, un signal de disproportionnalité est retrouvé pour narcolepsie et pour hypersomnie, à la fois dans la Base nationale de pharmacovigilance et dans la Base internationale de Pharmacovigilance à partir de VigiLyze. Nous notons que ces éléments sont cependant insuffisants pour conclure à une possible relation, compte tenu des biais pouvant affecter la notification spontanée et du fait que cette maladie n'a été rapportée comme un événement indésirable potentiel que pour des vaccins.

La narcolepsie-cataplexie est une maladie rare, dont la prévalence dans les pays occidentaux est estimée, entre 20 et 60 pour 100 000 personnes, avec une incidence inférieure à 1 pour 100 000 personnes-années. Plus de la moitié des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 18 ans et il existe deux pics de survenue, l'un autour de 15 ans (10-19 ans), l'autre autour de 35 ans. En France, environ 900 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, le plus souvent chez des adolescents ou des adultes jeunes. Le début de la maladie peut être insidieux (sur des années) ou aigu (quelques semaines, parfois quelques jours) (9-11).

L'association avec une exposition à un vaccin, le vaccin A(H1N1)v, a été évoquée pour la première fois durant l'été 2010, après la notification de clusters de cas en Suède et en Finlande. Plusieurs études épidémiologiques, notamment le projet européen VAESCO, et pour la France l'étude NarcoFlu-VAESCO France, ont montré une association significative entre le vaccin A(H1N1) et la survenue de narcolepsie.

La narcolepsie n'était pas incluse dans l'étude ANSM-CNAMTS : le suivi moyen dans la cohorte, relativement court (19,8 mois chez les filles vaccinées), ne permettait pas d'étudier des maladies avec un délai de diagnostic long comme la narcolepsie (7,8).

La narcolepsie faisait partie des signaux analysés et clos dans le rapport PSUR portant sur la période 01/06/2012 au 31/05/2013 (cf. rapport présenté au CTPV du 17/11/2015). L'analyse a été faite à la demande de l'Irlande (Irish HSE) après la notification d'un cas de narcolepsie chez une patiente ayant reçu 2 doses de vaccin. Onze cas de narcolepsie notifiés entre le 01/06/2006 et le 31/12/2012 ont été identifiés parmi 53 883 cas reçus par le laboratoire (fréquence 0,017 %) : deux cas étaient succincts ou non médicalement confirmés. Dans 3 cas, il y avait eu également une vaccination par vaccin A(H1N1). Dans deux cas, le diagnostic n'était pas confirmé mais considéré comme possible. Au total, quatre cas étaient retenus, dont deux suffisamment documentés avec les antécédents, etc.

La discussion portait sur la prévalence de la narcolepsie dans la population générale, estimée entre 2 et 5 pour 10 000, avec une incidence moyenne de 7,4 pour 1 million de personnes-années et sur les nombreuses présentations cliniques, avec un début aigu ou insidieux, rendant le diagnostic difficile. La conclusion était que la revue des données disponibles ne confirmait pas un signal de narcolepsie avec le vaccin HPV quadrivalent.

A ce jour, à notre connaissance, aucune étude épidémiologique ne rapporte une association entre l'exposition à d'autres vaccins que le vaccin A(H1N1) ou à des médicaments et la survenue de narcolepsie (11,12).

7. Conclusions et propositions

Ce bilan du suivi national portant sur la période du 01/07/2020 au 31/12/2022 ne fait pas apparaître de nouveau signal de sécurité, par rapport aux données antérieures de notification spontanée.

Au vu de l'arrêt de commercialisation en France depuis le 31/12/2020 du vaccin quadrivalent Gardasil et son remplacement par Gardasil 9, nous proposons l'arrêt du suivi de pharmacovigilance du vaccin Gardasil et la poursuite de la surveillance du vaccin nonavalent Gardasil 9.

8. Références bibliographiques

1. Rasmussen C, Tisseyre M, Garon-Czmlil J, Atzenhoffer M, Guillevin L, Salem J, Treluyer J, Terrier B, Chouchana L. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmun Rev.* 2021 Jan;20(1):102707. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102707.
2. Gerardin C, Bihan K, Salem JE, Khachatryan H, Gerotziafas G, Fain O, Mekinian A. Drug-induced antiphospholipid syndrome: Analysis of APS from the WHO international database. *Autoimmun Rev.* 2022 May;21(5):103060. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103060.
3. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. EMA's mishandling of an investigation into suspected serious neurological harms of HPV vaccines. *BMJ Evid Based Med.* 2022 Feb;27(1):7-10. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111470.
4. Carnovale C, Damavandi PT, Gentili M, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, Clementi E. On the association between human papillomavirus vaccine and sleep disorders: Evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. *J Neurol Sci.* 2017;373:179-181.
5. Keeling A, Hawkes D. Building an evidence base on shaky ground: Examination of data, statistics and references of a vaccine critical paper. *J Neurol Sci.* 2017;380:273-274.
6. Carnovale C, Damavandi PT, Gentili M, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, Clementi E. On the association between human papillomavirus vaccine and sleep disorders: Evaluation based on vaccine adverse events reporting systems (Response to letter to the editor). *J Neurol Sci.* 2017;380:275-276.
7. ANSM. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique. Rapport final, septembre 2015. Disponible sur www.ansm.sante.fr
8. Miranda S, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: a large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* 2017;35:4761-8.
9. Poli F, Overeem S, Lammers GJ, Plazzi G, Lecendreux M, Bassetti CL, Dauvilliers Y, Keene D, Khatami R, Li Y, Mayer G, Nohynek H, Pahud B, Paiva T, Partinen M, Scammell TE, Shimabukuro T, Sturkenboom M, van Dinther K, Wiznitzer M, Bonhoeffer J, on behalf of the Brighton Collaboration Narcolepsy Working Group. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2013;31:994-1007
10. La narcolepsie cataplexie. Fiche destinée aux malades, Encyclopédie Orphanet Grand Public. Disponible sur www.orpha.net
11. Etude NarcoFlu-VF. Grippe, vaccination antigrippale et narcolepsie. Contribution française à l'étude cas-témoins européenne. Rapport final, 2 août 2012. Disponible sur www.ansm.sante.fr
12. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, Lavault S, Tubert-Bitter P, Saussier C, Pariente A, on behalf of the Narcoflu-VF study group. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013;36:2486-96
13. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):634-641.
14. 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:m493

Annexes

Annexe I. Gardasil® - Cas de narcolepsie et hypersomnie - suivi 01/07/2020-31/12/2022

Annexe II. Gardasil® - Cas graves de maladies auto-immunes potentielles autres maladies d'intérêt - suivi 01/07/2020-31/12/2022

Annexe I. Gardasil®- Cas notifiés de narcolepsie ou d'hypersomnie - suivi 01/07/2020 - 31/12/3022

Année Notif	Début EI	Diag nostic	S PT	Dose	Délai
2021	2011	2013	F Hypersomnie	NP	début 1 an / diagnostic 3 ans
2020	2010	2017	F Hypersomnie	D3	début 2 ans / diagnostic 8 ans
2021	2010	2010	F Narcolepsie Endormissement soudain	D1	Début 7 mois / diagnostic 10 mois
2021	2015	2019	F Hypersomnie	D3	début 3 ans / diagnostic 7 ans
2021	2009	2018	F Hypersomnie	NP	début 1-2 ans / diagnostic 10 ans
2021	2018	2018	F Hypersomnie Céphalée	D2	Début 22 mois / diagnostic 26 mois
2021	2012	2014	F Hypersomnie	NP	début 1 an / diagnostic 3 ans
2020	2017	2020	Hypersomnie Cataplexie	D2	début 1 mois / diagnostic 3 ans

Annexe II. Gardasil - cas de maladies auto-immunes potentielles et autres maladies d'intérêt- suivi 01/07/2020 - 31/12/2022

Année notif.	Année Survenue	Sexe	Effets indésirables / PT	Rang	Délai	Evolution	Critère gravité	Confir. méd.
Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques / autres atteintes neurologiques (n=2)								
2021	2010	F	Sclérose en plaques	D3	Début 9 mois/ diagnostic 2 ans	NR	Incap.	N
2021	2013	F	Encéphalite autoimmune	D3	21 mois	NR	MPEV	O
Connectivites / autres atteintes inflammatoires (n=4)								
2021		F	Polymyosite	D3	20 j	I	MS	N
2021		F	Spondylarthrie ankylosante	NP	NP	I	MS	N
2021		F	CREST syndrome	NP	NP	I	MS	N
2020	2019	F	Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle et uvéite (TINU)	S2	3 mois	R	H	O
Thyroïdites auto-immunes (n=1) et Myofasciite (n=1)								
2022	2014/ 2013/ 2010	F	Myofasciite à macrophages/ thyroïdite/douleur rénale/ fatigue/angor/asthme	NP	NP	NR	H	N
Atteintes hématologiques auto-immunes (n=1)								
2022	2020	F	Thrombopénie immunitaire	D2	21 mois	NR	MS	O
Autres atteintes auto-immunes / Autres maladies d'intérêt (n=2)								
2020	2011	F	Syndrome de fatigue chronique Hypotension orthostatique (POTS ?) Migraine Douleur Tolérance à l'effort diminuée Malaise	D1 /D3	2 mois /1 an	NR	Incap.	O
2021	2019	F	Fatigue, Malaise Poids diminué Appétit diminué, Nausée Palpitations Faiblesse musculaire Dyspnée, Céphalée, Trouble de l'oeil	D1	18 j	NR	MS	MA
Narcolepsie (n=1)/ hypersomnie (n=7) (cf Annexe I)								