

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

SECURITE SOCIALE  
 **l'Assurance  
Maladie**  
Caisse Nationale

# Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique

Rapport final

Septembre 2015

[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

## **Etude réalisée conjointement par:**

Le Pôle Epidémiologie des produits de santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne,  
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

et

Le Département d'études en santé publique, Direction de la stratégie, des études et des statistiques,  
Caisse nationale de l'assurance maladie

## **Comité scientifique**

Il est composé de :

- Mme Annick Alpérovitch, Inserm, Université de Bordeaux (Présidente).
- M Alexis Elbaz, Inserm, Université Paris Sud.
- M Albert Faye, Université Paris Diderot, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.
- Mme Agnès Fournier, Inserm, Université Paris Sud.
- M Pierre Galanaud, Université Paris Sud, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.
- Mme Isabelle Heard, Centre National de référence pour les papillomavirus, Institut Pasteur, Paris
- Mme Brigitte Bader-Meunier, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Inserm
- M Serge Mrejen, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

## **Déclaration de liens d'intérêt**

Aucun membre du comité scientifique n'a déclaré de conflit d'intérêt.

Aucun membre de l'ANSM participant à l'étude n'a déclaré de conflit d'intérêt.

Aucun membre de la CNAMTS participant à l'étude n'a déclaré de conflit d'intérêt.

## Table des matières

Déclaration de liens d'intérêt .....	2
Table des matières .....	3
Résumé.....	5
Liste des tableaux .....	9
Liste des figures .....	10
Liste des annexes.....	11
Liste des abréviations.....	12
<b>1. Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Matériel et méthodes.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1. Schéma d'étude .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2. Source des données .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3. Période d'inclusion .....</b>	<b>17</b>
<b>2.4. Critères d'inclusion, de non-inclusion et de fin de suivi.....</b>	<b>17</b>
<b>2.5. Suivi des individus .....</b>	<b>18</b>
<b>2.6. Critères de jugement.....</b>	<b>19</b>
<b>2.7.1. Exposition aux vaccins anti-HPV .....</b>	<b>20</b>
<b>2.7.2. Critères de jugement.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7.3. Covariables .....</b>	<b>20</b>
<b>2.8. Rôle du comité scientifique spécialisé temporaire.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Analyses statistiques.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Exposition .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2. Analyses descriptives.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3. Analyse principale.....</b>	<b>24</b>
<b>3.4. Analyses complémentaires .....</b>	<b>25</b>
<b>3.5. Logiciel .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6. Multiplicité des critères de jugement .....</b>	<b>26</b>
<b>3.7. Aspects éthiques et réglementaires .....</b>	<b>26</b>
<b>4. Résultats .....</b>	<b>27</b>
<b>4.1. Description de la cohorte .....</b>	<b>27</b>
<b>4.1.1. Sélection de la population d'étude .....</b>	<b>27</b>
<b>4.1.2. Temps de suivi.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1.3. Exposition aux vaccins anti-HPV .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1.4. Description des covariables chez les filles vaccinées et non vaccinées.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2. Incidence des événements d'intérêt.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3. Analyses principales.....</b>	<b>32</b>

4.3.1.	Tout événement d'intérêt .....	32
4.3.2.	Affections démyélinisantes du système nerveux central .....	32
4.3.3.	Syndrome de Guillain-Barré .....	33
4.3.4.	Lupus cutané et lupus systémique .....	39
4.3.5.	Sclérodémie localisée ou sclérodémie systémique.....	39
4.3.6.	Vascularites.....	40
4.3.7.	Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles.....	40
4.3.8.	Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite .....	41
4.3.9.	Syndrome de Gougerot-Sjögren .....	41
4.3.10.	Purpura thrombopénique immunologique .....	42
4.3.11.	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	42
4.3.12.	Maladie cœliaque.....	44
4.3.13.	Diabète du type 1 .....	44
4.3.14.	Thyroïdites .....	44
4.3.15.	Pancréatites .....	45
4.3.16.	Synthèse des résultats des analyses principales.....	45
5.	Discussion .....	46
5.1.	Résumé des principaux résultats .....	46
5.2.	Discussion générale.....	47
5.2.1.	Mise en perspective avec les données de la littérature .....	47
5.2.2.	Forces de l'étude .....	49
5.2.3.	Limites de l'étude .....	49
5.2.3.1.	Liées à la source des données.....	49
5.2.3.2.	Liées à la méthode d'analyse .....	50
5.2.3.3.	Biais .....	51
5.3.	Discussion concernant le risque de maladies intestinales chroniques inflammatoires après vaccination .....	53
5.4.	Discussion concernant le risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination.....	54
5.5.	Autres résultats d'intérêt particulier .....	58
6.	Conclusion.....	59
7.	Références bibliographiques.....	60
8.	Annexes .....	64

## Résumé

### **Introduction**

Deux vaccins contre les infections dues à certains papillomavirus (HPV) à haut risque oncogène sont commercialisés en France : Gardasil®, vaccin quadrivalent (HPV de types 6, 11, 16 et 18) depuis novembre 2006 et Cervarix®, vaccin bivalent (HPV de types 16 et 18) depuis mars 2008. Lors de leur commercialisation, ils étaient indiqués en prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), du cancer du col de l'utérus et, pour Gardasil®, des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à certaines infections à papillomavirus humains. La vaccination anti-HPV est remboursée depuis juillet 2007.

Dans le cadre des missions de surveillance du médicament et des produits de santé, l'ANSM a réalisé conjointement avec la CNAMTS une étude pharmacoépidémiologique sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV à partir de l'analyse des bases de données médico-administratives françaises. Cette étude constitue l'un des éléments du dispositif de surveillance nationale et internationale de ces vaccins, en complément du plan de gestion des risques et du suivi national de pharmacovigilance. Son objectif spécifique était de rechercher l'existence d'une éventuelle association entre la vaccination anti-HPV et la survenue d'une maladie auto-immune (MAI) dans une très grande cohorte de jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie.

### **Méthode**

#### *Schéma d'étude*

Etude observationnelle longitudinale de type exposé (au vaccin anti-HPV) / non exposé parmi les jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 à 2012, identifiées et suivies à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

#### *Informations disponibles*

Données individuelles sur les remboursements de toutes les dépenses de santé (médicaments et soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale), les séjours hospitaliers (motif d'hospitalisation, actes médicaux, comorbidités) et les affections de longue durée (ALD).

#### *Critères d'inclusion*

Pour être incluses dans la cohorte les jeunes filles devaient avoir de 13 à 16 ans entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012, être affiliées au régime général, avoir eu au moins un recours aux soins (visite médicale ou autre prestation) dans les 2 ans précédant l'inclusion, ne pas avoir reçu de vaccin anti-HPV avant leur inclusion et ne pas avoir d'antécédent de MAI.

#### *Suivi dans l'étude*

Les jeunes filles ont été incluses dans la cohorte le 1<sup>er</sup> janvier 2008, ou à leur 13<sup>e</sup> anniversaire si celui-ci survenait plus tard. Elles ont été suivies jusqu'au 31 décembre 2013, ou jusqu'à leur 17<sup>e</sup> anniversaire

(du fait de la fréquence du changement de régime d'assurance maladie après 17 ans), un changement de régime ou le décès si ces événements survenaient avant.

### *Exposition*

Toute jeune fille ayant bénéficié d'un remboursement de vaccin Gardasil® ou Cervarix® (classe ATC J07BM01 et J07BM02) au cours du suivi a été considérée comme exposée depuis la date de délivrance de la première dose et jusqu'à la fin de son suivi.

### *Evénements d'intérêt*

Quatorze maladies pouvant être dues à un processus auto-immun et pouvant être identifiées à partir des données disponibles ont été sélectionnées avec le comité scientifique de l'étude. Ces 14 maladies, identifiées à partir des données d'hospitalisation et/ou d'ALD et/ou de remboursement de médicaments traceurs, incluaient des 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 coéliqua).

### **Analyses**

Le risque relatif de survenue d'une MAI chez les jeunes filles exposées au vaccin anti-HPV comparé aux non exposées a été estimé par un modèle de Cox en prenant l'âge comme échelle de temps et la vaccination anti-HPV comme variable dépendante du temps. Les Hazard ratios (HRs) mesurant l'association entre le vaccin anti-HPV et le risque de MAI ont été estimés pour l'ensemble des 14 MAIs retenues, puis séparément pour chacune d'entre elles. Dans les analyses principales, les HRs ont été ajustés sur l'année d'inclusion, la zone géographique de résidence, la présence de la CMU-c, le niveau de recours aux soins et la présence d'une vaccination autre que anti-HPV avant l'inclusion et en cours de suivi. De nombreuses analyses de sensibilité et par sous-groupes ont été effectuées pour s'assurer de la robustesse des résultats obtenus et rechercher les facteurs ayant un impact sur l'estimation des risques.

### **Résultats**

La cohorte était constituée de 2 256 716 filles répondant aux critères d'inclusion, d'âge moyen de 13,5 ans au début de leur suivi. Près de 33% des filles (n= 842 120) ont été vaccinées au cours du suivi (93% par Gardasil® et 7% par Cervarix®). La durée moyenne de suivi était de 25,3 mois pour les non vaccinées (environ 4,7 millions de personnes années au total) et 19,8 mois pour les vaccinées (environ 1,4 million de personnes années). L'âge moyen à la première dose de vaccin anti-HPV était de 15,0 ans. Pour les jeunes filles ayant reçu 3 doses, le délai médian entre les 2 premières doses était de 2,3 mois (intervalle interquartile, IQR : 1,8-3,4) et celui entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose de 4,1 mois (IQR : 3,4-5,4).

Au cours du suivi, 3 974 cas de MAIs ont été identifiés au total (2 978 chez les non vaccinées et 996 chez les vaccinées). L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une MAI (toutes MAIs confondues) chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux

non vaccinées (Hazard ratio ajusté, HR<sub>a</sub> : 1,07 [intervalle de confiance à 95%, IC95% : 0,99-1,16]). Pour 12 des 14 événements d'intérêt étudiés, les analyses effectuées par pathologie n'ont pas non plus montré d'augmentation de risque chez les jeunes filles vaccinées (cf. tableau). Une association statistiquement significative avec le vaccin anti-HPV a été mise en évidence pour deux événements d'intérêt : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (HR<sub>a</sub> : 1,19 [IC95% : 1,02-1,39]) et syndrome de Guillain-Barré (SGB) (HR<sub>a</sub> : 4,00 [IC95% : 1,84-8,69]).

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
Affections démyélinisantes du SNC	219	5,8	82	5,9	<b>0,98</b>	0,75	1,29	0,89	<b>1,05</b>	0,79	1,40	0,72
Syndrome de Guillain Barré	21	0,4	19	1,4	<b>3,62</b>	1,73	7,59	<0.001	<b>4,00</b>	1,84	8,69	<0.001
Lupus cutané ou systémique	139	3,4	45	3,2	<b>0,97</b>	0,67	1,39	0,87	<b>1,02</b>	0,70	1,48	0,93
Sclérodémie localisée ou systémique	44	1,1	11	0,8	<b>0,70</b>	0,35	1,39	0,31	<b>0,69</b>	0,34	1,42	0,32
Vascularites	220	4,8	69	5,0	<b>1,07</b>	0,80	1,44	0,64	<b>1,05</b>	0,77	1,43	0,75
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrites juvéniles	308	6,7	99	7,1	<b>1,07</b>	0,84	1,37	0,58	<b>0,98</b>	0,75	1,26	0,86
Myosite ou Polymyosite ou Dermatomyosite	36	1,1	15	1,1	<b>1,04</b>	0,55	1,96	0,91	<b>0,82</b>	0,42	1,59	0,56
Syndrome de Gougerot-Sjögren	13	0,3	5	0,4	<b>1,08</b>	0,35	3,27	0,90	<b>1,00</b>	0,31	3,20	0,99
Purpura thrombopénique immunologique	168	3,7	37	2,7	<b>0,68</b>	0,46	0,99	0,044	<b>0,72</b>	0,49	1,07	0,11
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	647	16,9	293	21,0	<b>1,27</b>	1,09	1,47	0,002	<b>1,19</b>	1,02	1,39	0,032
Maladie coeliaque	148	3,2	40	2,9	<b>0,97</b>	0,66	1,42	0,88	<b>0,87</b>	0,58	1,29	0,48
Diabète de type 1	652	11,5	149	10,7	<b>0,95</b>	0,79	1,16	0,64	<b>1,08</b>	0,88	1,32	0,45
Thyroïdites	272	5,8	87	6,2	<b>1,08</b>	0,83	1,40	0,58	<b>1,05</b>	0,79	1,38	0,75
Pancréatites	190	4,8	68	4,9	<b>0,96</b>	0,71	1,29	0,80	<b>0,85</b>	0,63	1,16	0,31
Tout événement d'intérêt <sup>5</sup>	2 978	66,8	996	71,6	<b>1,08</b>	1,00	1,17	0,05	<b>1,07</b>	0,99	1,16	0,10

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles vaccinées ; 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion; <sup>5</sup>Une fille peut présenter plusieurs EIs au cours du suivi, mais seul celui survenant en premier est analysé dans le critère 'Tout EI'.

Pour les MICI, l'analyse de sensibilité réalisée par fenêtres à risque montre que l'association était la plus forte pour la période de 0 à 3 mois suivant la première dose de vaccin anti-HPV, et tendait à diminuer au cours du temps. En outre, lorsque la période de 3 mois suivant la délivrance de la première dose de vaccin était censurée, l'association devenait non significative (HR<sub>a</sub> : 1,14 [0,97-1,35]).

L'association avec le SGB était très marquée au cours des 3 premiers mois suivant la dernière dose de vaccin, puis tendait à diminuer au cours du temps tout en restant statistiquement significative. Cette association persistait dans les nombreuses analyses de sensibilité effectuées, y compris après prise en compte de la saisonnalité de la pathologie.

### Conclusion

Dans cette très grande cohorte de jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie, âgées de 13 à 16 ans, suivies de 2008 à 2013, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation globale du risque de survenue d'une MAI chez celles ayant été remboursées d'au moins une dose de vaccin anti-HPV comparativement aux non vaccinées. Ce résultat global est en accord avec les données actuelles de la littérature concernant l'association entre la vaccination anti-HPV et le risque de MAIs. Pour 2 des 14 événements étudiés, les MICI et le SGB, une association significative avec la vaccination anti-HPV a été mise en évidence. Cette association était particulièrement marquée pour le SGB. La



présente étude est la première étude pharmaco-épidémiologique suggérant une association entre la vaccination anti-HPV et ces deux MAIs ; ces résultats restent donc à confirmer.

En ce qui concerne les MICI, il est probable que la faible association observée soit expliquée par un biais de causalité inverse, par le hasard ou par des facteurs confondants résiduels non pris en compte dans les analyses. De plus, la littérature ne suggère pas que la vaccination (de manière générale) soit un facteur de risque de ces pathologies. Ce résultat nécessite d'être investigué par d'autres études.

Le résultat concernant l'augmentation du risque de SGB après vaccination anti-HPV paraît robuste au regard des résultats des analyses de sensibilité et en sous-groupes. Si des études ont rapporté une association entre la survenue de ce syndrome et différentes vaccinations, nombre d'autres ne montrent aucune augmentation du risque de SGB chez les personnes vaccinées. Bien que l'augmentation de risque rapportée dans notre étude soit marquée en termes relatifs, nos résultats suggèrent que le nombre absolu de cas qui pourraient être imputables au vaccin anti-HPV est très faible du fait de la rareté du SGB. Ainsi, en faisant l'hypothèse (non établie) que l'association mise en évidence est bien de nature causale, le nombre de cas de SGB attribuables à la vaccination serait de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Suivi au cours de l'étude .....	27
Tableau 2 : Description des modalités de vaccination anti-HPV.....	28
Tableau 3: Caractéristiques de la cohorte en fonction de l'exposition aux vaccins anti-HPV au cours du suivi.....	30
Tableau 4 : Description des cas incidents par événement d'intérêt.....	31
Tableau 5 : Risque de survenue d'une MAI (tous événements d'intérêt confondus) après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	32
Tableau 6 : Risque de survenue d'une affection démyélinisante du système nerveux central après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV.....	33
Tableau 7: Risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	33
Tableau 8 : Délais entre les doses de vaccination anti-HPV et entre la vaccination et l'événement, chez les cas de syndrome de Guillain-Barré.....	35
Tableau 9 : Risque de survenue d'un SGB après la dernière dose de vaccin anti-HPV, selon la fenêtre d'exposition suivant la vaccination .....	35
Tableau 10 : Risque de survenue d'un SGB dans la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la vaccination anti-HPV, selon le numéro de dose administré.....	36
Tableau 11 : Fréquence des traitements médicamenteux remboursés avant le diagnostic de SGB, en fonction du délai .....	38
Tableau 12 : Durées des séjours hospitaliers identifiant les syndromes de Guillain-Barré .....	38
Tableau 13 : Risque de survenue d'un lupus (cutané ou systémique) après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	39
Tableau 14 : Risque de survenue d'une sclérodémie (localisée ou systémique) après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	39
Tableau 15 : Risque de survenue d'une vascularite après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	40
Tableau 16 : Risque de survenue d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une arthrite juvénile après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV.....	40
Tableau 17 : Risque de survenue d'une myosite, polymyosite ou dermatomyosite après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	41
Tableau 18 : Risque de survenue d'un syndrome de Gougerot-Sjögren après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	41
Tableau 19 : Risque de survenue d'un purpura thrombopénique immunologique après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	42
Tableau 20 : Risque de survenue d'une maladie inflammatoire chronique intestinale après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV.....	42
Tableau 21: Risque de survenue d'une maladie inflammatoire chronique intestinale après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV, selon la fenêtre d'exposition suivant la vaccination.....	43
Tableau 22 : Risque de survenue d'une maladie inflammatoire chronique intestinale à partir de 3 mois après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	43
Tableau 23 : Risque de survenue d'une maladie cœliaque après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	44
Tableau 24 : Risque de survenue d'un diabète de type I après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	44
Tableau 25 : Risque de survenue d'une thyroïdite après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	45
Tableau 26 : Risque de survenue d'une pancréatite après exposition à la 1 <sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV .....	45

## Liste des figures

Figure 1 : Sélection de la population d'étude .....	27
Figure 2 : Saisonnalité de la vaccination anti-HPV en fonction de la dose .....	29
Figure 3 : Délai en mois entre les doses de vaccins anti-HPV et la survenue des cas de syndrome de Guillain-Barré.....	34
Figure 4 : Survenue des cas de syndrome de Guillain-Barré chez les filles exposées ou non au vaccin anti-HPV en fonction du mois calendaire .....	37
Figure 5 : Association entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et la survenue des événements d'intérêt .....	46

## Liste des annexes

[Annexe 1 : Algorithme de définition d'un antécédent de maladie "auto-immune"](#)

[Annexe 2 : Liste des codes CIP utilisés pour la définition d'exposition aux vaccins \(HPV et autres\)](#)

[Annexe 3 : Algorithmes de définition des événements d'intérêt](#)

[Annexe 4 : Analyses de sensibilité et en sous-groupes par événement d'intérêt](#)

[Annexe 5 : Analyses principales par sous-événements d'intérêt](#)

## Liste des abréviations

EMAD	Encéphalomyélite aiguë disséminée
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (Classification)
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CIM-10	Classification internationale des maladies – version 10
CIP	Code inter-pharmaceutique
CMU-c	Couverture maladie universelle complémentaire
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DAS	Diagnostic(s) associé(s) significatif(s)
DCIR	Données de Consommation Interrégimes
DP	Diagnostic principal du séjour
DR	Diagnostic relié au diagnostic principal du séjour
DT1	Diabète de type 1
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	Human Papillomavirus
HR	Hazard ratio
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IQR	Intervalle interquartile : 25 <sup>ème</sup> et 75 <sup>ème</sup> percentile
IST	Infections sexuellement transmissibles
LS	Lupus systémique
LC	Lupus cutané
MAI(s)	Maladie(s) auto-immune(s)
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MSA	Caisse nationale des salariés et exploitants agricoles
NIR	Numéro d'inscription au référentiel
PGR	Plan de gestion des risques
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RG	Régime Général de l'assurance maladie
RR	Risque relatif
RSA	Résumé de sortie anonymisé
RSI	Régime des salariés indépendants
SEP	Sclérose en plaques
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SGS	Syndrome de Gougerot-Sjögren
SLM	Sections locales mutualistes
SNC	Système nerveux central
SNIIRAM	Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie

## 1. Introduction

L'infection à papillomavirus est l'une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) qui concerne la population générale et la première des IST virales. Parmi la centaine de papillomavirus (HPV) connue, 40 sont à tropisme génital préférentiel et une quinzaine d'HPV sont associés à des cancers (HPV dits « à haut risque oncogène »). Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV oncogènes.

Deux vaccins contre les infections à certains HPV sont commercialisés en France : Gardasil®, vaccin quadrivalent (HPV de types 6, 11, 16 et 18) depuis novembre 2006 et Cervarix®, vaccin bivalent (HPV de types 16 et 18) depuis mars 2008. Ils sont indiqués en prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), du cancer du col de l'utérus et, pour Gardasil®, des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à certaines infections à papillomavirus humains.

	<b>Gardasil®</b>	<b>Cervarix®</b>
<b>Date de l'AMM</b>	29 Sept 2006	20 Sept 2007
<b>Date de commercialisation</b>	23 Nov 2006	17 Mar 2008
<b>Date de remboursement</b>	11 Juil 2007	08 Juil 2008

En France, la vaccination était initialement recommandée pour les jeunes filles de 14 ans avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ; mais également en rattrapage aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle. La vaccination standard comportait un schéma de trois doses (0, 2 et 6 mois pour le vaccin quadrivalent et 0, 1 et 6 mois pour le vaccin bivalent. Ces recommandations ont été revues le 28 septembre 2012. La vaccination est depuis recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans ainsi qu'en rattrapage chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus, au plus tard dans l'année suivant les premiers rapports sexuels. En mars 2014 un schéma à deux doses a été retenu pour les jeunes filles de 11-13 ans pour Gardasil® et de 11-14 ans pour Cervarix®.

	<b>2007</b>	<b>Septembre 2012</b>	<b>Mars 2014</b>
<b>Âges</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 ans</li> <li>• Rattrapage : 15-23 ans, au plus tard dans l'année suivant les 1<sup>ers</sup> rapports sexuels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11-14 ans</li> <li>• Rattrapage : 15-19 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11-14 ans</li> <li>• Rattrapage : 15-19 ans</li> </ul>
<b>Schéma vaccinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 doses :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0, 2, 6 mois (Gardasil®)</li> <li>○ 0, 1, 6 mois (Cervarix®)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 doses :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0, 2, 6 mois (Gardasil®)</li> <li>○ 0, 1, 6 mois (Cervarix®)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 doses (0 et 6 mois) pour les :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 11-13 ans (Gardasil®)</li> <li>○ 11-14 ans (Cervarix®)</li> </ul> </li> <li>• 3 doses : tous les autres âges</li> </ul>

Face à une baisse importante de la couverture vaccinale anti-HPV en France depuis 2010, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis un nouvel avis en 2014,<sup>1</sup> visant à améliorer cette couverture. Le HCSP recommande l'adjonction d'une offre vaccinale en milieu scolaire et l'abaissement de 11 ans à 9 ans de l'âge de la vaccination, si cette mesure était susceptible de favoriser la mise en place d'un tel programme.

Les maladies auto-immunes (MAIs) résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme, ou « auto-antigènes ». Elles sont très hétérogènes et peuvent être divisées en deux grands groupes : les maladies spécifiques d'organes, confinées à un organe (e.g. le diabète de type 1, la thyroïdite de Hashimoto) ou les maladies non spécifiques d'organe ou maladies de système (e.g. le lupus systémique). Néanmoins, il existe souvent des chevauchements entre ces deux groupes.

Ce sont des maladies multifactorielles mais d'étiologie inconnue dans la majorité des cas. Le développement de l'auto-immunité peut dépendre de gènes de susceptibilité comme le suggère l'existence de MAIs familiales. Chez des sujets génétiquement prédisposés, les réactions auto-immunes pourraient être déclenchées par différents facteurs environnementaux dont les infections ou des agents physicochimiques (rayons UV, médicaments, tabac, silice...).

Leur évolution est le plus souvent chronique sur plusieurs années et les associations de maladies sont fréquentes. Les traitements actuels ont pour objectifs de réduire la réponse immune et l'inflammation et de pallier les conséquences fonctionnelles des atteintes cellulaires ou tissulaires.

L'épidémiologie des MAIs varie fortement en fonction de la pathologie concernée, du sexe, et dans certains cas de l'ethnie ou de la région géographique.<sup>2</sup> Les taux de prévalence varient de moins de 5 pour 100 000 (e.g. hépatite chronique auto-immune, uvéite) jusqu'à plus de 500 pour 100 000 (e.g. polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite). Les MAIs sont plus fréquentes chez la femme, en particulier la thyroïdite, la sclérose en plaques et le lupus. Bien que la plupart de ces maladies puisse survenir à tout âge, la distribution par âge des cas incidents varie en fonction de la maladie. Certaines MAIs sont plus fréquentes dans l'enfance et l'adolescence (e.g. diabète de type 1), d'autres chez le jeune adulte (e.g. sclérose en plaques), ou encore chez les personnes âgées (e.g. vascularite). Des variations géographiques dans l'incidence de certaines MAIs ont été documentées, avec un gradient Nord-Sud pour les troubles immunitaires en Amérique du Nord, en Europe et aussi en Chine (e.g. sclérose en plaques ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) ou encore un gradient Ouest-Est en Europe (e.g. diabète de type 1).<sup>3</sup>

L'introduction de nouveaux vaccins sur le marché soulève souvent des questions autour de leur efficacité, mais aussi des craintes concernant leur sécurité d'emploi. La survenue de MAIs post-vaccination fait toujours débat, notamment depuis le signal d'un risque accru de survenue de Syndrome de Guillain-Barré (SGB) détecté en 1976 lors de la campagne de vaccination contre le virus A/New Jersey/H1N1aux États-Unis.<sup>4</sup> Le risque potentiel de sclérose en plaques associé aux vaccins anti-Hépatite B a fait l'objet d'un grand nombre d'études épidémiologiques et reste encore un sujet de débat en France. Enfin, plus récemment, des études ont montré une association entre la vaccination anti-H1N1 et le risque de SGB et de narcolepsie.<sup>5,6</sup> Plusieurs mécanismes d'induction ou de stimulation de l'auto-immunité ont été suggérés pour élucider ces relations, tels que le mimétisme moléculaire ou l'activation non spécifique de l'immunité innée.

Les polémiques autour de ces risques ont un fort impact négatif, particulièrement en France, sur la confiance de la population vis-à-vis de la vaccination. La couverture vaccinale anti-HPV complète (3 doses) a considérablement diminué ces dernières années en France et reste faible : elle était de 29,9%

chez les jeunes filles âgées de 15 à 17 ans entre juillet 2007 et fin 2011.<sup>7</sup> D'après des données de fin 2014, seules 17% des filles âgées de 16 ans (nées en 1998) auraient été vaccinées selon un schéma complet de 3 doses.<sup>8</sup>

Depuis leur mise sur le marché, le Gardasil® et le Cervarix® font l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) à l'échelle européenne et d'un suivi renforcé de pharmacovigilance au niveau national par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux. Le principal risque concerné par ces mesures est le risque potentiel de MAIs.

Aujourd'hui, l'ensemble des données disponibles ne met pas en évidence une fréquence plus élevée de MAIs chez les filles vaccinées avec le Gardasil® que chez celles qui ne l'ont pas été. Ces données proviennent notamment de quatre études épidémiologiques récentes : trois grandes cohortes conduites sur des bases de données médico-administratives aux Etats-Unis<sup>9</sup> et en Europe du Nord,<sup>10,11</sup> ainsi que d'une étude de type cas-témoin française.<sup>12</sup> Pour consolider ces données, une étude de pharmacoépidémiologie visant à évaluer et compléter les données sur le risque de survenue de certaines MAIs chez les femmes vaccinées a été conduite conjointement par l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

L'objectif de cette étude était d'estimer les risques absolus et relatifs de maladies "auto-immunes" chez les jeunes filles exposées à un vaccin anti-HPV comparativement à celles non exposées.



## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Schéma d'étude

Etude observationnelle longitudinale à partir de bases de données médico-administratives nationales, de type « exposé/non exposé » comparant la fréquence de survenue de MAIs présélectionnées entre les jeunes filles âgées de 13 à 16 ans exposées aux vaccins anti-HPV et celles non exposées, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

### 2.2. Source des données

Cette étude a été réalisée en utilisant les données médico-administratives du Système National d'Informations Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) en particulier celles des données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Le SNIIRAM contient les données individualisées et anonymes de l'ensemble des demandes de remboursements des dépenses de santé de plus de 99% des résidents du territoire français, soit près de 65 millions de personnes. Le régime général (RG) de l'assurance maladie, incluant les sections locales mutualistes (SLM, e.g. mutuelles des étudiants et fonctionnaires), couvre environ 86% de la population résidant en France (source : données SNIIRAM-CNAMTS 2013).

La mise en œuvre du SNIIRAM a reçu l'accord de la Commission Nationale Informatique et Liberté.

#### ***Données de Consommation Interrégimes***

Le DCIR contient les données individuelles de remboursements de tous les soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale.<sup>13,14</sup>

Ces informations enregistrées sont à la fois administratives et médicales.

Les données administratives sont principalement :

- Les données sociodémographiques : âge, sexe, couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c), département et commune de résidence, indice de défavorisation sociale de la commune de résidence ainsi que date de décès.
- Les informations sur l'organisme d'affiliation du bénéficiaire,
- Les consultations auprès de médecins généralistes ou spécialistes du secteur libéral ainsi que tous les soins ambulatoires exécutés par un professionnel de santé (infirmiers, kinésithérapeute...);
- Les actes médicaux (utilisation du code classification commune des actes médicaux (CCAM) effectués en mode libéral ;
- La réalisation d'un acte biologique (utilisation du code nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)) hors secteur hospitalier ;

- la délivrance de médicaments (à partir du code inter-pharmaceutique (CIP) et de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)).

Bien que la base ne renseigne pas directement sur le motif et le diagnostic de chaque remboursement de soin, les informations médicales du DCIR incluent les pathologies chroniques donnant lieu à une exonération à 100% du ticket modérateur par l'assuré, appartenant à la liste des 30 affections de longue durée (ALD) et les ALD hors liste, dont le motif d'exonération est codé en utilisant la classification internationale de maladies version 10 (CIM-10, 3 ou 4 caractères) ;

### ***Données hospitalières du PMSI***

Depuis 2006, les données d'hospitalisation du PMSI champ médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) collectées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) sont chaînées et intégrées en routine à celles du SNIIRAM.<sup>15</sup> Depuis 2007, le taux d'appariement entre les données de ville et les données d'hospitalisations était de plus de 97% pour le régime général. Le PMSI-MCO renseigne sur les séjours hospitaliers (établissements privés ou publics) des bénéficiaires (résumé de sortie anonyme, RSA) et apporte donc des informations médicales supplémentaires, dont notamment :

- Le motif d'hospitalisation. Il est renseigné par le diagnostic principal (DP) ou le diagnostic relié (DR) du séjour, qui sont codés à partir de la CIM-10 ;
- Les actes médicaux (codés en CCAM) réalisés au cours du séjour ;
- Les comorbidités ayant conduit à des soins au cours du séjour (diagnostics associés significatifs, DAS) ou autres DP issus des résumés d'unités médicales (si plus de une au cours du séjour) ;
- Les médicaments et dispositifs implantables coûteux;
- D'autres renseignements médicaux comme par exemple : prélèvement d'organes, transfusions, greffe, séjours en unité de soins intensifs ou en réanimation...

### **2.3. Période d'inclusion**

La période d'inclusion a couvert la période du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2012.

La date d'inclusion était :

- le 1<sup>er</sup> janvier 2008 pour les filles âgées de 13 à 16 ans à cette date ;
- le premier jour du mois du 13<sup>ème</sup> anniversaire si ce dernier était survenu au cours de la période d'inclusion, *i.e.* entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2012.

### **2.4. Critères d'inclusion, de non-inclusion et de fin de suivi**

#### Critères d'inclusion

Ont été incluses l'ensemble des filles :

- âgées de 13 à 16 ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2012 ;
- ayant au moins un remboursement en tant qu'affiliées au régime général (hors SLM) pendant les deux années glissantes précédant l'inclusion ;
- n'ayant aucun remboursement sur des régimes autres que le régime général pendant les deux années glissantes précédant l'inclusion.

Critères de non inclusion liés à la méthodologie de l'étude :

N'ont pas été incluses les filles :

- ayant eu au moins un remboursement pour un vaccin anti-HPV avant la date d'inclusion ;
- avec antécédents de MAI.

Les antécédents de l'une des 14 MAIs sélectionnées ont été identifiés par la présence au cours des 2 années précédant la date d'inclusion :

- d'un diagnostic principal, ou relié, ou diagnostic associé significatif pour la pathologie à partir du PMSI-MCO, (cf. définition événement d'intérêt et codes de la CIM-10 en annexe 1),
- d'une ALD active ou terminée pour les codes CIM-10 correspondants,
- d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur (cf. annexe 1).

Critères de non inclusion (liés aux contraintes techniques du SNIIRAM) :

N'ont pas été incluses les filles :

- issues de grossesses multiples ayant donné lieu à naissance d'au moins deux filles jumelles ou triplées, en raison de l'impossibilité de différencier le rang gémellaire dans les données d'hospitalisation (PMSI-MCO) ;
- dépendant de l'organisme de la sécurité sociale de Mayotte, leurs données ayant commencé à être intégrées au SNIIRAM seulement à partir de 2008 ;
- ayant des numéros d'inscription au référentiel (NIRs) provisoires (migrants) ou des NIRs fictifs (e.g. ceux générés lors de la délivrance d'une contraception d'urgence, ou d'une contraception chez les mineures âgées d'au moins 15 ans souhaitant garder la confidentialité) ;
- décédées entre la date du dernier remboursement en tant qu'affiliées au régime général (hors SLM) et la date d'origine théorique.

## **2.5. Suivi des individus**

Du fait de la diversité des maladies étudiées, et des incertitudes quant aux mécanismes potentiels et quant aux délais de leur déclenchement et/ou de leur diagnostic, l'analyse principale a pris en compte tous les événements survenus au cours du suivi, quelle que soit la MAI considérée. Néanmoins,

plusieurs fenêtres à risque ont été testées pour tous les événements d'intérêt dans des analyses de sensibilité : 0-24 mois, 0-12 mois, 0-6 mois et 0-3 mois après la délivrance de la première dose de vaccin (cf. chapitre 4.2).

Les filles incluses ont été suivies jusqu'au 31/12/2013 (date de fin d'étude) ou jusqu'à la première des conditions suivantes, si survenant avant la fin d'étude :

- survenue de l'événement d'intérêt ;
- changement de régime d'affiliation au cours du suivi. Dans ce cas, l'individu est censuré à la date de première consommation au nouveau régime ;
- perte de vue, définie comme une période de plus de 24 mois sans remboursement au régime général. Dans ce cas, l'individu est censuré 24 mois après le dernier remboursement (*NB* : ce dernier remboursement peut avoir lieu avant la date d'inclusion) ;
- décès ;
- atteinte de l'âge de 17 ans. En effet, les jeunes filles quittent souvent le régime général à cet âge pour aller vers les SLM étudiantes, et leur traçabilité n'est plus assurée.

En résumé, l'étude a été conduite durant la période 2006 - 2013, afin de permettre :

- Une période d'inclusion de la population d'une durée de 5 ans (du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2012) ;
- La recherche des conditions définissant les antécédents sur les 2 années précédant l'inclusion (dès le 1er janvier 2006 pour les premières filles incluses début 2008) ;
- Un suivi d'au moins un an après l'inclusion (jusqu'au 31 décembre 2013 pour les dernières filles incluses fin 2012).

## **2.6. Critères de jugement**

Comme le montre la revue de la littérature, les études sur les possibles risques de la vaccination anti-HPV se sont intéressées à une grande variété d'événements d'origine "auto-immune".

Après prise en compte des critères de pertinence clinique (plausibilité et gravité) et des critères de faisabilité (fréquence chez les enfants/adolescentes, capacité à détecter les cas à partir de données médico-administratives) les quatorze événements d'intérêt suivants ont été sélectionnés par le comité scientifique :

### *Pathologies neurologiques :*

- Affections démyélinisantes du système nerveux central,
- Syndrome de Guillain-Barré,

### *Pathologies rhumatologiques :*

- Lupus cutané et lupus systémique,
- Sclérodémie localisée et sclérodémie systémique,
- Vascularites,
- Polyarthrite rhumatoïde/Arthrites juvéniles,

- Myosite/Polymyosite/Dermatomyosite,
- Syndrome de Gougerot-Sjögren,

*Pathologies hématologiques :*

- Purpura Thrombopénique Immunologique,

*Pathologies gastro-intestinales :*

- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- Maladie cœliaque,

*Pathologies endocriniennes :*

- Diabète du type 1,
- Thyroïdite,
- Pancréatite.

## **2.7. Description et mesure des variables utilisées**

### **2.7.1.Exposition aux vaccins anti-HPV**

L'exposition a été définie par le remboursement d'au moins une dose d'un des deux vaccins anti-HPV. Chaque dose délivrée a été prise en compte. Aucune information n'étant disponible sur la date d'injection effective après délivrance d'une dose de vaccin, pour chaque dose la date d'exposition a été définie par la date de délivrance du vaccin.

### **2.7.2.Critères de jugement**

La survenue de chacun des événements d'intérêt a été identifiée sur la base des codes CIM-10 des diagnostics retrouvés dans les différentes bases de données du SNIIRAM (PMSI-MCO, ALD et ALD hors liste<sup>a</sup>).

La méthodologie générale a reposé sur l'identification après la date d'inclusion :

- soit d'un code (diagnostic principal ou relié, DP ou DR) correspondant à l'événement d'intérêt concerné dans les données d'hospitalisation PMSI-MCO,
- soit d'une nouvelle ALD (liste des 30 pathologies) + ALD hors liste pour l'événement d'intérêt,
- soit de l'initiation d'un traitement spécifique de l'événement d'intérêt concerné,

Les algorithmes utilisés pour chaque pathologie sont détaillés en Annexe 1.

### **2.7.3. Covariables**

L'âge, qui est un fort déterminant du risque de MAIs (ainsi que de certaines covariables prises en compte) a été pris comme échelle de temps dans le modèle de Cox utilisé.

---

<sup>a</sup> Une ALD hors liste est une forme grave d'une maladie ou une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave ne figurant pas sur la liste des ALD 30, comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse prise en charge à 100%.

Les potentiels facteurs de confusion et autres variables pris en compte dans les analyses incluent des variables fixes et dépendantes du temps :

\* Variables fixes au cours du temps :

- l'année de début de suivi
- la région de résidence,
- la couverture par la CMU-C,
- l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence,
- l'existence d'antécédents de vaccination (autres que vaccins anti-HPV) dans les deux années glissantes précédant le début du suivi,
- l'existence d'antécédents d'au moins une consultation « non spécialisée », *i.e.* auprès d'un médecin généraliste, d'un dentiste, d'un gynécologue ou d'un pédiatre dans l'année précédant l'inclusion,
- l'existence d'antécédents d'au moins une consultation auprès d'un médecin spécialiste (autre que médecin généraliste, dentiste, gynécologue ou pédiatre) dans l'année précédant l'inclusion,
- l'existence d'antécédents d'au moins un séjour à l'hôpital durant l'année précédant l'inclusion,
- des indicateurs de recours aux soins et au système de santé :
  - ✓ le nombre moyen de consultations médicales « non spécialisées » au cours du suivi, calculé en rapportant le nombre total de consultations médicales « non spécialisées » à la durée de suivi jusqu'à 3 mois avant la fin du suivi (censure ou événement d'intérêt) ;
  - ✓ le nombre moyen d'hospitalisations au cours du suivi, calculé en rapportant le nombre total d'hospitalisations à la durée de suivi jusqu'à 3 mois avant la fin du suivi (censure ou événement d'intérêt).

\* Variables dépendantes du temps :

- l'administration d'un vaccin autre qu'anti-HPV pendant le suivi (la liste exhaustive des vaccins pris en compte figure en annexe 2).

Toute jeune fille ayant eu au moins une délivrance d'un autre vaccin (quel qu'il soit) au cours de l'étude a été considérée comme exposée à un autre vaccin. La date de délivrance de cette dose définit la date de début de l'exposition à un autre vaccin. Tout comme pour la vaccination anti-HPV, la jeune fille a été considérée comme exposée à un autre vaccin jusqu'à la fin de suivi (variable dépendante du temps à changement unique).

## **2.8. Rôle du comité scientifique spécialisé temporaire**

Un comité scientifique a été constitué lors de l'initiation de l'étude, dénommé par l'ANSM 'comité scientifique spécialisé temporaire' (CSST). Il se compose d'experts externes possédant les compétences nécessaires aux besoins de cette étude en termes de pharmacoépidémiologie, méthodologie statistique et épidémiologique, pédiatrie, rhumatologie, neurologie, médecine interne et virologie du virus HPV. Le comité scientifique garantit la validité du protocole, des choix

méthodologiques retenus et s'assure également du bon déroulement de l'étude et du maintien du calendrier. Il valide la qualité et la validité des résultats ainsi que le rapport final de l'étude.

Le comité scientifique s'est réuni 5 fois de juillet 2014 à juin 2015 : le 4 juillet 2014, le 25 septembre 2014, le 22 janvier 2015, le 24 mars 2015 et le 30 juin 2015. Au cours des deux premières réunions du CSST, la discussion s'est concentrée sur le choix des pathologies auto-immunes devant être prises en considération dans cette étude et la définition des grandes lignes du protocole de l'étude. Le protocole de l'étude a été rédigé conjointement par la CNAMTS et l'ANSM.

Chaque événement d'intérêt a été discuté selon la pertinence clinique (plausibilité et gravité) et selon les critères de faisabilité (taux d'incidence des événements d'intérêt pour cette tranche d'âge et capacité à détecter les cas à partir des données médico-administratives). Certains choix ont pu être revus par le CSST au vu de données préliminaires issues des bases (incidence trop faible, par exemple).

Après la présentation des résultats exploratoires de la CNAMTS et ANSM, concernant les fréquences des pathologies issues des données du SNIIRAM et la comparaison à celles de la littérature, il a été proposé par les experts que l'étude se focalise sur les cas graves, l'identification des cas se basant donc principalement sur les codes CIM-10 retrouvés dans les affections longue durée (ALD) et dans le PMSI-MCO (données d'hospitalisation), sauf pour le diabète du type 1 et pour les scléroses en plaques, pour lesquels les médicaments traceurs ont été utilisés. Du fait de ce choix validé par le CSST, les cas de MAIs plus bénins (c'est-à-dire ni hospitalisés, ni en ALD) et non identifiables par un médicament traceur ne sont pas inclus dans cette étude.

La liste définitive des événements et sous-événements étudiés et les algorithmes d'identification ont été validés au cours de la 3<sup>ème</sup> réunion du CSST. Les choix des modèles statistiques ont largement été discutés. Les covariables à prendre en compte dans les analyses ont été validées.

Au cours du 4<sup>ème</sup> comité scientifique, le protocole de l'étude a été amendé. Les modifications apportées au protocole ont été présentées et validées par les membres du CSST :

- Ajout de deux critères d'exclusion : filles résidentes à Mayotte et filles portant des NIRs fictifs ou provisoires ;
- Ajout du « Syndrome de Gougerot-Sjögren » comme événement d'intérêt ;
- Redéfinition de l'algorithme d'identification des cas des « Autres affections démyélinisantes du système nerveux central ». A partir de l'étude publiée dans le JAMA début 2015,<sup>11</sup> les diagnostics de sclérose en plaque et autres affections démyélinisantes (névrites optiques, neuromyérites...) ont été regroupés ; en effet, plusieurs individus de la cohorte avaient un diagnostic de SEP et un diagnostic d'une autre affection démyélinisante du SNC au cours du suivi. La névrite optique constituant souvent l'un des premiers symptômes d'une SEP diagnostiquée ultérieurement, il a été décidé de traiter les affections démyélinisantes du SNC dans leur globalité.
- Ajout du sous-événement encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD).

Le protocole prévoyait initialement l'inclusion et l'analyse en sous-groupe des filles avec antécédents de MAIs, compte-tenu de l'intérêt clinique de disposer de données de sécurité d'emploi chez ces filles. Cependant, vu la très faible prévalence (N=15 845) de ce sous-groupe, le CSST a recommandé d'exclure ces filles de l'étude. La maladie de Verneuil n'a pas été retenue par le comité compte tenu de l'absence d'un codage spécifique de la CIM-10 et la rareté de la pathologie.

La version n°5 du protocole de l'étude a été validée après la 4<sup>ème</sup> réunion par les membres du CSST.

Au cours du dernier comité réuni le 30 juin 2015, les résultats ont été discutés et validés par le CSST.

La première version du rapport d'étude a été envoyée le 1<sup>er</sup> août 2015 aux membres du CSST, qui en ont validé les résultats et les conclusions, courant août 2015. Un membre du CSST a demandé deux analyses complémentaires, sans remettre en question la validité de la démarche générale adoptée pour l'analyse des associations entre vaccins anti-HPV et risques de maladies auto-immunes ni les conclusions de l'étude. Ces analyses sont en cours au moment de la publication de ce rapport et leurs résultats seront communiqués ultérieurement.

### **3. Analyses statistiques**

#### **3.1. Exposition**

L'exposition au vaccin anti-HPV a été traitée comme une variable dépendante du temps. Un même sujet a contribué alors initialement en tant que personne non exposée, puis comme personne exposée après la vaccination. Une fois la première dose remboursée, les sujets ont été considérés comme exposés pendant tout le reste de leur suivi (*i.e.* modèle à un changement unique). La date de la première délivrance de vaccin anti-HPV a été retenue comme la date de changement de statut d'exposition au vaccin anti-HPV dans l'analyse principale.

Le temps de suivi total de non-exposition dans cette étude comprend le temps de suivi des filles non vaccinées ainsi que le temps de suivi de la période précédant l'exposition des filles vaccinées au cours du suivi. Il est important de noter que dans ce rapport, dans un effort d'alléger le langage et rendre la lecture plus fluide, les termes 'filles non-exposées' ou 'filles non vaccinées' ont souvent été utilisés pour désigner l'ensemble des périodes de non-exposition, qui englobe donc à la fois des filles non vaccinées et la période de non-exposition pour les filles vaccinées au cours du suivi.

L'association entre le nombre de doses de vaccin, les délais entre les doses et la survenue des événements d'intérêt a ensuite été analysée dans différentes analyses de sensibilité.

#### **3.2. Analyses descriptives**

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales comporte l'effectif et la fréquence de chaque modalité. La distribution des variables quantitatives est décrite par la moyenne et son écart type, la médiane et l'intervalle interquartiles, et les valeurs extrêmes. L'intervalle de confiance à 95% (IC95%) est présenté pour les paramètres pertinents. Ces analyses descriptives portent sur les variables et cofacteurs utilisés dans le modèle principal d'analyse statistique (cf. 3.3).



Pour les comparaisons entre groupes à l'inclusion, le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5% en formulation bilatérale. Les tests suivants ont été utilisés :

- Le test du Chi2 pour les variables qualitatives ;
- Le t-test pour les variables quantitatives avec une distribution normale ;
- Le test de de Wilcoxon pour les variables ordinales ou de distribution s'écartant d'une distribution normale.

L'utilisation des vaccins a été examinée en détail en ce qui concerne :

- la répartition des sujets par année de naissance,
- la répartition des sujets vaccinés en fonction du vaccin remboursé (Gardasil® ou Cervarix®),
- la répartition par nombre de doses de vaccin anti-HPV remboursées,
- les délais entre chaque dose de vaccin anti-HPV.

### **3.3. Analyse principale**

Dans l'analyse principale, la date de la délivrance de la première dose d'un des vaccins anti-HPV a été considérée comme la date de début d'exposition. Les filles vaccinées au cours du suivi ont été considérées d'abord comme non exposées jusqu'à la veille du jour de délivrance de la première dose de vaccin anti-HPV, puis comme exposées pendant tout le reste du suivi.

Le taux d'incidence de chacun des événements d'intérêt survenant au cours de l'étude a été calculé pour la totalité de la cohorte et en fonction du statut d'exposition au vaccin anti-HPV. Le taux d'incidence a été standardisé sur la structure d'âge des filles vaccinées, prise comme référence.

L'association entre la vaccination anti-HPV et la survenue d'un événement d'intérêt a été étudiée en utilisant le modèle à risques proportionnels de Cox pour estimer les 'hazard ratios' (HRs), en prenant l'âge comme échelle de temps. Pour les événements d'intérêt pris dans leur ensemble, puis séparément pour chacun des 14 événements d'intérêt, des HRs bruts et ajustés ont été calculés. Les variables suivantes ont été incluses dans les modèles ajustés :

Variables dépendantes du temps : vaccination autre que le vaccin HPV durant le suivi,

Variables fixes au cours du temps : année d'inclusion, zone géographique de résidence, présence de CMU-c, indicateurs de consultations médicales et séjours hospitaliers avant et pendant le suivi.

Dans les analyses principales, les HRs ont été estimés pour la totalité du suivi après la première dose de vaccin. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en considérant différentes durées (fenêtres) d'exposition au risque de survenue d'un événement d'intérêt après la première dose de vaccination (voir paragraphe suivant).

### 3.4. Analyses complémentaires

#### 3.4.1. Analyses de sensibilité

- Fenêtres d'exposition au risque de 3, 6, 12 et 24 mois après la première dose de vaccin anti-HPV (censure à la fin de la fenêtre d'exposition)

Pour chaque événement d'intérêt, le modèle de Cox identique à celui de l'analyse principale (cf. 3.3) a été utilisé pour estimer les HRs pour les fenêtres d'exposition suivantes : 3 mois, 6 mois, 12 mois ou 24 mois après la première vaccination.

- Prise en compte séparément de la vaccination anti-hépatite B et des autres vaccinations au cours de suivi.

Pour chaque événement, dans le modèle de Cox de l'analyse principale (cf. supra) la variable 'exposition à un autre vaccin' a été remplacée par deux variables dichotomiques dépendantes du temps : vaccination anti-hépatite B (oui/non), autre vaccination que vaccins anti-HPV ou hépatite B (oui/non).

- Modèle sans ajustement sur les indicateurs de recours aux soins au cours du suivi

Pour chaque événement, le modèle de Cox de l'analyse principale a été réalisé en ne prenant pas en compte les hospitalisations et les consultations durant le suivi. Les autres cofacteurs et la définition de l'exposition n'ont pas autrement été modifiés par rapport à l'analyse principale.

- Modèle prenant en compte le score de 'défavorisation' sociale

L'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence n'étant pas disponible dans les DOM, cette variable n'a pu être incluse dans les analyses principales. Pour prendre en compte cet indice, des analyses de sensibilité excluant les jeunes filles résidant dans les DOM ont été réalisées. Dans une première analyse, le modèle principal ajusté a été utilisé en remplaçant la région par l'indice de défavorisation. Dans une seconde analyse, la région et l'indice de défavorisation sociale ont été pris en compte simultanément. Pour ces analyses, une variable à 5 classes correspondant aux quintiles de la distribution des indices de défavorisation a été créée et chaque jeune fille a été classée en fonction du score de défavorisation de sa commune de résidence.

#### 3.4.2. Analyses en sous-groupes

- Analyse par type de vaccin anti-HPV remboursé

Le modèle de Cox, identique à celui de l'analyse principale, a été appliqué séparément selon la spécialité de vaccin remboursé (Gardasil® ou Cervarix®).

- Analyse selon le statut CMU-c de la famille de la jeune fille

Le modèle de l'analyse principale a été appliqué séparément selon la présence ou l'absence de la CMU-c lors de l'inclusion.

- Exclusion des filles avec une vaccination anti-HPV concomitante avec une ou plusieurs autres vaccinations

Le modèle de l'analyse principale a été appliqué en excluant de l'analyse les filles ayant eu une vaccination autre que celle anti-HPV (vaccin hépatite B, DTP, pneumocoque...) dans un intervalle de temps de plus ou moins un mois par rapport à la date de la vaccination anti-HPV.

- Exclusion des filles hospitalisées au cours du suivi

Les filles ayant subi au moins une hospitalisation entre le début du suivi et 3 mois avant la censure ou l'événement (hors séances et séjours de moins de une nuitée) quelle qu'en soit la cause, ont été exclues.

- Exclusion des filles incluses en 2008

L'année 2008 est une année particulière car l'âge à la vaccination recommandé en 2008 était très différent de celui recommandé actuellement. De plus, avant 2009, pour les séjours hospitaliers, la date exacte (JJ/MM/AAAA) d'entrée et de sortie n'était pas intégralement renseignée : seuls le mois et l'année de sortie de l'hôpital étaient enregistrés dans le PMSI-MCO (*NB* : pour les hospitalisations débutant en 2008, le jour d'entrée a été fixé au 1<sup>er</sup> jour du mois dans l'analyse principale).

### **3.5. Logiciel**

L'extraction des données utilisées dans cette étude a été effectuée à l'aide de SAS Entreprise Guide 4.3. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS Entreprise Guide 4.3 et SAS 9.3 (SAS Institute, North Carolina, USA).

### **3.6. Multiplicité des critères de jugement**

Un risque d'erreur alpha à 0,05 a été retenu. Aucune méthode de correction n'a été utilisée.

### **3.7. Aspects éthiques et réglementaires**

Le SNIIRAM a été créé le 23 décembre 1998 par la loi de financement de la sécurité sociale, et a reçu l'avis favorable de la CNIL pour sa mise en œuvre le 18 octobre 2001. Sa création a été officialisée le 11 avril 2002, par arrêté ministériel et son utilisation par la CNAMTS et l'ANSM encadrée par :

- Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie,
- Décision CNIL DE-2011-078 du 5 septembre 2011 autorisant la CNAMTS à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité la réalisation d'études de cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation d'une spécialité pharmaceutiques et la survenue d'une pathologie ou d'un décès,
- Décision CNIL DE-2014-116 du 8 octobre 2014 autorisant l'ANSM à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité la réalisation d'études de surveillance de sécurité sanitaire des produits de santé.

## 4. Résultats

### 4.1. Description de la cohorte

#### 4.1.1. Sélection de la population d'étude

La cohorte étudiée était constituée de 2 252 716 filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012, dont 842 120 (37%) ont été vaccinées contre le HPV durant le suivi. La figure 1 présente les différentes étapes de sélection de la population d'étude. On peut noter que 0,7% des filles éligibles ont été exclues en raison d'un antécédent de MAIs.

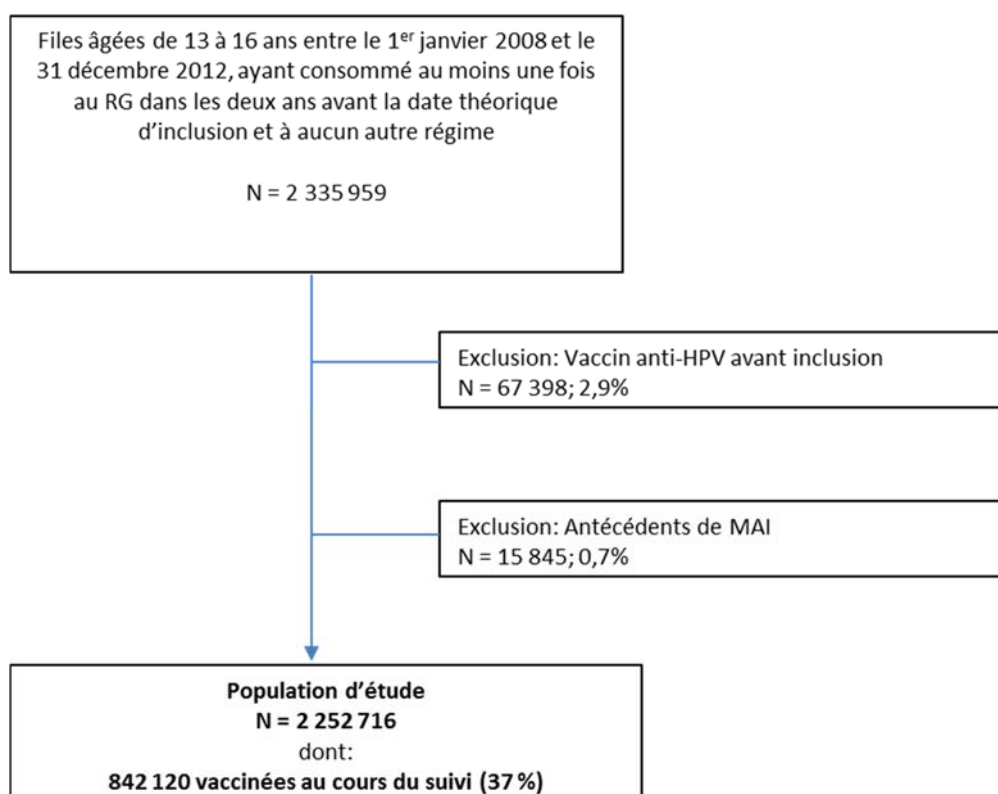


Figure 1 : Sélection de la population d'étude

#### 4.1.2. Temps de suivi

Tableau 1 : Suivi au cours de l'étude

	Cohorte totale	Non vaccinées au cours du suivi	Vaccinées au cours du suivi	
<b>N (%)</b>	2 252 716	1 410 596 (62,6%)	842 120 (37,4%)	
			Période de non-exposition	Période d'exposition
<b>Temps de suivi (personnes-années)</b>	6 139 497	3 548 409	1 198 211	1 392 877
<b>Temps de suivi moyen (en mois)</b>	32,7	30,2	17,1	19,8

Le temps de suivi total était de près de 4,8 millions de personnes-années non exposées (filles non vaccinées et période précédant la vaccination pour les filles vaccinées) et de près de 1,4 million de personnes-années exposées (période suivant la vaccination pour les filles vaccinées). La durée moyenne de suivi était de 25 mois environ pour les filles non exposées et de 20 mois pour les filles exposées. (cf. tableau 1).

#### 4.1.3. Exposition aux vaccins anti-HPV

Parmi les filles vaccinées, plus de 9 filles sur 10 avaient reçu le vaccin quadrivalent Gardasil® (cf. tableau 2). Pour environ 64% des filles de la cohorte, 3 doses de vaccin avaient été délivrées.

Tableau 2 : Description des modalités de vaccination anti-HPV

	N	%
Nombre de doses de vaccin	2 076 753	
Nombre de filles vaccinées au cours du suivi	842 120	
Nombre de doses par fille vaccinée		
1 dose	148 523	18%
2 doses	152 561	18%
3 doses	541 036	64%
Délai médian entre les doses (en mois)		
1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> doses	2,3 [1,8-3,4]	
2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> doses	4,1 [3,4-5,4]	
Spécialité (1 <sup>ère</sup> dose)		
Cervarix	55 545	7%
Gardasil	786 575	93%
Année de vaccination (1 <sup>ère</sup> dose)		
2008	211 408	25%
2009	165 499	20%
2010	154 499	18%
2011	108 063	13%
2012	90 849	11%
2013	111 802	13%
Âge à la vaccination		
Age moyen	15,0	
13 ans	53 469	6%
14 ans	406 407	48%
15 ans	250 131	30%
16 ans	132 113	16%

Les délais médians entre les 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> doses et entre les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> doses étaient respectivement d'environ 2 et 4 mois. L'âge moyen à la délivrance de la première dose de vaccin était de 15 ans.

La figure 2 représente graphiquement, par année calendaire, le nombre de filles ayant reçu respectivement une 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV, une deuxième dose de vaccin et une 3<sup>ème</sup> dose selon les mois de l'année. Un pic d'initiation du schéma vaccinal au mois de septembre est identifié chaque année. En revanche, cette saisonnalité n'est pas observée lors du rappel de la 2<sup>ème</sup> dose et est plus faiblement observée pour la 3<sup>ème</sup> dose de vaccin (Figure 2).

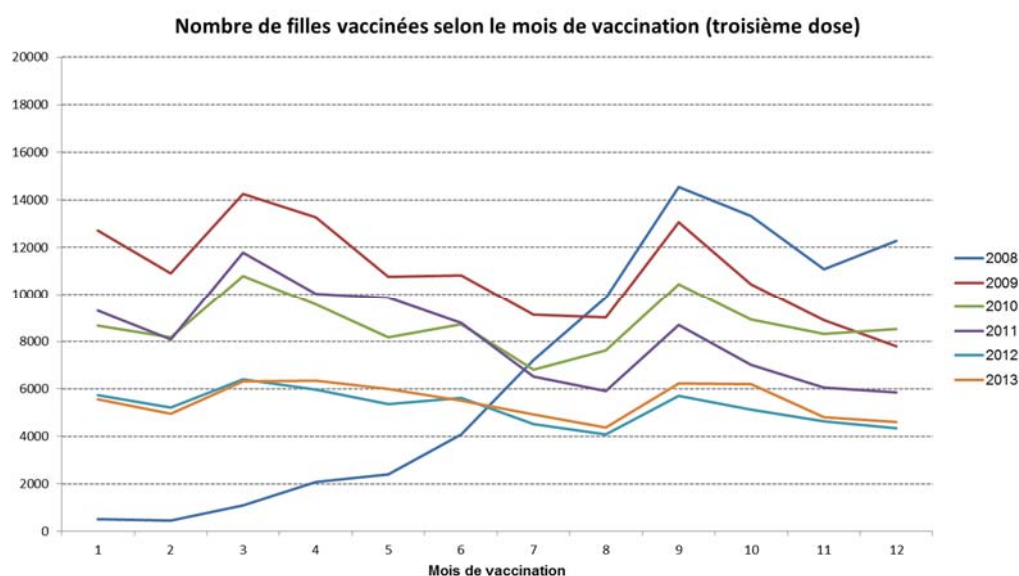
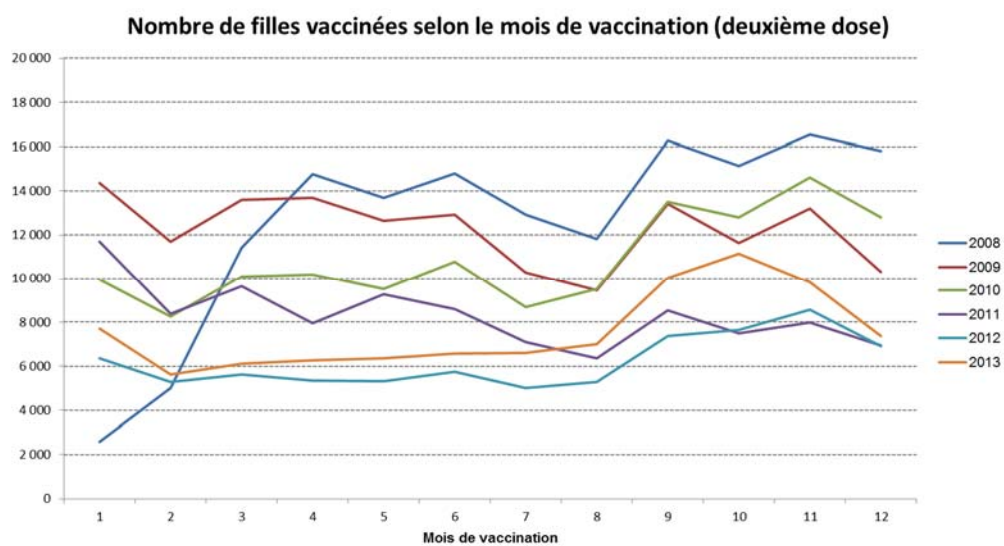
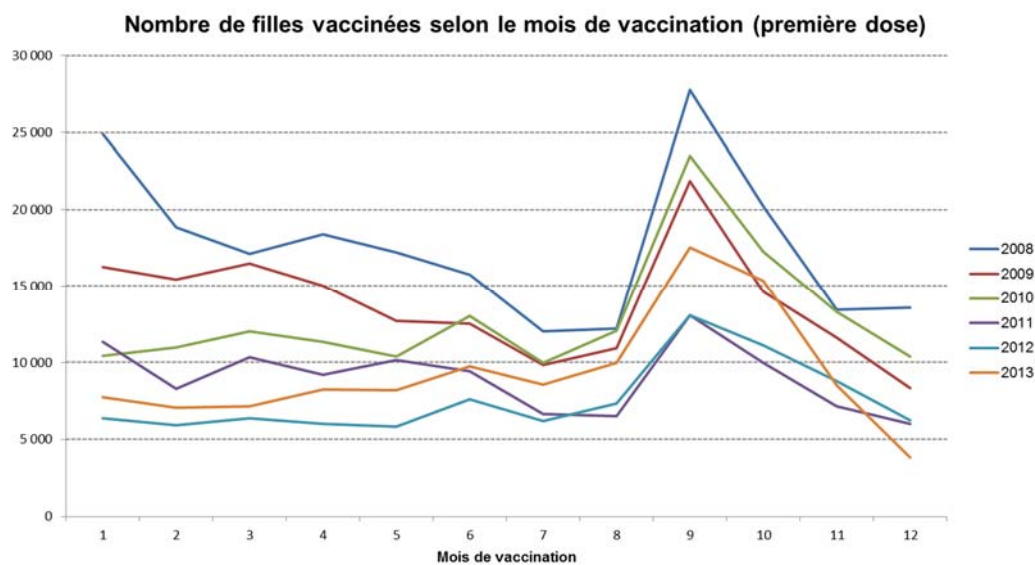


Figure 2 : Saisonnalité de la vaccination anti-HPV en fonction de la dose

#### 4.1.4. Description des covariables chez les filles vaccinées et non vaccinées

Tableau 3: Caractéristiques de la cohorte en fonction de l'exposition aux vaccins anti-HPV au cours du suivi

	Cohorte totale		Non vaccinées au cours du suivi		Vaccinées au cours du suivi	
	n	%	n	%	n	%
<b>Effectifs</b>	2 252 716	100%	1 410 596	63%	842 120	37%
<b>Année d'inclusion</b>						
2008	1 096 378	49%	599 103	42%	497 275	59%
2009	290 252	13%	164 581	12%	125 671	15%
2010	285 188	13%	185 269	13%	99 919	12%
2011	289 457	13%	214 265	15%	75 192	9%
2012	291 441	13%	247 378	18%	44 063	5%
<b>Age moyen à l'inclusion</b>	13,5		13,5		13,6	
<b>Zone géographique</b>						
DOM	90 975	4%	72 080	5%	18 895	2%
Ile-De-France	431 475	19%	296 901	21%	134 574	16%
Nord-Est	515 964	23%	287 731	20%	228 233	27%
Nord-Ouest	432 591	19%	248 102	18%	184 489	22%
Sud-Est	522 359	23%	348 064	25%	174 295	21%
Sud-Ouest	259 352	12%	157 718	11%	101 634	12%
<b>CMUc</b>	479 228	21%	340 186	24%	139 042	17%
<b>Indice de défavorisation*</b>						
Quintile 1 (moins défavorisé)	416 996	19%	259 408	18%	157 588	19%
Quintile 2	430 355	19%	264 639	19%	165 716	20%
Quintile 3	418 494	19%	257 613	18%	160 881	19%
Quintile 4	435 037	19%	272 509	19%	162 528	19%
Quintile 5 (plus défavorisé)	454 202	20%	280 678	20%	173 524	21%
<b>Antécédents de recours aux soins</b>						
Au moins 1 consult. Généraliste <sup>1</sup>	2 012 455	89%	1 219 528	86%	792 927	94%
Au moins 1 consult. spécialiste	1 558 306	69%	919 273	65%	639 033	76%
Au moins 1 hospitalisation	145 477	6%	87 769	6%	57 708	7%
<b>Fréquence moyenne de consultations après inclusion<sup>2</sup></b>						
Tertile 1	751 523	33%	623 900	44%	127 623	15%
Tertile 2	749 376	33%	438 756	31%	310 620	37%
Tertile 3	751 817	33%	347 940	25%	403 877	48%
<b>Fréquence moyenne d'hospitalisations après inclusion<sup>3</sup></b>						
Aucun séjour	1 848 968	82%	1 202 784	85%	646 184	77%
≤ à la médiane	195 878	9%	91 451	6%	104 427	12%
> à la médiane	207 870	9%	116 361	8%	91 509	11%
<b>Autres vaccins</b>						
avant l'inclusion	1 182 643	52%	710 511	50%	472 132	56%
au cours du suivi	900 860	40%	426 657	30%	474 203	56%

\* Indice manquant pour 97 632 personnes, dont l'ensemble des DOMTOM<sup>1</sup> Médecin généraliste, pédiatre, gynécologue ou dentiste<sup>2</sup> Tertile 1: ≤1,9 par an, Tertile 2: ]1,9 -4[ par an, Tertile 3: ≥4 par an ;<sup>3</sup> Médiane de 0,32 séjours hospitaliers par an de suivi, calculée parmi les filles ayant eu au moins un séjour pendant le suivi

En raison des modalités d'inclusion dans l'étude, environ la moitié de la cohorte a été constituée en 2008, puis un peu moins de 300 000 filles ont été incluses chaque année entre 2009 et 2012. Par

construction, les filles incluses entre 2009 et 2012 étaient toutes âgées de 13 ans ; globalement, l'âge moyen à l'inclusion dans la cohorte était de 13,5 ans (cf. tableau 3).

La vaccination anti-HPV était plus fréquente dans les régions du Nord-Est et du Nord-Ouest de la France, et moins fréquente pour les résidentes des DOM. Les filles vaccinées étaient moins souvent bénéficiaires de la CMU-c et avaient des niveaux de recours aux soins et aux autres vaccins à l'inclusion et au cours du suivi significativement plus élevés que les filles non vaccinées.

#### 4.2. Incidence des événements d'intérêt

Au total, près de 4 000 cas incidents d'événements d'intérêt ont été identifiés au cours du suivi. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 15 ans pour l'ensemble des événements, sans différence majeure selon les pathologies d'intérêt. Les taux d'incidence bruts étaient très hétérogènes en fonction des pathologies considérées, variant de 0,3 pour 100 000 personnes-années pour le syndrome de Gougerot-Sjögren à plus de 15 pour 100 000 personnes-années pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La contribution des différentes sources de données (PMSI / médicaments traceurs / ALD seule) à l'identification des cas de chaque pathologie d'intérêt est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Description des cas incidents par événement d'intérêt

	Evènements					Taux d'incidence brut (/100 000 PA)
	N	Origine du cas			Âge moyen au diagnostic	
		PMSI (+/- ALD)	Médic	ALD seule		
Affections démyélinisantes du SNC	301	67%	8%	25%	15,3	4,9
Syndrome de Guillain Barré	40	100%	-		15,1	0,7
Lupus cutané ou systémique	184	78%	-	22%	15,1	3,0
Sclérodémie localisée ou systémique	55	80%	-	20%	15,1	0,9
Vascularites	289	64%	-	36%	14,9	4,7
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrites juvéniles	407	53%	-	47%	15,0	6,6
Myosite ou Polymyosite ou Dermatomyosite	51	82%	-	18%	15,3	0,8
Syndrome de Gougerot-Sjögren	18	78%	-	22%	15,2	0,3
Purpura thrombopénique immunologique	205	97%	-	3%	15,0	3,3
Mal. Inflamm. chroniques de l'intestin	940	62%	-	38%	15,2	15,3
Maladie coeliaque	188	48%	-	52%	14,9	3,1
Diabète de type 1	801	-	100%		14,7	13,0
Thyroïdites	359	75%	-	25%	15,0	5,8
Pancréatites	258	100%	-		15,2	4,2
Tout évènement d'intérêt	3974				15,0	64,8



### 4.3. Analyses principales

Dans ce chapitre, pour chaque événement d'intérêt, les résultats de l'analyse principale (modèles univariés et multivariés), ainsi que ceux de l'analyse de sensibilité testant les différentes fenêtres à risque après première dose de vaccin, sont rapportés.

Les taux d'incidence présentés sont standardisés sur l'âge des jeunes filles vaccinées. Les résultats de l'ensemble des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes sont présentés en annexes 4 et 5.

#### 4.3.1. Tout événement d'intérêt

Globalement, dans cette cohorte, il n'y a pas d'association statistiquement significative entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et la survenue d'un des événements d'intérêt (tous EIs confondus) : HR<sub>ajusté</sub> 1,07 [IC95% : 0,99-1,16] ; p=0.10.

Tableau 5 : Risque de survenue d'une MAI (tous événements d'intérêt confondus) après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	2 978	66,8	996	71,6	<b>1,08</b>	1,00	1,17	0,05	<b>1,07</b>	0,99	1,16	0,10
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	2 978	66,3	855	71,4	<b>1,07</b>	0,99	1,16	0,09	<b>1,07</b>	0,98	1,16	0,13
12 mois	2 978	65,4	510	70,0	<b>1,06</b>	0,96	1,17	0,22	<b>1,06</b>	0,96	1,17	0,26
6 mois	2 978	64,7	292	74,1	<b>1,12</b>	0,99	1,27	0,07	<b>1,12</b>	0,99	1,27	0,08
3 mois	2 978	64,5	142	69,3	<b>1,03</b>	0,87	1,22	0,71	<b>1,02</b>	0,86	1,21	0,79

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.2. Affections démyélinisantes du système nerveux central

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue d'une affection démyélinisante du système nerveux central (HR<sub>ajusté</sub> : 1,05 [IC95% : 0,79-1,40] ; p=0.72).

Tableau 6 : Risque de survenue d'une affection démyélinisante du système nerveux central après exposition à la 1ère dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	219	5,8	82	5,9	<b>0,98</b>	0,75	1,29	0,89	<b>1,05</b>	0,79	1,40	0,72
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	219	5,6	67	5,6	<b>0,97</b>	0,73	1,29	0,82	<b>1,04</b>	0,77	1,40	0,82
12 mois	219	5,2	38	5,2	<b>0,97</b>	0,68	1,37	0,85	<b>0,99</b>	0,69	1,43	0,97
6 mois	219	5,1	23	5,8	<b>1,11</b>	0,72	1,72	0,63	<b>1,14</b>	0,73	1,77	0,56
3 mois	219	5,0	10	4,9	<b>0,92</b>	0,49	1,75	0,81	<b>0,94</b>	0,50	1,79	0,86

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d' inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Dans les analyses par sous-événement (cf. Annexe 5), ni le risque de sclérose en plaque ni le risque d'encéphalomyélite aiguë disséminée ne sont significativement associés à la vaccination anti-HPV.

#### 4.3.3. Syndrome de Guillain-Barré

Dix-neuf cas de SGB sont survenus chez les filles vaccinées pendant le suivi. Vingt-et-un cas sont survenus chez les filles non vaccinées. Une association statistiquement significative a été mise en évidence entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue de syndrome de Guillain Barré (HR<sub>ajusté</sub> : 4,00 ; [IC95% : 1,84-8,69], p<0,001) parmi les filles de la cohorte.

Tableau 7: Risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	21	0,4	19	1,4	<b>3,62</b>	1,73	7,59	0,001	<b>4,00</b>	1,84	8,69	0,000
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	21	0,4	18	1,5	<b>3,99</b>	1,92	8,30	0,000	<b>4,38</b>	2,03	9,44	0,000
12 mois	21	0,4	13	1,8	<b>4,70</b>	2,19	10,08	0,000	<b>5,26</b>	2,37	11,68	0,000
6 mois	21	0,4	8	2,0	<b>4,87</b>	2,05	11,60	0,000	<b>5,58</b>	2,26	13,78	0,000
3 mois	21	0,4	3	1,5	<b>3,15</b>	0,91	10,98	0,07	<b>3,91</b>	1,09	14,05	0,036

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Le risque de survenue de SGB était significativement augmenté quel que soit le vaccin remboursé (cf. Annexe 4). Les résultats ne suggèrent pas d'interaction significative dans la force de l'association entre

vaccin anti-HPV et SGB selon la spécialité du vaccin (Gardasil® :  $HR_{\text{ajusté}} : 3,81$  ; [IC95% : 1,71-8,49]  $p=0.001$ ; Cervarix® :  $HR_{\text{ajusté}} : 8,14$  ; [IC95% : 1,70-38,92]  $p=0.009$ ).

L'augmentation du risque de survenue de SGB apparaît robuste, toujours statistiquement significative et forte ( $HR_a$  variant entre 3,70 et 8,14) dans des analyses de sensibilité et en sous-groupes (cf. Annexe 4).

Pour approfondir ces résultats, des analyses spécifiques ont été effectuées en complément des analyses de sensibilité listées en 3.4.1. Ces analyses portent notamment sur l'estimation du risque en fonction de la fenêtre d'exposition et du nombre de doses. De plus, des causes infectieuses ayant été mises en cause dans la survenue du syndrome de Guillain-Barré, la saisonnalité et l'année de survenue des cas ont été prises en compte. Une description détaillée des cas à partir des informations du SNIIRAM/PMSI a également été effectuée.

*a- Délai de survenue des cas*

Le graphique suivant représente, à partir de la première date de vaccination, la chronologie de vaccination et de survenue du cas SGB chez les jeunes filles vaccinées par Gardasil® ou Cervarix®.

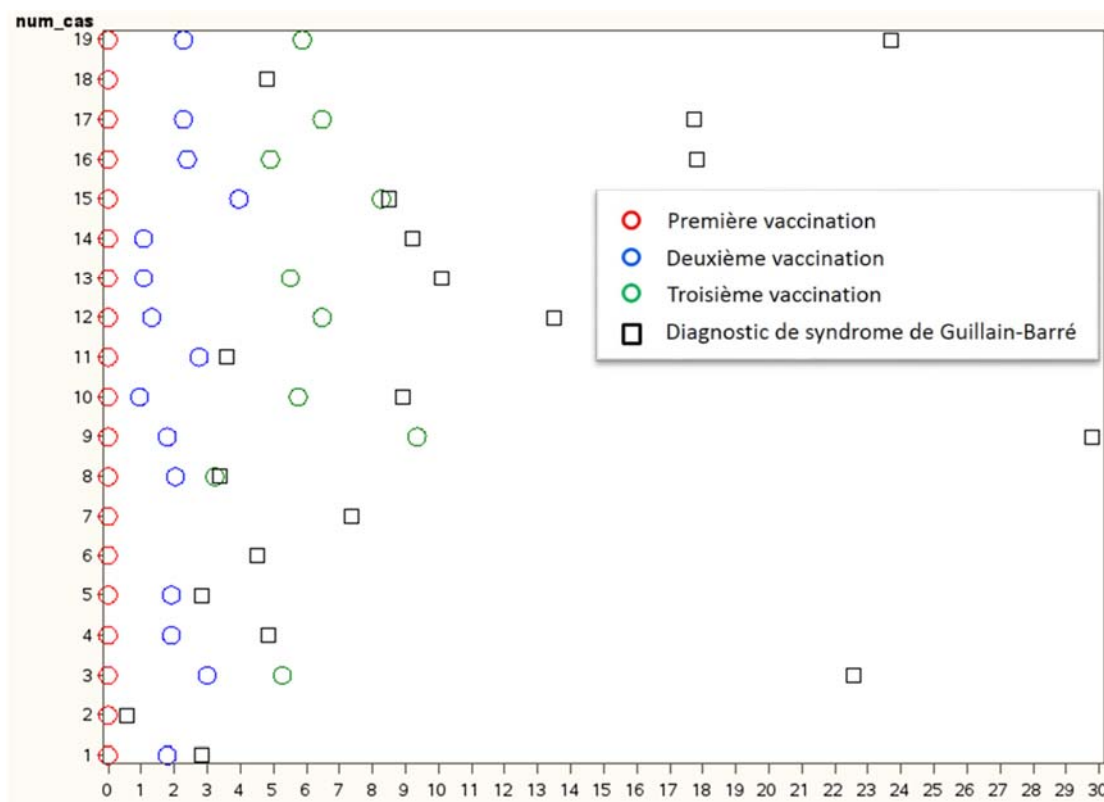


Figure 3 : Délai en mois entre les doses de vaccins anti-HPV et la survenue des cas de syndrome de Guillain-Barré

Le délai médian de survenue des cas de SGB était de 4,6 mois [IQR : 0,9-11,3 mois] après la dernière dose de vaccin remboursée. Parmi les cas vaccinés, 15 filles (78,9%) avaient reçu au moins 2 doses, et 10 (52,6%) les 3 doses. Les délais entre les doses vaccinales et entre les doses et la survenue du SGB sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Délais entre les doses de vaccination anti-HPV et entre la vaccination et l'événement, chez les cas de syndrome de Guillain-Barré

Délais, en mois	N	Médiane	25 <sup>ème</sup> Pctl	75 <sup>ème</sup> Pctl	Min.	Max.
Entre la 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> dose	15	1.9	1.3	2.4	1.0	4.0
Entre la 2 <sup>ème</sup> et la 3 <sup>ème</sup> dose	10	4.3	2.5	4.8	1.2	7.6
Entre la 1 <sup>ère</sup> dose et le cas	19	8.3	3.6	17.8	0.6	29.8
Entre la dernière dose et le cas	19	4.6	0.9	11.3	0.0	20.4

pctl = percentile, min : minimum, max : maximum

#### b- Analyses de sensibilité par fenêtres d'exposition

- Selon la fenêtre d'exposition, à partir de la dernière dose de vaccin

Afin de mieux caractériser l'augmentation du risque observée dans l'analyse principale, une analyse du risque par fenêtres d'exposition a été conduite : 0 à 3 mois, 3 à 12 mois et plus de 12 mois. Compte-tenu des difficultés liées au chevauchement partiel de ces périodes lors des doses vaccinales successives, il a été décidé de considérer l'exposition à partir de la dernière (et non plus de la première) dose de vaccin. Les résultats par fenêtres sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Risque de survenue d'un SGB après la dernière dose de vaccin anti-HPV, selon la fenêtre d'exposition suivant la vaccination

Fenêtre	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
0-3mois	21	0,4	6	3,1	<b>10,43</b>	3,88	28,05	<0.001	<b>11,79</b>	4,28	32,45	<0.001
3-12 mois	21	0,3	9	2,1	<b>7,67</b>	2,98	19,75	<0.001	<b>8,60</b>	3,26	22,65	<0.001
> 12 mois	21	0,3	4	1,0	<b>3,38</b>	0,95	12,07	0,06	<b>3,88</b>	1,06	14,25	0,041

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUC, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Sur les 19 cas de SGB survenus chez des jeunes filles vaccinées, 6 cas ont débuté dans les 3 mois suivant la dernière dose de vaccin anti-HPV, 9 cas ont débuté dans un délai de 3 à 12 mois suivant cette dernière dose, et 4 cas ont débuté au-delà de 12 mois après.

Le risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré était significativement augmenté après la dernière dose de vaccin anti-HPV, quelle que soit la fenêtre à risque considérée. L'association entre vaccin anti-HPV et survenue du SGB était très marquée au cours des 3 premiers mois suivant la dernière dose de vaccin (HR<sub>ajusté</sub> : 11,79 ; [IC95% : 4,28-32,45] ; p<0.001), puis tendait à diminuer au cours des deux fenêtres suivantes tout en restant statistiquement significative (3 à 12 mois : HR<sub>ajusté</sub> :

8,60 ; [IC95% : 3,26-22,65] ; plus de 12 mois : HR<sub>ajusté</sub> : 3,88 [IC95% : 1,06-14,25]). Il est important de noter que la méthodologie retenue pour cette analyse, en considérant l'exposition débutant à la dernière dose de vaccin avant la survenue du cas de SGB, a probablement conduit à une surestimation des HRs. L'interprétation de la valeur de ces HRs doit donc rester très prudente.

- *Fenêtre d'exposition de 0 à 3 mois, selon le numéro de dose du vaccin*

Dans cette analyse, pour les filles vaccinées la fenêtre d'exposition a été fixée à la période entre 0 et 3 mois après chaque dose de vaccin, sans prise en compte d'éventuelles doses ultérieures.

Sur les 6 cas de SGB survenus dans les 3 mois suivant une dose de vaccin anti-HPV, il s'agissait :

- pour 1 cas de la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin,
- pour 2 cas de la fenêtre de 0 à 3 mois suivant à la fois la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin,
- pour 1 cas de la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin,
- pour 1 cas de la fenêtre de 0 à 3 mois suivant à la fois la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>e</sup> dose de vaccin,
- pour 1 cas de la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la 3<sup>ème</sup> dose de vaccin.

Soit au total 3 cas de SGB survenus dans la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin, 4 cas survenus dans la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin, et 2 cas survenus dans la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la 3<sup>ème</sup> dose de vaccin.

Les résultats par dose sont résumés dans le tableau suivant :

*Tableau 10 : Risque de survenue d'un SGB dans la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la vaccination anti-HPV, selon le numéro de dose administré*

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Fenêtre de 0 à 3 mois</b>												
1 <sup>ère</sup> dose	21	0,4	3	1,5	<b>3,37</b>	0,97	11,71	0,06	<b>3,64</b>	1,03	12,87	0,045
2 <sup>ème</sup> dose	21	0,4	4	2,4	<b>6,65</b>	2,16	20,49	0,001	<b>7,07</b>	2,23	22,39	0,001
3 <sup>ème</sup> dose	21	0,4	2	1,5	<b>4,43</b>	0,97	20,26	0,06	<b>4,97</b>	1,05	23,38	0,043

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Le risque de survenue d'un SGB dans les 3 mois suivant la délivrance d'une dose de vaccin était significativement augmenté quel que soit le numéro d'ordre de la dose. Les résultats ne suggèrent pas de différence dans la force de l'association entre vaccin anti-HPV et SGB selon le numéro de dose du vaccin.

### c- *Saisonnalité des cas*

Parmi les 40 cas de syndrome de Guillain-Barré identifiés à partir de la base PMSI-MCO, la majorité des cas ont été diagnostiqués au cours de la fin de l'automne et de l'hiver : 26 cas (65%) durant les mois couvrant la période d'octobre à mars (vaccinées : 12 cas, non vaccinées : 14 cas), les mois de novembre et de janvier étant les mois où il y a le plus grand nombre de cas (figure 4).

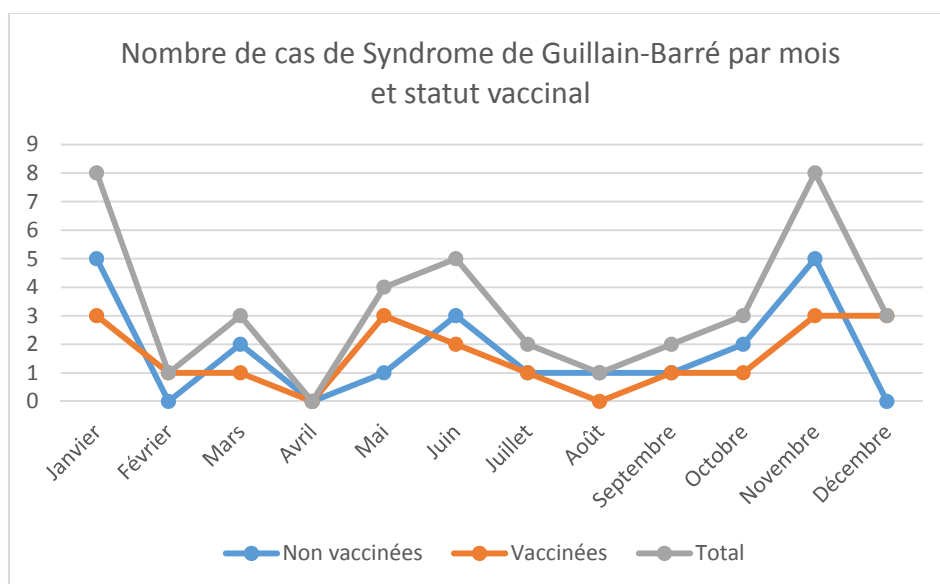


Figure 4 : Survenue des cas de syndrome de Guillain-Barré chez les filles exposées ou non au vaccin anti-HPV en fonction du mois calendaire

La distribution du nombre de cas de SGB en fonction du mois calendaire ne semble pas différente entre les cas survenus avec ou sans exposition à la vaccination anti-HPV.

Dans l'analyse de sensibilité spécifique complémentaire, l'influence de la saisonnalité dans la relation entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue de cas de SGB a été prise en compte en ajoutant dans le modèle de l'analyse principale la saison définie comme variable dépendante du temps. Pour cette covariable, les saisons ont été définies par périodes soit de 4 mois (mars à juin, juillet à octobre et saison de référence de novembre à février), soit de 3 mois (février à avril, mai à juillet, août à octobre et saison de référence de novembre à janvier).

Les résultats de cette analyse montrent que l'augmentation du risque de SGB associée à l'exposition au vaccin anti-HPV reste inchangée en ajustant sur la saison : par période de 4 mois, le  $HR_{ajusté}$  est de 3,98 [IC95% : 1,83-8,65 ;  $p < 0.001$ ] et par période de 3 mois, le  $HR_{ajusté}$  est de 3,94 [IC95% : 1,82-8,56 ;  $p < 0.001$ ].

Par ailleurs, une analyse ajustant également sur l'année calendaire en cours a été réalisée, afin de prendre en compte les variations d'incidence du SGB liées à la pandémie grippale H1N1 de 2009-2010. Le nombre total de cas de SGB identifiés dans notre cohorte, par année calendaire, était de 4 cas en 2008, 10 cas en 2009, 8 cas en 2010, 6 cas en 2011, 7 cas en 2012 et 5 cas en 2013. Les résultats de cette analyse sont similaires à ceux de l'analyse principale ( $HR_{ajusté}$  de 4,05 [IC95% : 1,86-8,80 ;  $p < 0.001$ ]).

#### d- Description des cas

- o Traitements évocateurs d'infection avant la survenue des cas

Le remboursement de médicaments évocateurs d'une infection respiratoire/ORL ou gastro-intestinales a été recherché dans les 3 mois précédant la survenue des cas de SGB.

Les consommations de médicaments appartenant à la classe ATC : 'J01, antibactériens systémiques' ; 'R01, préparations nasales', 'R05, médicaments du rhume et de la toux' et 'R06, antihistaminiques à usage systémique' ont été recherchées chez les filles dans les 3 mois avant le diagnostic de syndrome de Guillain-Barré.

Les décongestionnants nasaux, à l'exception des solutions nasales à base de corticoïdes, et la desloratidine (antihistaminique) ont été intégrés aux médicaments « antitussifs ».

Après l'exclusion de certains antibiotiques (e.g. Monuril...), les molécules retenues sont : Alfatil®, amoxicilline, cefpodoxime, cefuroxime, céfixime et josamycine comme antibiotiques, et héliidine, biocalyptol, dextrométhorphan, codéine et Rhinofluimicil® pour les « antitussifs ».

Le nombre de filles consommant l'un des médicaments figurent dans le tableau suivant.

Tableau 11 : Fréquence des traitements médicamenteux remboursés avant le diagnostic de SGB, en fonction du délai

Délai	Antibiotiques			Antibiotiques / Antitussifs		
	non vaccinées	vaccinées	Total	non vaccinées	vaccinées	Total
0-1 mois avant	5 (23,8%)	5 (26,3%)	10 (25,0%)	6 (28,6%)	6 (31,6%)	12 (30,0%)
0-2 mois avant	5 (23,8%)	7 (36,8%)	12 (30,0%)	6 (28,6%)	8 (42,1%)	14 (35,0%)
0-3 mois avant	6 (28,6%)	7 (36,8%)	13 (32,5%)	7 (33,3%)	8 (42,1%)	15 (37,5%)

Environ un tiers des cas avaient eu un remboursement pour un traitement évocateur d'infection, que les jeunes filles aient été vaccinées ou pas.

- Séjours ayant conduit à l'identification des cas de SGB

Parmi les 40 cas de syndrome de Guillain-Barré identifiés dans l'étude, au cours de l'hospitalisation :

- 13 (32,5%) cas ont été mis sous alimentation entérale ou parentérale ;
- 6 (15,0%) ont été intubés ;
- 9 (22,5%) ont eu une ventilation mécanique assistée.

La durée médiane de séjour a été de 16 jours [IQR : 10-21] parmi les filles vaccinées et de 12 jours [IQR : 8-25] parmi les filles non vaccinées (Tableau 13).

Tableau 12 : Durées des séjours hospitaliers identifiant les syndromes de Guillain-Barré

	Vaccinées	Non vaccinées
SGB		
effectif jeunes filles	19	21
durée médiane [IQR]	16 jours [9,5-21]	12 jours [8-25]
durée moyenne (SD) d'hospitalisation	19,5 (11,1) jours	16,3 (8,8) jours
Hospitalisation >= 2 semaines	10/19 (53%)	10/21 (48%)

Aucune des 40 jeunes filles ayant eu un diagnostic de SGB n'était décédée à la date de fin de suivi dans l'étude.

#### 4.3.4. Lupus cutané et lupus systémique

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue d'un lupus cutané ou systémique (HR<sub>ajusté</sub> : 1,02 [IC95% : 0,70-1,48] ; p=0,93).

Les résultats de l'analyse principale et par fenêtres sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Risque de survenue d'un lupus (cutané ou systémique) après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	139	3,4	45	3,2	<b>0,97</b>	0,67	1,39	0,87	<b>1,02</b>	0,70	1,48	0,93
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	139	3,3	38	3,2	<b>0,96</b>	0,66	1,40	0,84	<b>1,01</b>	0,68	1,50	0,95
12 mois	139	3,2	23	3,2	<b>0,97</b>	0,62	1,53	0,90	<b>1,04</b>	0,65	1,65	0,88
6 mois	139	3,2	15	3,8	<b>1,19</b>	0,69	2,05	0,53	<b>1,27</b>	0,73	2,20	0,40
3 mois	139	3,1	6	2,9	<b>0,92</b>	0,40	2,09	0,83	<b>0,97</b>	0,42	2,22	0,94

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.5. Sclérodémie localisée ou sclérodémie systémique

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et la survenue d'une sclérodémie localisée ou sclérodémie systémique (HR<sub>ajusté</sub> : 0,69 [IC95% : 0,34-1,42] ; p=0,32).

Tableau 14 : Risque de survenue d'une sclérodémie (localisée ou systémique) après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	44	1,1	11	0,8	<b>0,70</b>	0,35	1,39	0,31	<b>0,69</b>	0,34	1,42	0,32
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	44	1,2	7	0,6	<b>0,50</b>	0,22	1,13	0,10	<b>0,51</b>	0,22	1,18	0,11
12 mois	44	1,2	2	0,3	<b>0,23</b>	0,06	0,97	0,05	<b>0,24</b>	0,06	0,99	0,05
6 mois	44	1,1	2	0,5	<b>0,45</b>	0,11	1,86	0,27	<b>0,45</b>	0,11	1,91	0,28
3 mois	44	1,1	1	0,5	<b>0,43</b>	0,06	3,15	0,41	<b>0,44</b>	0,06	3,22	0,42

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.



### 4.3.6. Vascularites

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue de vascularite (HR<sub>ajusté</sub> : 1,05 [IC95% : 0,77-1,43] ; p=0,75).

Tableau 15 : Risque de survenue d'une vascularite après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	220	4,8	69	5,0	<b>1,07</b>	0,80	1,44	0,64	<b>1,05</b>	0,77	1,43	0,75
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	220	4,8	61	5,1	<b>1,08</b>	0,80	1,46	0,62	<b>1,07</b>	0,78	1,46	0,68
12 mois	220	4,7	35	4,8	<b>1,00</b>	0,69	1,45	0,99	<b>0,98</b>	0,67	1,43	0,91
6 mois	220	4,7	18	4,6	<b>0,94</b>	0,58	1,54	0,81	<b>0,92</b>	0,56	1,52	0,76
3 mois	220	4,7	6	2,9	<b>0,60</b>	0,27	1,37	0,23	<b>0,59</b>	0,26	1,35	0,21

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

### 4.3.7. Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvénile (HR<sub>ajusté</sub> : 0,98 [IC95% : 0,75-1,26] ; p=0,86).

Tableau 16 : Risque de survenue d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une arthrite juvénile après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	308	6,7	99	7,1	<b>1,07</b>	0,84	1,37	0,58	<b>0,98</b>	0,75	1,26	0,86
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	308	6,6	90	7,5	<b>1,14</b>	0,89	1,47	0,30	<b>1,04</b>	0,80	1,35	0,77
12 mois	308	6,5	49	6,7	<b>1,02</b>	0,75	1,40	0,89	<b>0,95</b>	0,69	1,30	0,73
6 mois	308	6,5	29	7,4	<b>1,11</b>	0,75	1,64	0,59	<b>1,02</b>	0,69	1,52	0,91
3 mois	308	6,5	15	7,3	<b>1,09</b>	0,65	1,84	0,74	<b>1,01</b>	0,59	1,71	0,98

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.8. Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et la survenue d'une myosite, polymyosite ou dermatomyosite (HR<sub>ajusté</sub> : 0,82 [IC95% : 0,42-1,59] ; p=0,56).

Tableau 17 : Risque de survenue d'une myosite, polymyosite ou dermatomyosite après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	36	1,1	15	1,1	<b>1,04</b>	0,55	1,96	0,91	<b>0,82</b>	0,42	1,59	0,56
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	36	1,0	14	1,2	<b>1,11</b>	0,58	2,11	0,75	<b>0,87</b>	0,44	1,70	0,68
12 mois	36	1,0	10	1,4	<b>1,33</b>	0,65	2,72	0,44	<b>1,07</b>	0,51	2,24	0,86
6 mois	36	0,9	6	1,5	<b>1,51</b>	0,63	3,63	0,35	<b>1,20</b>	0,49	2,93	0,69
3 mois	36	0,9	2	1,0	<b>0,98</b>	0,23	4,10	0,98	<b>0,80</b>	0,19	3,39	0,76

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.9. Syndrome de Gougerot-Sjögren

Il n'existe pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et la survenue d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (HR<sub>ajusté</sub> : 1,00 [IC95% : 0,31-3,20] ; p=0,99).

Tableau 18 : Risque de survenue d'un syndrome de Gougerot-Sjögren après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	13	0,3	5	0,4	<b>1,08</b>	0,35	3,27	0,90	<b>1,00</b>	0,31	3,20	0,99
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	13	0,3	5	0,4	<b>1,31</b>	0,44	3,88	0,63	<b>1,19</b>	0,38	3,71	0,76
12 mois	13	0,3	2	0,3	<b>0,83</b>	0,18	3,78	0,81	<b>0,77</b>	0,16	3,64	0,75
6 mois	13	0,3	2	0,5	<b>1,49</b>	0,33	6,76	0,61	<b>1,38</b>	0,30	6,43	0,68
3 mois	13	0,3	0	0,0								

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.10. Purpura thrombopénique immunologique

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue d'un purpura thrombopénique immunologique (HR<sub>ajusté</sub> : 0,72 [IC95% : 0,49-1,07] ; p=0,11).

Tableau 19 : Risque de survenue d'un purpura thrombopénique immunologique après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	168	3,7	37	2,7	<b>0,68</b>	0,46	0,99	0,044	<b>0,72</b>	0,49	1,07	0,110
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	168	3,8	27	2,3	<b>0,58</b>	0,38	0,88	0,011	<b>0,63</b>	0,40	0,97	0,036
12 mois	168	3,7	15	2,1	<b>0,54</b>	0,32	0,93	0,027	<b>0,59</b>	0,34	1,02	0,060
6 mois	168	3,6	8	2,0	<b>0,54</b>	0,27	1,11	0,090	<b>0,59</b>	0,29	1,22	0,150
3 mois	168	3,5	3	1,5	<b>0,39</b>	0,12	1,22	0,110	<b>0,42</b>	0,13	1,33	0,140

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.11. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Une association faible, mais statistiquement significative a été mise en évidence entre la vaccination anti-HPV et la survenue d'une MICI au cours du suivi des jeunes filles de la cohorte (HR<sub>ajusté</sub> : 1,19 ; [IC95% : 1,02-1,39] ; p=0,032).

Tableau 20 : Risque de survenue d'une maladie inflammatoire chronique intestinale après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	647	16,9	293	21,0	<b>1,27</b>	1,09	1,47	0,002	<b>1,19</b>	1,02	1,39	0,032
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	647	16,4	246	20,5	<b>1,25</b>	1,07	1,46	0,006	<b>1,18</b>	1,00	1,39	0,050
12 mois	647	15,4	149	20,4	<b>1,31</b>	1,09	1,58	0,004	<b>1,25</b>	1,03	1,51	0,023
6 mois	647	14,8	84	21,3	<b>1,41</b>	1,12	1,77	0,004	<b>1,35</b>	1,06	1,70	0,014
3 mois	647	14,5	43	21,0	<b>1,39</b>	1,02	1,90	0,039	<b>1,31</b>	0,96	1,80	0,090

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Les analyses de sensibilité présentées en annexe 4 ne montrent pas de modifications majeures du HR de MICI associé au vaccin anti-HPV.

Les analyses en sous-groupes montrent que le risque de survenue de MICI est très peu différent selon la présence de la CMU-c, la présence d'une vaccination autre qu'anti-HPV concomitante et l'absence

d'hospitalisation au cours du suivi. En excluant les filles incluses au cours de l'année 2008, le nombre de cas de MICI passe de 940 à 472 et le risque de MICI n'apparaît plus statistiquement associé à la vaccination anti-HPV (HR<sub>ajusté</sub> : 1,01 [IC95% : 0,79-1,29] ; p=0,94, annexe 4).

- Pour approfondir ces résultats, des analyses complémentaires spécifiques ont été effectuées afin d'estimer l'association entre vaccin anti-HPV et MICI par fenêtres d'exposition et en censurant les 3 premiers mois suivant la vaccination (afin d'exclure d'éventuels cas prévalents). *Selon la fenêtre d'exposition, à partir de la première dose de vaccin*

Dans cette analyse, l'exposition débutait à la délivrance de la première dose de vaccin. Trois fenêtres à risque après le début de l'exposition ont été définies : 0 à 3 mois, 3 à 12 mois et plus de 12 mois. Les résultats par fenêtres sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 21 : Risque de survenue d'une maladie inflammatoire chronique intestinale après exposition à la 1ère dose de vaccin anti-HPV, selon la fenêtre d'exposition suivant la vaccination

Fenêtre d'exposition	Non-exposées		Après vaccination		Analyse multivariée <sup>3</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
0-3 mois	647	14,5	41	20,0	<b>1,30</b>	0,94	1,80	0,11
3-12 mois	647	15,8	108	20,6	<b>1,23</b>	0,99	1,52	0,06
12 mois et plus	647	18,5	144	21,7	<b>1,12</b>	0,91	1,38	0,28

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUC, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

L'association entre vaccin anti-HPV et risque de survenue d'un diagnostic de MICI, bien que non statistiquement significative, tendait à être plus forte au cours des 3 premiers mois suivant la première dose de vaccination et à diminuer au cours des fenêtres d'exposition ultérieures.

- *Censure de la période des 3 premiers mois suivant la première dose de vaccin*

Dans cette analyse, les filles vaccinées ont été considérées comme exposées non pas à partir de la date de la première dose de vaccin, mais à partir de 3 mois après celle-ci. La période des 3 premiers mois suivant la première dose de vaccin a été censurée.

Tableau 22 : Risque de survenue d'une maladie inflammatoire chronique intestinale à partir de 3 mois après exposition à la 1ère dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Censure des 3 premiers mois après vaccination</b>	647	17,3	250	21,0	<b>1,24</b>	1,05	1,45	0,010	<b>1,14</b>	0,97	1,35	0,12

<sup>1</sup> Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio ; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ; <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUC, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ;

L'association entre vaccin anti-HPV et MICI était légèrement moins marquée que dans l'analyse principale. Le risque de survenue d'une MICI à partir de 3 mois après la première dose de vaccin n'apparaissait pas significativement augmenté.

#### 4.3.12. Maladie cœliaque

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et la survenue de maladie cœliaque (HR<sub>ajusté</sub> : 0,87 [IC95% : 0,58-1,29] ; p=0,48).

Tableau 23 : Risque de survenue d'une maladie cœliaque après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	148	3,2	40	2,9	<b>0,97</b>	0,66	1,42	0,88	<b>0,87</b>	0,58	1,29	0,48
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	148	3,1	34	2,8	<b>0,96</b>	0,64	1,43	0,83	<b>0,87</b>	0,57	1,31	0,50
12 mois	148	2,9	22	3,0	<b>1,03</b>	0,65	1,64	0,90	<b>0,95</b>	0,59	1,53	0,83
6 mois	148	2,9	8	2,0	<b>0,70</b>	0,34	1,44	0,34	<b>0,65</b>	0,31	1,34	0,24
3 mois	148	2,9	4	2,0	<b>0,67</b>	0,25	1,81	0,43	<b>0,62</b>	0,23	1,68	0,35

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.13. Diabète du type 1

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue d'un diabète du type 1 (HR<sub>ajusté</sub> : 1,08 [IC95% : 0,88-1,32] ; p=0,45).

Tableau 24 : Risque de survenue d'un diabète de type I après exposition à la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	652	11,5	149	10,7	<b>0,95</b>	0,79	1,16	0,64	<b>1,08</b>	0,88	1,32	0,45
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	652	12,0	138	11,5	<b>0,96</b>	0,79	1,17	0,70	<b>1,09</b>	0,89	1,34	0,41
12 mois	652	12,7	93	12,8	<b>1,01</b>	0,80	1,26	0,94	<b>1,14</b>	0,90	1,44	0,27
6 mois	652	13,0	55	13,9	<b>1,05</b>	0,79	1,39	0,72	<b>1,18</b>	0,89	1,58	0,25
3 mois	652	13,2	27	13,2	<b>0,96</b>	0,65	1,41	0,83	<b>1,06</b>	0,72	1,57	0,77

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.14. Thyroïdites

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et la survenue d'une thyroïdite (HR<sub>ajusté</sub> : 1,05 [IC95% : 0,79-1,38] ; p=0,75).

Tableau 25 : Risque de survenue d'une thyroïdite après exposition à la 1ère dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	272	5,8	87	6,2	<b>1,08</b>	0,83	1,40	0,58	<b>1,05</b>	0,79	1,38	0,75
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	272	5,9	77	6,4	<b>1,10</b>	0,84	1,45	0,47	<b>1,07</b>	0,80	1,41	0,66
12 mois	272	6,0	42	5,8	<b>0,98</b>	0,70	1,38	0,92	<b>0,95</b>	0,67	1,34	0,76
6 mois	272	6,1	29	7,4	<b>1,22</b>	0,83	1,81	0,31	<b>1,19</b>	0,80	1,77	0,39
3 mois	272	6,2	17	8,3	<b>1,32</b>	0,81	2,17	0,27	<b>1,30</b>	0,79	2,14	0,31

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Lors des analyses selon la spécialité de vaccin anti-HPV (cf. Annexe 4), une association significative a été observée entre l'exposition au vaccin bivalent Cervarix® et la survenue de thyroïdites (Cervarix® : HR<sub>ajusté</sub> : 2,43 ; IC 95% : [1,27 – 4,66] ; Gardasil® : HR<sub>ajusté</sub> : 0,97 ; IC 95% : [0,73 – 1,29]).

#### 4.3.15. Pancréatites

Il n'y a pas d'association statistiquement significative observée entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue d'une pancréatite (HR<sub>ajusté</sub> : 0,85 [IC95% : 0,63-1,16] ; p=0,31).

Tableau 26 : Risque de survenue d'une pancréatite après exposition à la 1ère dose de vaccin anti-HPV

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	N	Incidence standard. <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyse principale</b>	190	4,8	68	4,9	<b>0,96</b>	0,71	1,29	0,80	<b>0,85</b>	0,63	1,16	0,31
<b>Durée de suivi après 1<sup>ère</sup> dose</b>												
24 mois	190	4,7	52	4,3	<b>0,89</b>	0,65	1,23	0,48	<b>0,79</b>	0,57	1,11	0,17
12 mois	190	4,7	30	4,1	<b>0,86</b>	0,58	1,27	0,44	<b>0,77</b>	0,52	1,16	0,21
6 mois	190	4,6	13	3,3	<b>0,69</b>	0,39	1,22	0,20	<b>0,63</b>	0,35	1,11	0,11
3 mois	190	4,6	9	4,4	<b>0,91</b>	0,47	1,79	0,79	<b>0,82</b>	0,42	1,62	0,57

<sup>1</sup> Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

#### 4.3.16. Synthèse des résultats des analyses principales

La figure 5 représente les hazard ratios associés au vaccin anti-HPV obtenus en analyse principale (*i.e.* ajustés sur l'âge - échelle de temps -, l'année d'inclusion, la zone géographique de résidence, la présence d'une CMU-c, la présence de recours aux soins ou d'autres vaccinations que anti-HPV avant

et pendant le suivi) pour les 14 événements d'intérêt de l'étude pris séparément et dans leur ensemble. Pour chacun des événements, le nombre de cas retrouvé chez les filles non vaccinées et vaccinées est également reporté.

Les HRs mesurant le risque de survenue de chaque événement d'intérêt chez les filles vaccinées comparé aux non vaccinées apparaissent presque tous concentrés autour de la valeur 1, variant entre 0,72 et 1,19. Seul le HR de survenue de SGB s'écarte de cette valeur.

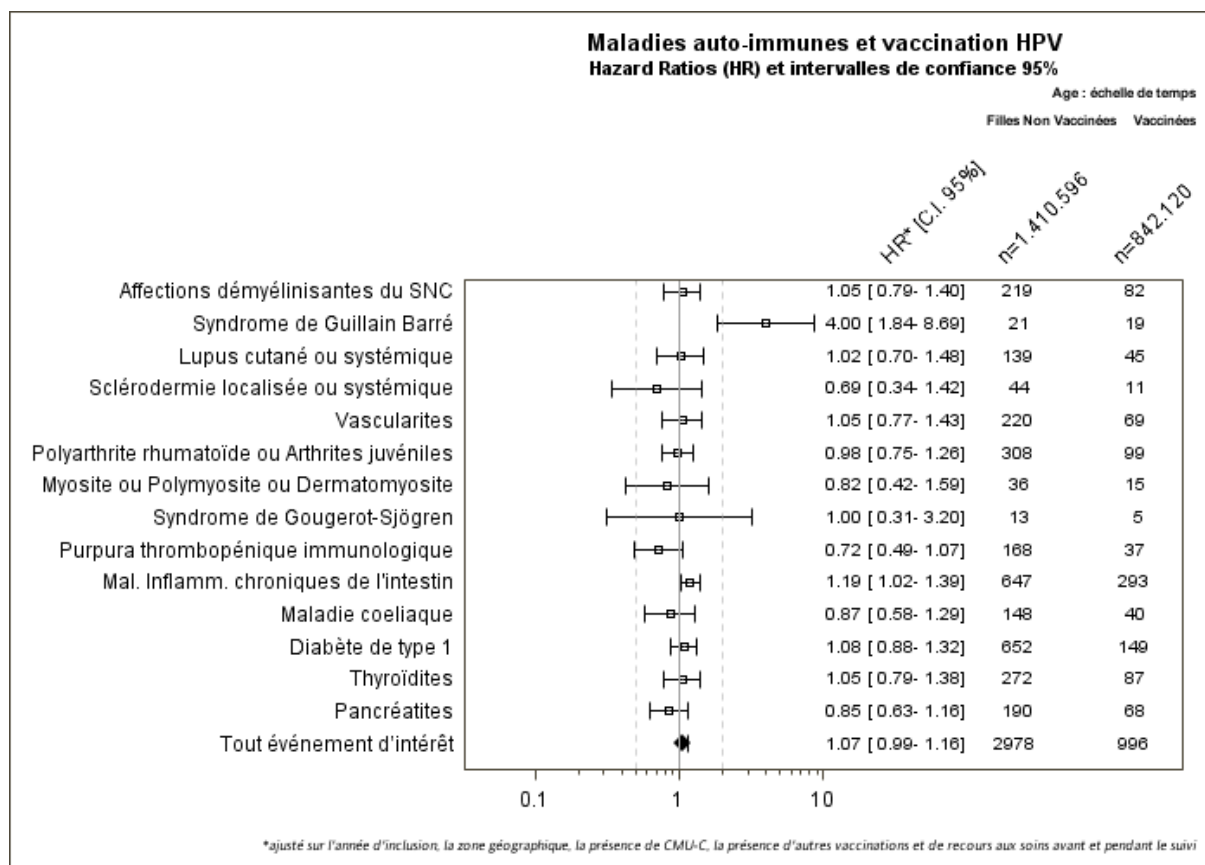


Figure 5 : Association entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et la survenue des événements d'intérêt

## 5. Discussion

### 5.1. Résumé des principaux résultats

Notre étude a inclus la quasi-totalité des jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie âgées de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012 en France. Les taux d'incidence des événements d'intérêt retrouvés pour l'ensemble de la cohorte, indépendamment de l'exposition aux vaccins anti-HPV, sont cohérents avec la littérature disponible pour chacune des maladies à l'étude.<sup>9-12</sup>

Globalement, les résultats qui portent sur plus de 2,2 millions de jeunes filles dont environ 840 000 exposées à une vaccination anti-HPV, sont rassurants quant au risque de survenue des MAIs étudiées. L'exposition aux vaccins anti-HPV n'est pas significativement associée à la survenue des 14

événements d'intérêt pris dans leur ensemble. De même pour 12 des 14 maladies "auto-immunes" étudiées séparément.

Une association statistiquement significative entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et deux des événements étudiés, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le syndrome de Guillain-Barré, a en revanche été mise en évidence. L'interprétation de ces résultats doit être faite à la lumière des données de la littérature et des caractéristiques de notre étude.

## 5.2. Discussion générale

### 5.2.1. Mise en perspective avec les données de la littérature

Un grand nombre de publications sont disponibles dans la littérature au sujet de la sécurité d'emploi des vaccins anti-HPV, et plus particulièrement concernant le risque de MAIs : des rapports de cas cliniques et des études de pharmacovigilance, des revues bibliographiques et enfin quelques études pharmacoépidémiologiques. Bien que les rapports de cas cliniques et les bilans de cas notifiés aux systèmes de pharmacovigilance aient suggéré des signaux, la plupart des études pharmacoépidémiologiques bien conduites ne les ont pas confirmés.

- **Données de pharmacovigilance**

Plusieurs publications scientifiques rapportent des travaux menés à partir de données de pharmacovigilance aux Etats-Unis (système de notification des effets indésirables des vaccins VAERS).<sup>16-18</sup> Ces études doivent être interprétées avec prudence au regard des limites de la base VAERS : plusieurs cas, notamment ceux déclarés par les patients, ne sont ni validés, ni vérifiables ; la sous ou sur-notification des cas ne peut pas être estimée, les taux d'événements indésirables ne sont pas calculables, et il s'agit *in fine* d'un outil de détection de signal et en aucun cas la base ne permet d'inférer des liens de causalité entre un vaccin et les événements déclarés.

Deux études conduites aux Etats-Unis sur ces données ont mis en évidence des signaux différents (malgré le chevauchement partiel des périodes d'étude). Une première étude analysant environ 12 400 événements indésirables post-vaccin anti-HPV quadrivalent notifiés entre Juin 2006 et décembre 2008 a suggéré un taux de notification plus élevé qu'attendu pour ce qui est des syncopes et des événements thromboemboliques veineux.<sup>18</sup> Une seconde étude, basée sur 22 011 notifications d'événements indésirables chez des femmes entre 2006-2012, a mis en évidence une exposition aux vaccins anti-HPV plus fréquente parmi les cas notifiés de gastroentérite, arthrite, lupus systémique, vascularite, alopecie ou atteintes du système nerveux central que parmi les cas correspondant à d'autres types d'événements indésirables.<sup>17</sup>

Enfin, il est à noter qu'aucun signal concernant les maladies auto-immunes n'a été mis en exergue dans une étude descriptive des cas de pharmacovigilance notifiés au niveau mondial, réalisée par le titulaire de l'AMM du vaccin bivalent, Cervarix®.<sup>16</sup>



- **Revue bibliographiques**

Deux revues bibliographiques récentes ont conclu que les données existantes sont plutôt rassurantes quant au risque de MAIs après vaccination anti-HPV, bien qu'aucune n'ait formellement conclu à une absence de risque, notamment pour ce qui est des événements plus rares.<sup>19,20</sup>

Le titulaire de l'AMM du vaccin quadrivalent Gardasil® a également publié une revue bibliographique incluant une quinzaine d'études publiées depuis la commercialisation jusqu'en 2014, concluant que seules les syncopes et possiblement les infections de la peau ont été associées à la vaccination en post-AMM. D'après les auteurs, la survenue d'événements graves tels que les MAIs, incluant le syndrome de Guillain-Barré, a été largement étudiée sans qu'aucun signal ne soit détecté.<sup>21</sup>

- **Etudes de pharmacoépidémiologie**

Deux études de cohorte ont évalué un nombre considérable de MAIs différentes en utilisant de grandes bases de données, à l'image de notre étude : l'une s'est basée sur les données des registres médico-administratifs de population générale en Suède et au Danemark, et l'autre sur les données du réseau de soins de la Kaiser Permanente en Californie. Globalement, ces deux études n'ont pas mis en évidence d'association entre la vaccination anti-HPV et la plupart des maladies auto-immunes surveillées.<sup>9,10</sup> De façon isolée, des augmentations du risque statistiquement significatives ont été rapportées : pour le diabète de type 1, le syndrome de Raynaud ou le syndrome de Behcet dans l'étude nordique ou encore pour la thyroïdite d'Hashimoto dans la cohorte californienne.<sup>22,23</sup> Cette dernière montrait encore des diminutions significatives du risque de diabète de type 1 ou d'arthrites juvéniles. Cependant, une relation causale a finalement été écartée par les investigateurs dans ces deux études, compte-tenu du risque d'obtenir à tort des résultats significatifs lors de l'analyse d'événements d'intérêt multiples et après analyse de plusieurs critères de causalité, notamment en termes de force d'association, de relation temporelle et de cohérence intra et inter-études.

Une étude cas-témoins française a estimé l'association entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et six MAIs prédéfinies à partir de données issues de centres spécialisés de prise en charge des MAIs en France. La comparaison de 211 cas et 871 témoins n'a pas montré d'association entre la vaccination et la survenue de PTI, affections démyélinisantes du SNC, connectivites (Lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde et arthrites juvéniles) ou diabète de type 1. L'étude n'a pas pu conclure sur les risques de thyroïdite ou de SGB par manque de puissance statistique.<sup>12</sup>

Deux autres études se sont intéressées plus spécifiquement au risque de maladies démyélinisantes du SNC, et ont conclu à une absence d'association avec la vaccination anti-HPV : une nouvelle étude du nord de l'Europe menée à partir des bases de données du Danemark et de la Suède ayant analysé près de 4 millions de femmes âgées de 10 à 44 ans, dont environ 20% vaccinées, avec deux approches d'analyse différentes (cohorte ou self-controlled case series), et considérant une fenêtre à risque de 2 ans ;<sup>11</sup> et une étude conduite sur les données de la Kaiser Permanente en Californie, évaluant chez 780 cas et 3 885 témoins l'exposition à une vaccination anti-HPV dans différentes fenêtres de temps avant les premiers symptômes.<sup>23</sup>

Globalement, notre étude corrobore donc les résultats des études épidémiologiques antérieures qui n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de MAIs chez les filles vaccinées avec le vaccin anti-HPV quadrivalent.

### **5.2.2. Forces de l'étude**

La présente étude constitue, à notre connaissance, la plus grande cohorte de jeunes filles pour évaluer l'association entre la vaccination anti-HPV et le risque de maladies "auto-immunes". Basée sur les informations concernant plus de 2,2 millions de jeunes filles, soit deux fois plus que dans l'étude suédoise et danoise, elle est de loin la plus puissante par le nombre de filles vaccinées participantes et le temps du suivi (plus de 6 millions de personnes-années). Cette puissance très importante a permis d'inclure parmi les événements d'intérêt de l'étude des maladies rares qui n'avaient pas pu être investiguées dans les études précédentes.

Enfin, les bases du SNIIRAM couvrent l'ensemble de la population française et le régime général (hors SLM) représente environ 78% de la population féminine âgée de 13 à 16 ans (source : données SNIIRAM année 2013). Les résultats sont donc généralisables à la population générale française dans la tranche d'âge étudiée (13-16 ans), et ce d'autant plus qu'il est probable que les associations recherchées ne varient pas en fonction du régime d'affiliation de l'assurance maladie. De plus, les données provenant de bases de données médico-administratives, l'étude s'affranchit du biais d'information. Par ailleurs, le chaînage individuel des données ainsi que la possibilité de disposer d'un historique de deux ans avant l'inclusion, ont permis l'exclusion des individus ayant des antécédents connus de MAIs (cas prévalents).

### **5.2.3. Limites de l'étude**

#### **5.2.3.1. Liées à la source des données**

- **Identification des cas**

Toutes les MAIs n'ont pas pu être étudiées. En effet, seules des pathologies avec une symptomatologie assez grave ou aiguë pour justifier une hospitalisation et/ou susceptibles de donner lieu à une ALD et/ou pour lesquelles il existe un traitement spécifique pouvant être considéré comme traceur peuvent être identifiées à partir des bases de données utilisées. Certaines maladies dermatologiques comme le psoriasis ou le vitiligo sont des exemples de maladies n'ayant pu être étudiées. Par ailleurs, le suivi moyen relativement court dans notre cohorte ne permettait pas d'étudier des maladies avec délai au diagnostic trop long, comme la narcolepsie.<sup>24</sup> Enfin, certains syndromes n'ont pas été retenus dans le protocole en raison d'absence de critères d'identification précis et unanimement reconnus (code diagnostic CIM-10 ou médicaments traceurs) permettant leur repérage dans nos bases de données, e.g. la myofasciite à macrophages.

De plus, certaines MAIs ne peuvent être directement étudiées en tant que tel à travers les données du PMSI ou des ALD30 et hors liste. Ainsi, il n'existe pas de codes spécifiques et fiables de la CIM-10

permettant de distinguer les pancréatites auto-immunes des autres pancréatites et donc dans notre étude plusieurs codes de la CIM-10 identifiant les pancréatites (K85) ont été pris en compte. De même, pour les thyroïdites auto-immunes certains codes de la CIM-10 (parmi E03-E06) définissant les thyroïdites ont été intégrés (Annexe 3).

Les bases de données utilisées sont anonymes et ne comportent pas tous les détails cliniques, ne permettant donc pas la validation des cas. Néanmoins, l'identification des cas repose principalement sur des diagnostics posés lors de séjours hospitaliers ou mentionnés dans une ALD, donc renseignés par les cliniciens ayant assuré la prise en charge de ces cas.

- ***Chronologie des événements dans l'étude***

Seules les dates de délivrance des vaccins sont identifiables dans les bases du SNIIRAM, qui très probablement, ne correspondent pas à la date d'administration du vaccin pour un certain nombre de cas. Dans l'étude menée en Suède et au Danemark, qui disposait d'informations à la fois sur la date de délivrance et la date d'administration du vaccin anti-HPV, le délai médian entre la délivrance et la vaccination était de 2 jours.<sup>10</sup> Ceci suggère que l'utilisation de la date de délivrance comme date de début de l'exposition au vaccin ne devrait pas avoir entraîné un biais majeur dans l'estimation des délais dans notre étude.

Par ailleurs, les dates de survenue des premiers symptômes ne sont pas renseignées dans nos bases. Les événements étant identifiés par une hospitalisation ou la mise en ALD, la date qui définit leur survenue dans cette étude correspond au moment où leur diagnostic est établi plutôt qu'à celui de leurs premières manifestations cliniques. Cette limite pourrait introduire un biais d'autant plus important que les maladies sont à installation insidieuse et non spécifique, avec des délais longs entre les premiers symptômes et le diagnostic. Il ne peut donc pas être totalement exclu que certains événements diagnostiqués après exposition au vaccin ne soient en fait des cas prévalents.

- ***Caractéristiques de la population d'étude***

Les filles incluses étaient âgées de 13 à 16 ans et suivies jusqu'à la date de leur 17<sup>ème</sup> anniversaire au plus tard, compte-tenu des contraintes techniques des bases utilisées. Ainsi, nous avons étudié la survenue des événements d'intérêt à un âge où les taux d'incidence sont encore relativement faibles pour la plupart. La généralisation des résultats est donc limitée à des populations d'âge comparable.

Dans notre cohorte, très peu de jeunes filles ont reçu le vaccin bivalent (Cervarix®). Ainsi, les résultats de l'analyse en fonction de la spécialité doivent être interprétés très prudemment, en raison d'un temps de suivi et nombre d'événements particulièrement faibles pour Cervarix®.

### **5.2.3.2. Liées à la méthode d'analyse**

La même approche analytique, utilisant les mêmes variables d'ajustement, a été utilisée pour étudier des événements d'intérêt très hétérogènes. En effet, les MAIs présentent des caractéristiques épidémiologiques très variées, avec des taux d'incidence variant entre 0,3 et 15,3 / 100 000 personnes-années. Si certains facteurs comme les antécédents familiaux sont des facteurs de risque connus pour

la plupart des MAIs, d'autres sont plus spécifiques, comme les antécédents d'infection pour le syndrome de Guillain-Barré ou la zone géographique pour la sclérose en plaques. Les aspects cliniques, de diagnostic ou de prise en charge sont également très variables. Certaines MAIs sont d'apparition aiguë et avec des symptômes graves menant quasi-systématiquement à une hospitalisation, alors que d'autres s'installent très progressivement, avec des symptomatologies initiales peu spécifiques et/ou moins graves, conduisant à un diagnostic retardé et souvent posé en ville. Des approches différentes, utilisant des designs d'étude et/ou des sources de données plus adaptées à certains événements spécifiques pourraient avoir un intérêt, afin de mieux explorer les signaux détectés par cette méthode générale.

L'interprétation des associations observées doit prendre en compte les risques associés à la multiplicité des tests. Un nombre élevé d'événements a été testé, menant à une probabilité unilatérale de 30% de trouver à tort une association significative positive.

Enfin, une analyse séparée chez les filles présentant des antécédents de MAIs, bien qu'initialement envisagée n'a pas pu être réalisée compte-tenu du nombre très faible d'individus concernés et de la rareté des événements d'intérêt. Il pourrait être envisagé de réaliser *a posteriori* des analyses purement descriptives concernant la vaccination et la survenue d'hospitalisations et/ou ALD dans cette sous-population particulière.

### 5.2.3.3. Biais

- **Biais d'indication**

Il n'existe pas de contre-indications ou des mises en garde formelles concernant la vaccination anti-HPV pour les personnes à risque ou atteintes de MAIs. Les recommandations de vaccination en population générale s'appliquent à ces patients. Il est néanmoins possible qu'en pratique courante, les filles à plus haut risque de MAIs aient une probabilité différente d'être vaccinées contre le HPV. Si d'un côté la vaccination pourrait être freinée par crainte d'un possible déclenchement d'une poussée ou d'une nouvelle MAI chez un sujet prédisposé, d'un autre côté elle pourrait être proposée d'avantage dans cette même population, compte-tenu du risque accru de développer un cancer du col de l'utérus en raison des effets immunosuppresseurs des traitements des MAIs. Les filles présentant des hospitalisations ou ALD pour les événements étudiés ou ayant reçu des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs avant l'inclusion, critères évocateurs d'un antécédent personnel de MAI, ont été exclues de la cohorte, minimisant en partie l'impact de ce biais. Néanmoins, il n'est pas possible de prendre en compte dans les analyses d'autres facteurs de risque connus, comme les antécédents familiaux de MAIs, et qui pourraient être également associés à la vaccination. L'impact de ce potentiel facteur de confusion résiduel sur nos résultats, probablement faible, ne peut pas être estimé.

- **Biais de détection**

Le fait d'être vacciné s'insère probablement dans une démarche de recours aux soins plus globale. Ainsi, il est probable que les jeunes filles ayant reçu le vaccin anti-HPV consultent plus régulièrement des médecins, et de ce fait aient un meilleur accès au diagnostic en cas de problème de santé. En effet, dans notre étude les filles vaccinées au cours du suivi avaient des taux de recours aux soins et d'autres vaccinations plus élevés que les non exposées, aussi bien avant l'inclusion qu'au cours du suivi (à noter, pour ce qui est des hospitalisations au cours du suivi, quand les séjours pour séance<sup>b</sup> ou sans nuitée n'étaient pas pris en compte, la différence entre les groupes persistait, même si elle était atténuée : 13% des filles vaccinées avaient eu au moins un séjour hospitalier au cours du suivi versus 10% des filles non vaccinées). Afin de minimiser l'impact de ce biais, le modèle mis en œuvre pour les analyses principales a pris en compte des indicateurs du recours aux soins avant l'inclusion et au cours du suivi. Néanmoins, la prise en compte de l'indicateur d'hospitalisations et de consultations au cours du suivi comme une variable fixe au cours du temps (fréquence moyenne annuelle, correspondant au nombre total d'hospitalisations rapporté à la durée de suivi jusqu'à 3 mois avant événement ou censure), n'est pas optimal. En effet, cette approche ne permet pas d'ajuster sur des variations du nombre d'hospitalisations et de consultations au cours du suivi, notamment des variations éventuelles sur une période relativement proche de l'événement.

- **Biais de confusion**

Les visites médicales rapprochées nécessaires au respect du schéma vaccinal représenteraient des opportunités supplémentaires pour initier des démarches diagnostiques. Parmi les jeunes filles atteintes de MAIs, celles qui ont été vaccinées auraient ainsi plus de « chances » d'être diagnostiquées que les non vaccinées. Dans cette éventualité, nos résultats pourraient avoir surestimé l'association entre vaccins anti-HPV et risque de MAIs.

Par ailleurs, les caractéristiques socio-culturelles, démographiques et économiques des individus constituent des déterminants importants du recours aux soins en général et aux vaccins en particulier. De plus, il est probable que le niveau socio-économique soit également associé au risque de survenue d'un certain nombre de MAIs. Nos analyses ont toutes été ajustées sur les indicateurs socioéconomiques disponibles dans la base du SNIIRAM (CMU-c et indice de défavorisation de la commune de résidence). Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure l'existence d'un biais de confusion résiduel.

- **Biais de classement**

Le risque de classer à tort comme non exposées des filles ayant été vaccinées entre la date de commercialisation (23 novembre 2006) et la date de remboursement par la Collectivité (11 Juillet 2007) ne peut pas être écarté. Ces consommations non remboursables ne sont en effet pas identifiables dans

---

<sup>b</sup> Une séance au sens du PMSI-MCO est définie par un séjour de moins de 24 heures dans un établissement pour l'un des motifs thérapeutiques suivants à l'exclusion de tout autre : épuration extrarénale, chimiothérapie pour tumeur, radiothérapie, transfusion sanguine, oxygénothérapie hyperbare et aphérèse sanguine.

le SNIIRAM. Le nombre total de doses vendues durant cette période est estimé à 5 570 doses (source : données IMS Health), correspondant à environ entre 1 800 à 5 000 filles vaccinées. Ce nombre reste faible au regard du nombre total de filles vaccinées incluses dans notre étude. De plus, aucune campagne de vaccination en dehors du circuit de dispensation en ville n'a eu lieu pour les vaccins étudiés.

### **5.3. Discussion concernant le risque de maladies intestinales chroniques inflammatoires après vaccination**

Notre étude montre une association faible mais statistiquement significative entre vaccin anti-HPV et diagnostic de maladie intestinale chronique inflammatoire.

Afin d'assurer la validité des cas de MICI, seuls les diagnostics de MICI (hospitalisation ou ALD) précédés d'une endoscopie digestive basse ont été retenus. En effet, d'après les experts, cet acte est indispensable pour le diagnostic des maladies intestinales chroniques inflammatoires, et est systématiquement réalisé à l'hôpital sous anesthésie générale dans cette tranche d'âge.

L'analyse principale ne prévoyait pas une période de latence après vaccination, durant laquelle la capacité à distinguer les cas prévalents et incidents n'est pas complètement assurée. En effet, les délais de survenue d'une MAI après l'administration d'un vaccin, sous l'hypothèse qu'une relation existe, sont inconnus et probablement très différents selon le type de MAI. Dans le cas des MICI plusieurs mois s'écoulent souvent entre les premiers symptômes de la maladie, assez peu spécifiques, et le diagnostic ; les délais entre les deux pouvant aller de 3 à 9 mois, voire plus, d'après les différents avis d'experts et de certaines études observationnelles. Ainsi, il est probable que les cas de MICI diagnostiqués au cours des premiers mois suivant la vaccination fassent souvent suite à des premiers symptômes apparus avant la vaccination, suggérant que l'attribution de ces cas à l'exposition au vaccin peut être questionnée. L'analyse de sensibilité réalisée par fenêtres à risque montre que le HR de MICI est le plus élevé pour la période de 0 à 3 mois suivant la première dose de vaccin anti-HPV, et tend à diminuer au cours du temps (HR<sub>0-3 mois</sub> : 1,30 [0,94-1,79] ; HR<sub>3-12 mois</sub> : 1,23 [0,99-1,52] ; HR<sub>>12mois</sub> : 1,12 [0,91-1,38]). En outre, lorsque la période de 3 mois suivant la délivrance de la première dose de vaccin est censurée, ce HR devient non significatif (HR<sub>a</sub> : 1,14 [0,97-1,35]). Ces résultats suggèrent que l'association mise en évidence dans notre étude entre vaccin anti-HPV et MICI pourrait refléter une fréquence plus importante de la vaccination parmi les jeunes filles ayant une MICI débutante pas encore diagnostiquée, du fait notamment des contacts répétés avec le système de soins en lien avec leurs symptômes précoces, donnant ainsi lieu à un phénomène de causalité inverse. A noter que le vaccin anti-HPV n'est pas contre-indiqué en cas de MICI. Au contraire, certaines vaccinations ont pu être recommandées chez des patients atteints de MICI traités par immunosuppresseurs pour éviter la survenue d'infections susceptibles d'aggraver la maladie.

L'existence d'une relation causale entre exposition au vaccin anti-HPV et risque de survenue d'une MICI ne peut cependant pas être totalement exclue. Néanmoins, aucun signal de sur-risque de MICI n'a été suggéré par les études antérieures sur la sécurité des vaccins anti-HPV. L'association entre la survenue de MICI et d'autres vaccins a fait l'objet de plusieurs études avec des résultats contradictoires. Certains

auteurs ont observé une augmentation du risque associée à une vaccination contre la poliomyélite ou contre la coqueluche,<sup>25,26</sup> tandis que d'autres concluent à une absence d'association concernant les vaccins contre la tuberculose ou la variole,<sup>27</sup> ou encore les vaccins anti-H1N1.<sup>28</sup> Parmi les études évaluant spécifiquement la vaccination anti-HPV, seule la cohorte du nord de l'Europe s'est intéressée à la survenue de maladie intestinale chronique inflammatoire.<sup>10</sup> Les résultats ne montrent pas de sur-risque, que ce soit pour la maladie de Crohn (HR<sub>a</sub> : 0,85 [0,62-1,17]) ou pour la rectocolite hémorragique (HR<sub>a</sub> : 0,71 [0,49-1,03]).

On ne peut exclure que la faible association observée soit expliquée par le hasard ou par des facteurs confondants résiduels, non pris en compte dans les analyses. Ce résultat constitue donc au plus un signal au regard du nombre d'analyses effectuées, et nécessiterait d'être investigué par d'autres études. Notamment, des études de terrain avec recueil de données cliniques, éventuellement conduites sur les données de registres déjà existants, permettraient de palier aux limites des données médico-administratives.

#### **5.4. Discussion concernant le risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination**

Un risque augmenté de SGB après vaccination anti-HPV a été mis en évidence dans notre étude. Ce résultat paraît robuste au regard des résultats des analyses de sensibilité et en sous-groupes prévus au protocole. Cependant, cette association forte doit être interprétée avec prudence. En effet, il s'agit d'un des événements les plus rares parmi les EIs de l'étude, et les estimations des associations sont associées à des intervalles de confiance très larges avec donc beaucoup d'incertitude.

- ***Validité des résultats***

Dans notre étude, un taux d'incidence brut de syndrome de Guillain-Barré de 0,7/100 000 personnes-années a été observé (et de 0,4/100 000 personnes-années chez les filles non-vaccinées). Ce résultat est très cohérent avec les données épidémiologiques retrouvées dans la littérature. Parmi les études épidémiologiques les plus récentes analysées dans une revue systématique de 2009,<sup>29</sup> certaines ont estimé l'incidence de syndrome de Guillain-Barré par tranche d'âge : 0,74/100 000 chez les 10-19 ans dans une région chinoise,<sup>30</sup> et entre 0,42 et 0,66/100 000 pour les adolescents âgés de 15 à 19 ans en Grèce et aux Pays-Bas respectivement.<sup>29</sup> Deux études ont fourni des taux d'incidence par sexe. Le taux d'incidence chez les filles âgées de 10 à 19 ans a été de 0,69 dans une étude italienne,<sup>31</sup> et de 0,42 dans une étude canadienne. Dans la cohorte du nord de l'Europe, l'incidence de syndrome de Guillain-Barré chez les filles âgées de 10 à 17 ans était de 1,2/100 000.<sup>10</sup>

Bien qu'un retour au dossier médical du patient ne soit pas possible à partir des données anonymes du SNIIRAM, la validité des cas de SGB analysés dans notre étude est présumée élevée. Un séjour hospitalier d'une durée minimum de 6 jours, ou bien 2 séjours différents indépendamment de leur durée, avec syndrome de Guillain-Barré comme diagnostic principal ou relié, définissait la survenue d'un cas.

Ces "critères de validité" des cas ont été proposés par un expert neuro-pédiatre en aveugle du statut vaccinal. La durée médiane du séjour hospitalier au cours duquel le diagnostic de syndrome de Guillain-Barré a été identifié est supérieure à deux semaines (médiane de 12 jours pour les filles non vaccinées et 16 jours pour les filles vaccinées).

Dans la plupart des études disponibles (notamment par notification), la survenue de l'événement a été étudiée dans une fenêtre considérée à risque de 42 jours (6 semaines) suivant une vaccination. Ce choix repose sur les données de notification, surtout celles provenant des Etats-Unis lors de la vaccination contre la grippe H1N1 en 1976, où une augmentation de l'incidence de syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines après vaccination avait provoqué la suspension de la campagne vaccinale. Certains auteurs suggèrent qu'une association entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré n'est plausible que si le cas survient dans les 5 à 42 jours après vaccination,<sup>32</sup> même si d'autres études ont inclus des analyses de sensibilité en considérant des fenêtres à risques plus longues, allant de 8 ou 10 semaines<sup>33,34</sup> jusqu'à 3 ou 6 mois.<sup>35,36</sup> De façon cohérente, dans notre étude le sur-risque de SGB est maximal au cours de la fenêtre de 0 à 3 mois suivant la dernière dose de vaccin puis tend à diminuer par la suite. Dans cette fenêtre, le risque de survenue d'un SGB était significativement augmenté quel que soit le numéro de la dose. Les résultats ne suggèrent pas de différence dans la force de l'association entre vaccin anti-HPV et SGB selon le numéro d'ordre de dose du vaccin.

- **Saisonnalité et antécédents d'infection**

Une association temporelle entre une maladie infectieuse virale ou bactérienne récente et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré est souvent rencontrée. Plusieurs études ont montré qu'environ deux tiers des cas sont précédés d'une infection gastro-intestinale ou respiratoire dans les 3 mois avant le diagnostic. Les principaux agents infectieux impliqués sont la bactérie *Campylobacter jejuni*, les virus influenza, les cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr, entre autres.<sup>37</sup> Dans notre étude, compte-tenu de l'absence de données cliniques dans les bases de données utilisées, les antécédents d'infection(s) n'ont pas pu être pris en compte dans les analyses. Cependant, la répartition de la prise d'antibiotiques, antitussifs et antihistaminiques un mois avant le diagnostic de SGB n'est pas différente entre les filles vaccinées et non vaccinées et la prise en compte de la saison de survenue du cas ne modifie pas les estimations des Hazard Ratios. De plus il n'y a pas de raison de penser que le risque infectieux soit un facteur confondant de la relation observée, car il n'y a pas de données soutenant l'hypothèse d'une association entre une infection en cours ou récente et la vaccination anti-HPV.

Certaines études suggèrent une saisonnalité dans l'incidence de syndrome de Guillain-Barré, avec une fréquence plus élevée les mois d'hiver comparativement à l'été, alors que d'autres ne l'ont pas observé. Ceci pourrait être expliqué par des saisonnalités opposées de deux des principales maladies infectieuses connues comme facteur de risque de syndrome de Guillain-Barré : les gastroentérites à *Campylobacter*, plus fréquentes l'été, et les syndromes grippaux, plus fréquents l'hiver. Par ailleurs, nos données montrent une légère saisonnalité pour la vaccination anti-HPV en France : les initiations du



schéma vaccinal baissent pendant les mois de juillet et août avant d'atteindre un pic au moment de la rentrée scolaire. Une analyse de sensibilité prenant en compte la saison a donc été conduite, obtenant des résultats très similaires à ceux de l'analyse principale et suggérant donc que l'association mise en évidence est peu susceptible d'être expliquée par un phénomène de saisonnalité. Par ailleurs, l'association restait inchangée après ajustement supplémentaire sur l'année calendaire en cours, suggérant que la pandémie grippale H1N1 de 2009-2010 n'a pas eu d'impact sur nos résultats.

- **Mise en perspective avec les données de la littérature**

Des cas isolés ou des séries de cas ont été rapportés concernant la survenue de SGB suite à l'administration de plusieurs vaccins, dont vaccin antirabique, vaccin antipoliomyélitique oral, vaccins antigrippaux, vaccins rougeole-oreillons-rubéole (ROR), vaccins tétaniques ou vaccins contre l'hépatite B. Le syndrome de Guillain-Barré figure d'ailleurs dans les RCP de nombreux vaccins (rubrique 4.8 – Effets indésirables). Néanmoins, une coïncidence temporelle entre la vaccination et l'événement ne prouve pas une relation de cause à effet, et peu d'études pharmacoépidémiologiques bien conduites ont réussi à démontrer une telle relation.

### **Données de pharmacovigilance**

Plusieurs études sur le syndrome de Guillain-Barré post-vaccination anti-HPV ont été réalisées sur les données de notifications spontanées d'effets indésirables liés aux vaccins aux USA (base VAERS). Des résultats contradictoires ont été publiés au sujet des notifications au cours des premières années après la commercialisation des vaccins anti-HPV : Souayah et coll. suggèrent que des cas de syndrome de Guillain-Barré ont été plus fréquemment notifiés après vaccination anti-HPV entre 2006 et 2009, comparativement aux autres vaccins et comparativement à la population générale (2,5 fois à 10 fois plus),<sup>38</sup> ce qui n'est pas observé par Slade et coll. pour une période similaire (2006-2008).<sup>18</sup> Une analyse plus récente portant sur 45 cas de syndrome de Guillain-Barré notifiés entre 2010 et 2012 (9 cas chez les filles vaccinées par vaccins anti-HPV), suggère l'absence de signal rapportant un proportional reporting ratio inférieur à 1 en comparaison des autres vaccins, qu'il s'agisse de l'analyse principale ou des analyses de sensibilité faisant varier des fenêtres à risque ou des analyses en sous-groupes.<sup>32</sup>

En France, après consultation du centre régional de pharmacovigilance en charge du suivi national de la vaccination HPV, 14 cas ont été notifiés depuis la commercialisation des vaccins anti-HPV, parmi lesquels 5 cas semblent imputables à la vaccination (3 par Gardasil® et 2 par Cervarix®).

### **Etudes pharmacoépidémiologiques**

Très peu d'études pharmacoépidémiologiques ont permis d'évaluer l'association entre la vaccination anti-HPV et la survenue de MAIs en incluant le SGB comme événement d'intérêt. En effet, le nombre de cas de syndrome de Guillain-Barré observés dans ces études était trop faible empêchant toute conclusion à ce sujet.<sup>12</sup> Seule l'étude du nord de l'Europe a inclus un nombre d'individus suffisamment élevé (toute la population féminine danoise et suédoise âgées de 10 à 17 ans) pour pouvoir étudier une maladie d'aussi faible incidence.<sup>10</sup> Dans cette étude, 28 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été

rapportés chez les non-exposées (taux d'incidence de 1,18/100 000 personnes-années), et aucun cas dans les 6 mois suivant l'exposition à une vaccination anti-HPV. Ce résultat, *a priori* en faveur d'une absence d'association, est néanmoins source d'interrogations du fait de l'absence totale de cas chez les vaccinées. Pendant la période de l'étude, quelques cas de syndrome de Guillain-Barré après vaccination anti-HPV ont pourtant été notifiés aux systèmes de pharmacovigilance danois et suédois.

L'association entre l'exposition à d'autres vaccins et la survenue de syndrome de Guillain-Barré a néanmoins fait l'objet de plusieurs études. La plupart de ces études s'intéressaient aux vaccins antigrippaux : certaines n'ont pas montré d'augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination, alors que d'autres ont mis en évidence une association statistiquement significative, avec des risques relatifs variant de 1,5 à 4,4, pour un nombre de cas attribuables de 1 par million de vaccinés contre la grippe saisonnière<sup>39</sup> ou de 1 à 2 cas par million de vaccinés contre la grippe H1N1.<sup>34,40,41</sup>

Une revue publiée en 2000 faisait état de plusieurs études portant sur d'autres vaccins, notamment contre la rougeole, l'hépatite B, le tétanos ou la poliomyélite, et qui ont conclu à une absence de lien entre la vaccination et la survenue de SGB.<sup>42</sup> Enfin, trois autres études publiées plus récemment suggèrent également que le risque de SGB n'est pas augmenté après vaccination. Deux larges études portaient sur la vaccination en général : une étude sur la base de données anglaise GPRD<sup>43</sup> et une autre sur la base Kaiser Permanente en Californie du Nord<sup>33</sup> qui ont analysé 228 et 415 cas de SGB respectivement, ou encore une étude américaine étudiant l'exposition à un vaccin anti-méningocoque chez une centaine de cas.<sup>44</sup>

- **Synthèse et impact en santé publique**

A notre connaissance, la présente étude est la première étude pharmacoépidémiologique à suggérer une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré associé à la vaccination anti-HPV. Bien que, comme discuté ci-dessus, il existe de nombreux arguments en faveur de la validité de nos résultats, on ne peut exclure l'éventualité que cette association entre la survenue de cas de syndrome de Guillain-Barré et la vaccination anti-HPV soit due au hasard. Cependant, la force de l'association mise en évidence et sa robustesse au travers des différentes analyses de sensibilité réalisées rendent peu probable cette éventualité. Par ailleurs, comme le suggère un ouvrage récent, la vaccination pourrait constituer un facteur déclencheur, provoquant chez une personne prédisposée la manifestation d'une maladie sous-jacente qui se serait sinon révélée plus tard, plutôt que comme sa cause.<sup>45</sup> Pour ces raisons, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et investigués dans d'autres études.

Quoi qu'il en soit, ce résultat ne signifie pas que tous les cas survenant après la vaccination sont attribuables au vaccin. Sous l'hypothèse d'une relation causale et considérant le résultat de l'analyse principale ( $HR_a = 4,00$ ) le nombre de cas attribuables aux vaccins anti-HPV est de 2 cas supplémentaires pour 100 000 filles vaccinées (comparées aux non vaccinées de mêmes âges). Néanmoins, si on fait l'hypothèse, en accord avec la littérature et la plausibilité physiopathologique connue à ce jour, que les cas survenant dans les trois mois après vaccination sont plus directement liés aux vaccins, le nombre de cas attribuables aux vaccins anti-HPV, sous l'hypothèse d'une relation causale et d'un  $HR_a$  de 11,79, est d'un cas supplémentaire pour 100 000 filles vaccinées (comparées

aux non vaccinées de mêmes âges). Ce nombre est néanmoins très faible et correspond, sous l'hypothèse d'une couverture vaccinale à 50%, à 2 cas de syndrome de Guillain-Barré par génération de jeunes filles arrivant à l'âge de vaccination.

De manière générale, l'évolution d'un SGB chez l'enfant est plus favorable que chez l'adulte.<sup>46</sup> En effet, les durées d'hospitalisation pour la prise en charge d'un SGB sont significativement plus courtes chez l'enfant<sup>47,48</sup> et les taux de récupération complète sans séquelles sont estimés entre 90 et 100%.<sup>49,50</sup> L'évolution des cas de syndrome de Guillain-Barré identifiés dans notre étude a été favorable après le séjour hospitalier du diagnostic. Aucun décès n'a été enregistré parmi les cas dans les données du SNIIRAM jusqu'à la fin du suivi dans l'étude.

## **5.5. Autres résultats d'intérêt particulier**

### **Sclérose en plaques**

La sclérose en plaques était un des sous-événements étudiés, parmi les affections démyélinisantes du SNC. L'analyse de cet événement n'a pas mis en évidence une augmentation de risque de SEP après vaccination anti-HPV (HR<sub>ajusté</sub> : 0,93 [IC95% : 0,65-1,33] ; p=0,69). Ce résultat est cohérent avec celui observé dans l'étude nordique spécifiquement dédiée à l'étude de cet événement.<sup>11</sup>

### **Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)**

Dans nos analyses par sous-événement, il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre l'encéphalomyélite aiguë disséminée, une des affections démyélinisantes du SNC étudiées, et la vaccination anti-HPV. Il faut noter que l'incidence de cette pathologie est extrêmement faible et qu'elle ne faisait pas partie des événements d'intérêt de l'analyse principale. Il n'a été observé que 10 cas sur l'ensemble du suivi de notre cohorte, 7 chez les non exposées et 3 après vaccination (HR<sub>ajusté</sub> : 3,39 [IC95% : 0,65-17,55] ; p=0,15). Donc notre étude manque à l'évidence de puissance statistique suffisante. Des auteurs italiens ont publié une étude descriptive incluant plus de 400 cas d'EMAD survenus après une vaccination, notifiés aux systèmes de pharmacovigilance européen et nord-américain. Il est à noter que les vaccins anti-HPV étaient les plus fréquemment rencontrés parmi les cas d'EMAD chez les jeunes enfants et adolescents. Ils représentaient plus de 25% des cas dans la tranche d'âge 6 – 17 ans dans la base VAERS et plus de 50% des cas chez les 3-17 ans dans la base Eudravigilance.<sup>51</sup>

### **Thyroïdites**

Dans notre étude, lors des analyses en sous-groupes en fonction de la spécialité de vaccin anti-HPV, une association significative a été observée entre l'exposition au vaccin bivalent Cervarix® et la survenue de thyroïdites (HR<sub>ajusté</sub> : 2,43 [IC95% : 1,27-4,66] ; p=0,007). Ce résultat est en ligne avec les résultats de l'étude post-autorisation conduite par le titulaire d'AMM de ce vaccin à la demande des autorités européennes. L'étude, menée en Angleterre sur les données de la base GPRD, suggère un risque presque 4 fois supérieur chez les filles vaccinées comparativement aux non exposées (RR : 3,75 [IC95% : 1,25 – 11,31]).<sup>52</sup> Par ailleurs, un déséquilibre non statistiquement significatif du nombre de cas

de thyroïdite a également été rapporté dans une méta-analyse d'essais cliniques publiée par le laboratoire titulaire de l'AMM de Cervarix®. Cette étude comparait chez plus de 68 000 individus, la survenue d'événements indésirables après administration d'un vaccin avec AS04 comme adjuvant (incluant Cervarix®) versus placebo : 12 cas de thyroïdite versus 6, pour un RR de 1,64 (0.56-5.36).<sup>53</sup>

## 6. Conclusion

Dans cette cohorte de plus de 2 millions de jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie, âgées de 13 à 16 ans, suivies de 2008 à 2013, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation globale du risque de survenue d'une MAI chez celles ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-HPV comparativement aux non vaccinées. Ce résultat global est en accord avec les données de la littérature concernant l'association entre la vaccination anti-HPV et le risque de MAIs.

Pour 2 des 14 événements étudiés, les MICI et le SGB, une association significative avec la vaccination anti-HPV a été mise en évidence. Cette association était particulièrement marquée pour le SGB. La présente étude est la première étude pharmacoépidémiologique suggérant une association entre la vaccination anti-HPV et ces deux MAIs et ces résultats restent donc à confirmer.

En ce qui concerne les MICI, il est probable que la faible association observée soit expliquée par un biais de causalité inverse, par le hasard ou par des facteurs confondants résiduels non pris en compte dans les analyses. De plus, la littérature ne suggère pas que la vaccination (de manière générale) soit un facteur de risque de ces pathologies. Ce résultat nécessite donc d'être investigué par d'autres études.

Le résultat concernant l'augmentation du risque de SGB après vaccination anti-HPV paraît robuste au regard des résultats des analyses de sensibilité et en sous-groupes. Si des études ont rapporté une association entre la survenue de ce syndrome et différentes vaccinations, nombre d'autres ne montrent aucune augmentation du risque de SGB chez les personnes vaccinées. Bien que l'augmentation de risque rapportée dans notre étude soit marquée en termes relatifs, nos résultats suggèrent que le nombre absolu de cas qui pourraient être imputables au vaccin anti-HPV est très faible du fait de la rareté du SGB. Ainsi, en faisant l'hypothèse (non établie) que l'association mise en évidence est bien de nature causale, le nombre de cas de SGB attribuables à la vaccination serait de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100.000 jeunes filles vaccinées.

## 7. Références bibliographiques

1. HCSP, Website of Haut Conseil de la Santé Publique. Available from: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>, [Website in French], 10/09/2014.
2. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003;2:119–125.
3. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010;160:1–9.
4. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF, Eddins DL, Bryan JA. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol.* 1979;110:105–123.
5. Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M, VAESCO-GBS Case-Control Study Group. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ.* 2011;343:d3908.
6. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination (a multi-country European epidemiological investigation) Stockholm: ECDC; September 2012.
7. Fonteneau L, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. *BEH.* 2013;72–76.
8. INVS, Website of the Institut de Veille Sanitaire. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>, [Website in French]. 31/12/2014.
9. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw K-L, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012;271:193–203.
10. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013;347:f5906.
11. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA.* 2015;313:54–61.
12. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, Labauge P, Berquin P, Penfornis A, Benhamou P-Y, Nicolino M, Simon A, Viillard J-F, Costedoat-Chalumeau N, Courcoux M-F, Pondarré C, Hilliquin P, Chatelus E, Foltz V, Guillaume S, Rossignol M, Abenhaim L, PGRx-AID Study Group. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med.* 2014;275:398–408.
13. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailer L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2015;36:411–417.
14. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Épidémiologie Santé Publique.* 2010;58:286–290.

15. ATIH, Website of the Technical Hospitalization Information Agency (ATIH). Available from: <http://www.atih.sante.fr>, [Website in French].
16. Angelo M-G, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:456–465.
17. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1225–1231.
18. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE, Iskander J. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009;302:750–757.
19. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, Gentili M, Brusadelli T, Clementi E, Radice S. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13:736–741.
20. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf.* 2013;36:393–412.
21. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, Sings HL, Perez G, Haupt RM, Saah AJ, Lievano F, Velicer C, Drury R, Kuter BJ. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety - 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;
22. Klein NP, Ray P, Carpenter D, Hansen J, Lewis E, Fireman B, Black S, Galindo C, Schmidt J, Baxter R. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. *Vaccine.* 2010;28:1062–1068.
23. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, Sy LS, Chao C, Hechter R, Tseng HF. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014;71:1506–1513.
24. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet Lond Engl.* 2007;369:499–511.
25. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gamborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis.* 2011;5:577–584.
26. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Vaccination and Risk for Developing Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;13:1405–1415.e1.
27. Villumsen M, Jess T, Sørup S, Ravn H, Sturegård E, Benn CS, Aaby P, Roth A. Risk of inflammatory bowel disease following Bacille Calmette-Guérin and smallpox vaccination: a population-based Danish case-cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1717–1724.
28. Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ.* 2011;343:d5956.
29. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2009;32:150–163.
30. Cheng Q, Wang D-S, Jiang G-X, Han H, Zhang Y, Wang W-Z, Fredrikson S. Distinct pattern of age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Harbin, China. *J Neurol.* 2002;249:25–32.

31. Chiò A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R, Piemonte and Valle d'Aosta Register for Guillain-Barré Syndrome. Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology*. 2003;60:1146–1150.
32. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, Offutt-Powell TN, Singh KP, Bae S. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10:232–237.
33. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, Klein NP. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57:197–204.
34. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher R-M, Landry M, De Serres G. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA*. 2012;308:175–181.
35. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset J-M, Papeix C, Lyon-Caen O, Benichou J, Rossignol M, Lucien Abenhaim for the GBS-PGRx Study Group. Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*. 2011;174:326–335.
36. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169:382–388.
37. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2005;366:1653–1666.
38. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine*. 2011;29:886–889.
39. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, Stukel TA, Crowcroft NS, McGeer AJ, Zinman L, Deeks SL. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:769–776.
40. Greene SK, Rett M, Weintraub ES, Li L, Yin R, Amato AA, Ho DT, Sheikh SI, Fireman BH, Daley MF, Belongia EA, Jacobsen SJ, Baxter R, Lieu TA, Kulldorff M, Vellozzi C, Lee GM. Risk of confirmed Guillain-Barre syndrome following receipt of monovalent inactivated influenza A (H1N1) and seasonal influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink Project, 2009-2010. *Am J Epidemiol*. 2012;175:1100–1109.
41. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, Cunningham F, Garman P, Greene SK, Lee GM, Vellozzi C, Yih WK, Gellin B, Lurie N, H1N1 GBS Meta-Analysis Working Group. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:1461–1468.
42. Seneviratne U. Guillain-Barré syndrome. *Postgrad Med J*. 2000;76:774–782.
43. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med*. 2006;166:1301–1304.
44. Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Chan KA, Cochrane T, Funch DP, Dashevsky I, Duddy AL, Gladowski P, Greenberg SA, Kramer JM, McMahon-Walraven C, Nakasato C, Spettell CM, Syat BL, Wahl PM, Walker AM, Zhang F, Brown JS, Platt R. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:1350–1358.
45. Guimezanes A, Mathieu M. Vaccination : agression ou protection. Choc Santé. Inserm; 2015.
46. Ryan MM. Pediatric Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:689–693.

47. Hung P-L, Chang W-N, Huang L-T, Huang S-C, Chang Y-C, Chang C-J, Chang C-S, Wang K-W, Cheng B-C, Chang H-W, Lu C-H. A clinical and electrophysiologic survey of childhood Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol*. 2004;30:86–91.
48. Koul R, Al-Futaisi A, Chacko A, Fazalullah M, Nabhani SA, Al-Awaidy S, Al-Busaidy S, Al-Mahrooqi S. Clinical characteristics of childhood guillain-barré syndrome. *Oman Med J*. 2008;23:158–161.
49. Devos D, Magot A, Perrier-Boeswillwald J, Fayet G, Leclair-Visonneau L, Ollivier Y, Nguyen The Tich S, Pereon Y. Guillain-Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. *Muscle Nerve*. 2013;48:247–251.
50. Roodbol J, de Wit M-CY, Aarsen FK, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2014;19:121–126.
51. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Clementi E, Radice S. Acute disseminated encephalomyelitis onset: evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. *PLoS One*. 2013;8:e77766.
52. ENCePP, Website of European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Available from: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=9382>. 10/04/2015.
53. Verstraeten T, Descamps D, David M-P, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, Dubin G, Breuer T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2008;26:6630–6638.



## 8. Annexes

### Annexe 1: Algorithme de définition d'un antécédent de maladie auto-immune

La présence d'antécédents de MAIs est définie par l'identification, au cours des deux années précédant la date d'origine :

- d'un des 14 événements d'intérêt de l'étude. Ces événements sont identifiés à l'aide d'algorithmes similaires à ceux utilisés pour les cas incidents *i.e.* en prenant en compte les données d'hospitalisation, des ALDs ou encore des médicaments spécifiques (cf. Annexe 3). Contrairement aux cas incidents, des hospitalisations avec un des Els codés en DAS (diagnostic associé) et les ALDs déjà terminées, en plus de celles actives, ont également été prises en compte pour la définition d'un antécédent de MAI.

OU

- d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, listés ci-dessous :

#### Classe L04A Immunosuppresseurs

##### Classe L04AA - Immunosuppresseurs sélectifs

leflunomide  
abatacept  
teriflunomide  
natalizumab  
fingolimod  
belimumab  
vedolizumab  
eculizumab  
thymoglobuline  
mycophenolate  
éverolimus  
sirolimus  
belatacept  
globulines anti lymphocitaires fresenius  
alemtuzumab

##### Classe L04AB - Inhibiteurs TNF-alpha

certolizumab  
etanercept  
infiximab  
golimumab  
adalimumab

##### Classe L04AC - Inhibiteurs interleukines

canakinumab  
anakinra  
tocilizumab  
ustekinumab  
basiliximab

##### Classe L04AD - Inhibiteurs calcineurine

ciclosporine  
tacrolimus

##### Classe L04AX - Autres immunosuppresseurs

azathioprine  
méthotrexate  
pirfénidone  
pomalidomide  
lénalidomide  
thalidomide

##### Classe P01B - Aminoquinolés

chloroquine  
hydroxychloroquine

##### Classe M01 C - Antirhumatismaux spécifiques

aurotioprol  
D-pénicillamine

##### Classe A07EC - Acide aminosalicylique et analogues

salazopyrine  
mésalazine

##### Classe L01AA01 - Agents alkylants

cyclophosphamide

## Annexe 2 : Liste des vaccins (HPV ou autres) consommés et utilisés au cours de l'étude

Classe ATC	Nom du Principe Actif	Code CIP	Nom de commercialisation
J07AG01	ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	3348063	IMMU-PHILUS 1 SERINGUE ET AIGUILLE, LYOPHILISAT ET
J07AG01	HAEMOPHILUS INFLUENZAE B, ANTIGENE PURIFIE CONJUGUE	3347201	ACT HIB 10 MICROG/0,5ML PDR SOL INJ 1
J07AG01	HAEMOPHILUS INFLUENZAE B, ANTIGENE PURIFIE CONJUGUE	3347193	HIBEST 0,01MG/0,5ML PDR ET SOL 1
J07AH02	MENINGOCOQUES, ANTIGENES POLYSACCHARIDIQUES	3708225	MENJUGATEKIT 10 MCG PDR INJ 1
J07AH02	MENINGOCOQUES, ANTIGENES POLYSACCHARIDIQUES	3627739	NEISVAC SUSP INJ 1/5 ML
J07AH02	MENINGOCOQUES, ANTIGENES POLYSACCHARIDIQUES	3815010	MENINGITEC SUSP INJ SERINGUE 1/5 ML
J07AJ02	COQUELUCHE, ANTIGENE PURIFIE	3111674	VAXICOQ MERIEUX SUSP INJ 1/5 ML
J07AJ51	COQUELUCHE, BACTERIE ENTIERE INACTIVE EN ASS. AVEC ANATOXINES	3066459	VACCIN DT COQ MERIEUX SUSP INJ 1/5 ML
J07AL01	PNEUMOCOCCUS, ANTIGENE POLYSACCHARIDIQUE PURIFIE	3552800	PNEUMOVAX SOL INJ FL 1/5 ML
J07AL01	PNEUMOCOCCUS, ANTIGENE POLYSACCHARIDIQUE PURIFIE	3243482	PNEUMO 23 SOL INJ SER 1/5 ML
J07AL02	PNEUMOCOCCUS, ANTIGENE POLYSACCHARIDIQUE PURIFIE CONJUGUE	3990115	PREVENAR 13 SUSP INJ 1/5 ML
J07AL02	PNEUMOCOCCUS, ANTIGENE POLYSACCHARIDIQUE PURIFIE CONJUGUE	3594804	PREVENAR SUSP INJ SER + AIG 1/5 ML
J07AL02	PNEUMOCOCCUS, ANTIGENE POLYSACCHARIDIQUE PURIFIE CONJUGUE	3568184	PREVENAR SUSP INJ + NEC 1/5 ML
J07AM01	ANATOXINE TETANIQUE	3285724	VACCIN TETANIQUE PASTEUR SUSP INJ 1/5 ML
J07AM01	ANATOXINE TETANIQUE	3104674	VACCIN TETAVAX MERIEUX SUSP INJ 1/5 ML
J07AM51	ANATOXINE TETANIQUE EN ASSOCIATION AVEC L'ANATOXINE DIPHTERIQUE	3066442	VACCIN DT BIS MERIEUX SUSP INJ 1/1 ML
J07AM51	ANATOXINE TETANIQUE EN ASSOCIATION AVEC L'ANATOXINE DIPHTERIQUE	3268861	DT VAX SUSP INJ 1/5 ML
J07AN01	TUBERCULOSE, BACTERIE VIVANTE ATTENUÉE	3150059	MONOVAX SUSP INTRADERMIQUE 1
J07AN01	TUBERCULOSE, BACTERIE VIVANTE ATTENUÉE	3203531	MONOVAX SUSP INTRADERMIQUE 10
J07AN01	TUBERCULOSE, BACTERIE VIVANTE ATTENUÉE	3284788	VACCIN BCG PASTEUR PDR+SOL INJ 1
J07AN01	TUBERCULOSE, BACTERIE VIVANTE ATTENUÉE	3646642	VACCIN BCG SSI PDR ET SOL INJ + NEC 1
J07AN01	TUBERCULOSE, BACTERIE VIVANTE ATTENUÉE	3646607	VACCIN BCG SSI PDR ET SOL INJ 1
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3243513	BIOSTIM 1MG CPR 8
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3189498	RHINOPTEN CPR 30
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3357487	RIBOMUNYL CPR 4
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3052233	IRS 19 SOL NASALE 1/20 ML
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3312987	BIOSTIM 1MG ENF GELULE 8
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3312964	IMOCUR ENF GELULE 10
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3205406	RIBOMUNYL PDR ET SOL INJ 1
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3397831	IMOCUR ENF PDR ORALE SACHET 10/240 MG
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3003772	AMPHO VACCIN INTESTINAL SUSP 24/5 ML
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3317039	RIBOMUNYL GRANULES SACHET 4
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3205398	RIBOMUNYL SOL INHAL 1/10 ML
J07AX	AUTRES VACCINS BACTERIENS	3189506	RHINOPTEN SOL PR PULV NASALE 1/15 ML
J07BB01	GRIPPE, VIRUS ENTIER INACTIVE	3338550	IMMUGRIP SUSP INJ 1/5 ML
J07BB01	GRIPPE, VIRUS ENTIER INACTIVE	3212990	VAXIGRIP SUSP INJ 1/5 ML
J07BB01	GRIPPE, VIRUS ENTIER INACTIVE	3201526	MUTAGRIP SUSP INJ 1/5 ML
J07BB01	GRIPPE, VIRUS ENTIER INACTIVE	3338722	PREVIGRIP SUSP INJ 1/5 ML
J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3952327	INFLUVAC 1 BOITE DE 1, 0,5 ML EN SERINGUE PREREMPL
J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3549382	GRIPGUARD SUSP INJ 1/5 ML
J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3360785	FLUVIRINE SUSP INJ 1/5 ML
J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3365216	INFLUVAC SUSP INJ 1/5 ML

J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3992574	PANENZA SUSP INJ FL MULTIDOSE 5ML 10/5 ML
J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3988615	FOCETRIA SUSP INJ SER 10,5 ML
J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3988609	FOCETRIA SUSP INJ SER 1,5 ML
J07BB02	GRIPPE, ANTIGENE PURIFIE	3594738	AGRIPPAL SUSP INJ 1,5 ML
J07BB02	GRIPPE, VIRUS ENTIER INACTIVE	3412973	FLUARIX SUSP INJ 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3539633	HBVAXPRO 5 MICROG/0,5ML INJ FL 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3393201	HB VAX DNA 0,01MG/1ML SUSP INJ 1/1 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3516690	ENGERIX B 20 AD SUSP INJ 1/1 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3311545	ENGERIX B 20 SUSP INJ 1/1 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3381735	ENGERIX B 10 SUSP INJ 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3393193	HB VAX DNA 0,005MG/0,5ML INJ 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3692464	HBVAXPRO 10 MICROG/ML SUSP INJ SER 1/1 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3692429	HBVAXPRO 5 MICROG/0,5ML SUSP INJ SER 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3640846	HBVAXPRO 5 MICROG/0,5ML SUSP 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3516709	ENGERIX B 10 ENF ET NR SUSP INJ 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3305036	VACCIN GENHEVAC B PASTEUR SUSP INJ 1,5 ML
J07BC01	HEPATITE B, ANTIGENE PURIFIE	3594721	HBVAXPRO 10 MICROG/ML SUSP INJ 1/1 ML
J07BC02	HEPATITE A, VIRUS ENTIER INACTIVE	3567776	AVAXIM 80U PEDIATRIQUE SUSP INJ 1,5 ML
J07BC02	HEPATITE A, VIRUS ENTIER INACTIVE	3476045	HAVRIX 720U/0,5ML NR ENF SUSP INJ 1,5 ML
J07BC02	HEPATITE A, VIRUS ENTIER INACTIVE	3567724	AVAXIM 80U PEDIATRIQUE SUSP INJ 1,5 ML
J07BC02	HEPATITE A, VIRUS ENTIER INACTIVE	3708202	AVAXIM 160U SUSP INJ SER + AIG 1,5 ML
J07BC02	HEPATITE A, VIRUS ENTIER INACTIVE	3416652	AVAXIM 160U SUSP INJ SER 1,5 ML
J07BC02	HEPATITE A, VIRUS ENTIER INACTIVE	2245958	AVAXIM 80U PEDIATRIQUE SUSP INJ 1,5 ML
J07BC02	HEPATITE A, VIRUS ENTIER INACTIVE	3377515	HAVRIX 1440U/1ML AD SUSP INJ 1/1 ML
J07BD01	ROUGEOLE, VIRUS VIVANT ATTENUÉ	3092675	ROUVAX PDR ET SOL INJ 1
J07BD52	ROUGEOLE EN ASSOCIATION A OREILLONS ET RUBEOLE, VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	3367362	ROR VAX PDR ET SOL INJ 1
J07BD52	ROUGEOLE EN ASSOCIATION A OREILLONS ET RUBEOLE, VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	3277765	ROR PDR LYO ET SOL INJ NSFP 1
J07BD52	ROUGEOLE EN ASSOCIATION A OREILLONS ET RUBEOLE, VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	3732821	M-M-RVAXPRO PDR & SOLV INJ SER 1
J07BD52	ROUGEOLE EN ASSOCIATION A OREILLONS ET RUBEOLE, VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	3732784	M-M-RVAXPRO PDR & SOLV INJ 1
J07BD52	ROUGEOLE EN ASSOCIATION A OREILLONS ET RUBEOLE, VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	3513734	PRIORIX PDR ET SOL INJ 1
J07BD52	ROUGEOLE EN ASSOCIATION A OREILLONS ET RUBEOLE, VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	3367356	IMMU ORR PDR ET SOL INJ 1
J07BD53	ROUGEOLE EN ASSOCIATION A LA RUBEOLE, VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	3249875	RUDI ROUVAX PDR INJ ET SOL INJ 1
J07BF02	POLIOMYELITE, VIRUS VIVANT TRIVALENT ATTENUÉ ORAL	3312527	VACCIN POLIOMYELIT.MERIEUX SUSP 1,5 ML
J07BF02	POLIOMYELITE, VIRUS VIVANT TRIVALENT ATTENUÉ ORAL	3257550	IMOVAX POLIO SUSP INJ 1,5 ML
J07BF02	POLIOMYELITE, VIRUS VIVANT TRIVALENT ATTENUÉ ORAL	3150668	VACCIN POLIO MERIEUX SUSP INJ 1,5 ML
J07BF02	POLIOMYELITE, VIRUS VIVANT TRIVALENT ATTENUÉ ORAL	3397363	VACCIN POLIOMYELITIQUE ORAL PRODUIT SUR CELLULES V
J07BJ01	RUBEOLE, VIRUS VIVANT ATTENUÉ	3183283	RUDIVAX PDR ET SOL INJ 1
J07BK01	VARICELLE, VIRUS VIVANT ATTENUÉ	3646719	VARIVAX PDR ET SOL INJ SRG +AIG 1
J07BK01	VARICELLE, VIRUS VIVANT ATTENUÉ	3687641	VARIVAX PDR ET SOL INJ SRG + 2 AIG 1
J07BK01	VARICELLE, VIRUS VIVANT ATTENUÉ	3627722	VARILRIX PDR ET SOL INJ 1
J07BK01	VARICELLE, VIRUS VIVANT ATTENUÉ	3627662	VARIVAX PDR ET SOL INJ SRG 1
J07BX	AUTRES VACCINS VIRAUX	3122933	VACCIN ANTIVARIOLIQUE SUSP INJ 1
J07CA01	DIPHTERIE-POLYOMIELITE-TETANOS	3192135	VACCIN DTP PASTEUR SUSP INJ 1,5 ML
J07CA01	DIPHTERIE-POLYOMIELITE-TETANOS	3687629	REVAXIS SUSP INJ SER 0,5ML 2AIG 1,5 ML
J07CA01	DIPHTERIE-POLYOMIELITE-TETANOS	3525996	REVAXIS SUSP INJ SER 0,5ML 1,5 ML
J07CA01	DIPHTERIE-POLYOMIELITE-TETANOS	3135433	VACCIN DT POLIO MERIEUX SUSP 1,5 ML

J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3372529	TETRACOQ SUSP INJ 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3190478	VACCIN DTCP PASTEUR SUSP INJ 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3687492	TETRAVAC ACELLULAIRE INJ A/2AIG 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3687397	REPEVAX SUSP INJ SER 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3606447	TETRAVAC ACELLULAIRE INJ S/AIG 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3482235	TETRAVAC ACELLULAIRE INJ A/AIG 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3552467	INFANRIXTETRA IM SUSP INJ 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3677393	BOOSTRIXTETRA SUSP INJ 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3596424	REPEVAX SUSP INJ SER 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3596393	REPEVAX SUSP INJ 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3677387	BOOSTRIXTETRA SUSP INJ 1/,5 ML
J07CA02	DIPHTERIE-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3416741	INFANRIX POLIO ENF IM SUSP INJ 1/,5 ML
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3362353	PENT HIBEST PDR ET SUSP INJ 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3395217	PENT HIBEST PDR ET SUSP INJ SER 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3552473	INFANRIXQUINTA PDR ET SUSP INJ 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3606418	PENTAVAC PDR ET SUSP INJ S/AIG 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3360905	PENTACOQ PDR ET SUSP INJ FL 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3437677	INFANRIXQUINTA PDR ET SUSP INJ 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3687434	PENTAVAC PDR ET SUSP INJ A/2AIG 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3477441	PENTAVAC PDR ET SUSP INJ A/AIG 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3459153	DT COQ ACT-HIB VAC POLIO 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3395200	PENTACOQ PDR ET SUSP INJ SER 1
J07CA06	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS	3612181	INFANRIXQUINTA PDR ET SUSP INJ 1
J07CA09	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS-HEPATITE	3549608	INFANRIX HEXA PDR ET SUSP INJ B 1
J07CA09	DIPHTERIE-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B-COQUELUCHE-POLIOMYELITE-TETANOS-HEPATITE	3549583	INFANRIX HEXA PDR ET SUSP INJ SER 1
J07X	POLYOMIELITE-TETANOS	3135255	VACCIN T POLIO MERIEUX SOL INJ 1/,5 ML
J07X	GRIPPE-TETANOS	3293617	TETAGRIP SUSP INJ 1/,5 ML
J07X	POLYOMIELITE-TETANOS	3186726	VACCIN TP PASTEUR SUSP INJ 1/,5 ML

### Annexe 3 : Algorithmes de définition des événements d'intérêt

- ❖ [Affections démyélinisantes du SNC](#)
- ❖ [Syndrome de Guillain-Barré](#)
- ❖ [Lupus cutané ou systémique](#)
- ❖ [Sclérodémie localisée ou systémique](#)
- ❖ [Vascularites](#)
- ❖ [Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles](#)
- ❖ [Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite](#)
- ❖ [Syndrome de Gougerot Sjögren](#)
- ❖ [Purpura thrombopénique immunologique](#)
- ❖ [Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin](#)
- ❖ [Maladie coeliaque](#)
- ❖ [Diabète du type 1](#)
- ❖ [Thyroïdite](#)
- ❖ [Pancréatite](#)

#### ❖ Affections démyélinisantes du système nerveux central

Survenue après le début de suivi :

- d'une ALD30 pour une affection démyélinisante du système nerveux central
- d'un séjour hospitalier associé à un code de diagnostic principal et/ou relié (DP/DR) d'affection démyélinisante du système nerveux central
- ou d'un médicament spécifique de la sclérose en plaques, tel que :

code_atc	nom du principe actif	code cip	nom de commercialisation
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	2160908	AVONEX 30 MCG/0,5 ML SOL INJ STYLO 4/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	2219079	REBIF 22 MCG SOL INJ STYLO 12
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	2219091	REBIF 44 MCG SOL INJ STYLO 12
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	2219116	REBIF 8,8 MCG/22 MCG SOL INJ STYLO 6/8,8 MCG +
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3432326	AVONEX 0,03MG/0,5ML SOL INJ SER 4/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3474158	REBIF 22 MCG (6 M UI) SOL INJ 1/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3474164	REBIF 22 MCG (6 M UI) SOL INJ 3/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3474170	REBIF 0,022MG/0,5ML SOL INJ SC SER 12/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3508070	REBIF 44 MCG (12 M UI) SOL INJ 1/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3508087	REBIF 44 MCG (12 M UI) SOL INJ 3/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3508093	REBIF 0,044MG/0,5ML SOL INJ SC SER 12/0,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3759027	REBIF 8,8 MCG + 22 MCG INITIATION TRAITEMENT S
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3931466	REBIF 22 MCG/0,5 ML SOL INJ CARTOUCHE 4/1,5 ML
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	3931472	REBIF 44 MCG/0,5 ML SOL INJ CARTOUCHE 4/1,5 ML
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	2699435	EXTAVIA 250 MCG/ML PDRE SOLV SOL INJ 15
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	3404092	BETAFERON 0,25MG/ML PDR ET SOL INJ 15
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	3772022	BETAFERON 250 MCG/ML PDRE SOLV SOL INJ 15
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	3865545	EXTAVIA 250 MCG/ML SOL INJ 15
L03AX13	GLATIRAMERE ACETATE	3585521	COPAXONE 20MG/ML PDR ET SOL INJ 28/1 ML
L03AX13	GLATIRAMERE ACETATE	3638401	COPAXONE 20MG/ML SOL INJ SER 28/1 ML

Les codes CIM-10 utilisés sont :

- H46 Névrite optique
- G040 Encéphalite aiguë disséminée
- G35 Sclérose en plaques
- G360 Neuromyéélite optique
- G368 Autres affections démyélinisantes aiguës disséminées précisées

- G369 Affection démyélinisante aiguë disséminée, sans précision
- G373 Myélite transverse aiguë
- G378 Autres affections démyélinisantes précisées du système nerveux central
- G379 Affection démyélinisante du système nerveux central, sans précision

#### ❖ **Syndrome Guillain-Barré (SGB)**

Survenue après la date de début de suivi :

- d'une ALD30 pour un SGB,
- ou d'au moins une hospitalisation d'une durée minimum de 6 jours avec un DP/DR de SGB.
- ou d'au moins deux hospitalisations avec un DP/DR de SGB.

Le code CIM-10 du syndrome de Guillain-Barré est le code G61.0 uniquement.

La date qui définit la survenue du cas de SGB est la première des deux dates suivantes : hospitalisation avec code diagnostic G61.0 ou hospitalisation antérieure pour des symptômes évocateurs de SGB.

#### ❖ **Lupus cutané et lupus systémique**

Survenue après la date de début de suivi :

- d'une ALD30 code CIM-10 d'une des formes de lupus,
- d'au moins une hospitalisation avec un DP/DR d'une des formes de lupus.

Les codes CIM-10 de la classification CIM-10 utilisés sont :

- L93 Lupus érythémateux
- L93.0 Lupus érythémateux chronique
- L93.1 Lupus érythémateux cutané subaigu
- L93.2 Autres lupus érythémateux localisés
- M32 Lupus érythémateux disséminé
- M32.0 Lupus érythémateux disséminé médicamenteux
- M32.1 Lupus érythémateux disséminé avec atteinte d'organes et d'appareils
- M32.8 Autres formes de lupus érythémateux disséminé
- M32.9 Lupus érythémateux disséminé, sans précision

#### ❖ **Sclérodermie localisée et sclérodermie systémique**

Survenue après la date de début de suivi :

- d'une ALD30 code CIM-10 de l'une des formes de sclérodermie,
- ou d'au moins une hospitalisation avec un DP/DR de l'une des formes de sclérodermie.

Les codes de la classification CIM-10 utilisés sont :

L94	Autres affections localisées du tissu conjonctif
L94.0	Sclérodémie localisée [Morphée]
L94.1	Sclérodémie linéaire
L94.2	Calcinose cutanée
L94.3	Sclerodactylie
L94.8	Autres affections localisées précisées du tissu conjonctif
L94.9	Affection localisée du tissu conjonctif, sans précision
M34	Sclérose systémique
M34.0	Sclérose systémique progressive
M34.1	Syndrome C.R.E.S.T.
M34.2	Sclérose systémique due à des médicaments et des produits chimiques
M34.8	Autres formes de sclérose systémique
M34.9	Sclérose systémique, sans précision

#### ❖ **Vascularites**

Survenue après le début de suivi :

- d'une ALD30 pour une vascularite,
- ou d'un séjour hospitalier associé à un code de diagnostic principal et/ou relié (DP/DR) de vascularite.

Les codes CIM-10 utilisés sont :

L950	Vascularite livedoïde
L958	Autres vascularites limitées à la peau
L959	Vascularite limitée à la peau, sans précision
I775	Nécrose d'une artère
I776	Arterite, sans précision
I778	Autres atteintes précisées des artères et artérioles
I779	Atteinte des artères et artérioles, sans précision
M300	Periarterite noueuse
M301	Periarterite avec atteinte pulmonaire [Churg-Strauss]
M302	Periarterite juvénile
M303	Syndrome adeno-cutaneo-muqueux [Kawasaki]
M308	Autres affections apparentées à la periarterite noueuse
M310	Angéite d'hypersensibilité
M313	Granulomatose de Wegener
M314	Syndrome de la crosse aortique [Takayasu]
M315	Arterite à cellules géantes avec polymyalgie rhumatismale
M316	Autres arterites à cellules géantes
M317	Micropolyangéite microscopique
M318	Autres vasculopathies nécrosantes précisées
M319	Vasculopathie nécrosante, sans précision
M352	Syndrome de Behçet
D690	Purpura allergique

## ❖ Polyarthrite rhumatoïde/ Arthrites juvéniles

Survenue après le début de suivi :

- d'au moins une hospitalisation (DP/DR) codée en CIM10 :
  - M05 (polyarthrite rhumatoïde séropositive)
  - M06 (autres polyarthrites rhumatoïdes)
  - M08 (polyarthrites juvéniles) sauf Spondylarthrite ankylosante juvénile (M081, M0818, M0810, M0819, M0815)

ou

- d'une ALD codée en CIM-10 : M05, M06, M08 sauf Spondylarthrite ankylosante juvénile.

## ❖ Myosites / polymyosite / dermatomyosites

Survenue après le début de suivi:

- d'une ALD30 pour une myosite, polymyosite ou dermatomyosite (codes CIM-10 M33/M60, cf. ci-dessous),
- d'un séjour hospitalier au cours de l'année associé à un code de diagnostic principal et/ou relié (DP/DR) de codes CIM-10 M33/M60.

Les codes CIM-10 utilisés sont :

M330	Dermatomyosite juvenile
M331	Autres dermatomyosites
M332	Polymyosite
M339	Dermatopolymyosite, sans precision
M6010	Myosite interstitielle - Sieges multiples
M6011	Myosite interstitielle - Region scapulaire
M6012	Myosite interstitielle - Bras
M6013	Myosite interstitielle - Avant-bras
M6014	Myosite interstitielle - Main
M6015	Myosite interstitielle - Region pelvienne et cuisse
M6016	Myosite interstitielle - Jambe
M6017	Myosite interstitielle - Cheville et pied
M6018	Myosite interstitielle - Autres localisations
M6019	Myosite interstitielle - Siege non precise
M6080	Autres myosites - Sieges multiples
M6081	Autres myosites - Region scapulaire
M6082	Autres myosites - Bras
M6083	Autres myosites - Avant-bras
M6084	Autres myosites - Main
M6085	Autres myosites - Region pelvienne et cuisse
M6086	Autres myosites - Jambe
M6087	Autres myosites - Cheville et pied
M6088	Autres myosites - Autres localisations
M6089	Autres myosites - Siege non precise



M6090	Myosite, sans précision - Sièges multiples
M6091	Myosite, sans précision - Région scapulaire
M6092	Myosite, sans précision - Bras
M6093	Myosite, sans précision - Avant-bras
M6094	Myosite, sans précision - Main
M6095	Myosite, sans précision - Région pelvienne et cuisse
M6096	Myosite, sans précision - Jambe
M6097	Myosite, sans précision - Cheville et pied
M6098	Myosite, sans précision - Autres localisations
M6099	Myosite, sans précision - Siège non précisé

❖ **Syndrome de Gougerot-Sjögren**

Survenue après le début de suivi :

- d'au moins une hospitalisation avec un DP/DR de Syndrome de Gougerot-Sjögren (code CIM-10 M35.0).
- ou d'une ALD avec le code CIM10 de Syndrome de Gougerot-Sjögren (code CIM-10 M35.0).

❖ **Purpura Thrombopénique Immunologique**

Survenue après la date de début de suivi :

- d'une ALD30 de PTI,
- ou d'au moins une hospitalisation avec un DP/DR de PTI.

Le code CIM-10 utilisé est le :

D693 Purpura thrombopénique idiopathique

❖ **Maladies inflammatoires chroniques intestinales**

Survenue après la date de début de suivi :

- d'une ALD30 de MICI
  - ou d'au moins une hospitalisation avec un DP/DR de MICI.
- ET
- d'une hospitalisation pour endoscopie digestive basse avant ou au moment du diagnostic.

Les codes CIM-10 utilisés sont :

K50 Maladie de Crohn (MC),  
K51 Rectocolite hémorragique (RCH).

Les codes d'endoscopie digestive basse utilisés sont :

Code CCAM	Libellé
HGQE005	Entéroscopie iléale [Iléoscopie]
HHQE002	Coloscopie totale, avec franchissement de l'orifice iléocolique

HHQE003	Exploration complète du côlon après colectomie droite, par endoscopie
HHQE004	Coloscopie partielle au-delà du côlon sigmoïde
HHQE005	Coloscopie totale avec visualisation du bas-fond cæcal, sans franchissement de l'orifice iléocolique
HJQE001	Rectosigmoïdoscopie
HJQE002	Rectoscopie au tube rigide
HKQE001	Anuscopie
HZHE002	Biopsie et/ou brossage cytologique de la paroi du tube digestif ou de conduit biliopancréatique, au cours d'une endoscopie diagnostique
HZQE900	Exploration de la lumière du tube digestif par vidéocapsule ingérée

---

La date retenue pour définir la survenue du cas de MICI est celle de l'endoscopie.

#### ❖ **Maladie coeliaque**

Survenue après le début de suivi:

- d'au moins une hospitalisation pour maladie cœliaque DP/DR codée en CIM10 K90.0
- ou d'une ALD codée en CIM10 K90.0.

#### ❖ **Diabète de type I**

Survenue après le début de suivi :

- au moins une délivrance d'insuline répétée à trois reprises en 6 mois [condition nécessaire et suffisante]

#### ❖ **Thyroïdite**

Survenue après le début de suivi :

- d'au moins une hospitalisation avec un DP/DR de thyroïdite.
- ou d'une ALD code CIM10 de thyroïdite.

Les codes CIM-10 utilisés sont :

E034	atrophie de la thyroïde (acquise)
E035	coma myxoedémateux
E038	autres hypothyroïdies précisées
E039	hypothyroïdie, sans précision
E040	goitre diffus non toxique
E048	autres goitres non toxiques précisés
E049	goitre (non toxique), sans précision
E050	thyrotoxicose avec goitre diffus
E055	crise aiguë thyrotoxicose
E058	autres thyrotoxicoses

E059	thyroïdite, sans précision
E060	thyroïdite aiguë
E061	thyroïdite subaiguë
E062	thyroïdite chronique avec thyrotoxicose transitoire
E063	thyroïdite auto-immune
E065	autres thyroïdites chroniques
E069	thyroïdite, sans précision

#### ❖ **Pancréatite**

Survenue après le début de suivi:

- d'une ALD30 pour une pancréatite,
- ou d'un séjour hospitalier associé à un code de diagnostic principal et/ou relié (DP/DR) de pancréatite.

Les codes de la classification CIM-10 utilisés sont :

K850	Pancréatite aiguë idiopathique
K853	Pancréatite aiguë médicamenteuse
K858	Autres pancréatites aiguës
K859	Pancréatite aiguë, sans précision

#### Annexe 4 : Analyses de sensibilité et en sous-groupes par événement d'intérêt

- ❖ [Affections démyélinisantes du système nerveux central](#)
- ❖ [Syndrome de Guillain-Barré](#)
- ❖ [Lupus cutané ou systémique](#)
- ❖ [Sclérodermie localisée ou systémique](#)
- ❖ [Vascularites](#)
- ❖ [Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles](#)
- ❖ [Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite](#)
- ❖ [Syndrome de Gougerot-Sjögren](#)
- ❖ [Purpura thrombopénique immunologique](#)
- ❖ [Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin](#)
- ❖ [Maladie cœliaque](#)
- ❖ [Diabète du type 1](#)
- ❖ [Thyroïdite](#)
- ❖ [Pancréatite](#)
- ❖ [Tout événement d'intérêt](#)

❖ **Affections démyélinisantes du système nerveux central**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	219	5,8	82	5,9	<b>0,98</b>	0,75	1,29	0,89	<b>0,98</b>	0,74	1,29	0,88
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	214	6,0	80	5,9	<b>0,95</b>	0,72	1,25	0,71	<b>1,04</b>	0,78	1,38	0,81
sans ajuster sur la région	219	5,8	82	5,9	<b>0,98</b>	0,75	1,29	0,89	<b>1,05</b>	0,79	1,40	0,73
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	219	5,8	82	5,9	<b>0,98</b>	0,75	1,29	0,89	<b>1,06</b>	0,79	1,41	0,70
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	219	5,8	78	5,9	<b>0,98</b>	0,74	1,30	0,90	<b>1,05</b>	0,78	1,40	0,76
Cervarix	219	5,6	4	5,8	<b>0,99</b>	0,37	2,67	0,98	<b>1,01</b>	0,37	2,76	0,98
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	110	5,2	29	5,5	<b>0,98</b>	0,63	1,53	0,94	<b>1,06</b>	0,67	1,68	0,81
CMUc												
CMU Oui	52	6,2	18	7,7	<b>1,26</b>	0,72	2,23	0,42	<b>1,40</b>	0,77	2,54	0,27
CMU Non	167	5,7	64	5,5	<b>0,92</b>	0,68	1,26	0,62	<b>0,98</b>	0,71	1,35	0,89
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	174	5,3	67	6,5	<b>1,20</b>	0,88	1,63	0,25	<b>1,29</b>	0,93	1,78	0,12

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Syndrome Guillain-Barré (SGB)**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	21	0,4	19	1,4	<b>3,62</b>	1,73	7,59	<0.001	<b>3,70</b>	1,73	7,89	<0.001
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	21	0,4	19	1,4	<b>3,53</b>	1,68	7,40	<0.001	<b>4,00</b>	1,84	8,70	<0.001
sans ajuster sur la région	21	0,4	19	1,4	<b>3,62</b>	1,73	7,59	<0.001	<b>4,02</b>	1,85	8,72	<0.001
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	21	0,4	19	1,4	<b>3,62</b>	1,73	7,59	<0.001	<b>4,03</b>	1,86	8,75	<0.001
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	21	0,4	17	1,3	<b>3,49</b>	1,63	7,48	0,001	<b>3,81</b>	1,71	8,49	0,001
Cervarix	21	0,4	2	2,9	<b>7,37</b>	1,64	33,20	0,009	<b>8,14</b>	1,70	38,92	0,009
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>	21	0,4	17	1,4	<b>3,67</b>	1,72	7,83	<0.001	<b>4,02</b>	1,82	8,87	<0.001
Excluant filles incluses en 2008	11	0,4	8	1,5	<b>4,53</b>	1,36	15,11	0,014	<b>4,66</b>	1,33	16,35	0,016
CMUc												
CMU Oui	8	0,4	3	1,3	<b>3,90</b>	0,90	16,90	0,07	<b>6,75</b>	1,45	31,51	0,015
CMU Non	13	0,4	16	1,4	<b>3,48</b>	1,47	8,24	0,005	<b>3,21</b>	1,30	7,95	0,012
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	19	0,4	17	1,7	<b>4,44</b>	2,01	9,83	<0.001	<b>4,92</b>	2,14	11,30	<0.001
<p>1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude</p>												

❖ **Lupus cutané et lupus systémique**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	139	3,4	45	3,2	<b>0,97</b>	0,67	1,39	0,87	<b>0,99</b>	0,69	1,44	0,98
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	128	3,3	44	3,2	<b>1,00</b>	0,69	1,44	0,98	<b>1,03</b>	0,70	1,51	0,89
sans ajuster sur la région	139	3,4	45	3,2	<b>0,97</b>	0,67	1,39	0,86	<b>0,98</b>	0,67	1,43	0,93
Ajustement sur Hép.B séparément des autres vaccins	139	3,4	45	3,2	<b>0,97</b>	0,67	1,39	0,87	<b>1,02</b>	0,70	1,49	0,91
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	139	3,4	44	3,3	<b>1,00</b>	0,69	1,44	0,99	<b>1,04</b>	0,71	1,52	0,85
Cervarix	139	3,3	1	1,4	<b>0,42</b>	0,06	3,03	0,39	<b>0,48</b>	0,07	3,47	0,47
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>	138	3,5	35	2,8	<b>0,81</b>	0,55	1,20	0,30	<b>0,86</b>	0,57	1,30	0,48
Excluant filles incluses en 2008	71	3,2	10	1,9	<b>0,62</b>	0,30	1,25	0,18	<b>0,61</b>	0,29	1,25	0,18
CMUc												
CMU Oui	42	4,0	8	3,4	<b>0,89</b>	0,40	1,99	0,78	<b>0,94</b>	0,41	2,17	0,89
CMU Non	97	3,2	37	3,2	<b>1,00</b>	0,67	1,51	0,98	<b>1,00</b>	0,65	1,53	1,00
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	122	3,4	36	3,5	<b>1,06</b>	0,71	1,59	0,77	<b>1,08</b>	0,71	1,64	0,72

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ Sclérodémie localisée et sclérodémie systémique

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	44	1,1	11	0,8	<b>0,70</b>	0,35	1,39	0,31	<b>0,65</b>	0,32	1,32	0,24
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	43	1,1	10	0,7	<b>0,65</b>	0,32	1,33	0,24	<b>0,65</b>	0,31	1,36	0,25
sans ajuster sur la région	44	1,1	11	0,8	<b>0,70</b>	0,35	1,39	0,31	<b>0,68</b>	0,33	1,39	0,29
Ajustement sur Hépatite B séparément des autres vaccins	44	1,1	11	0,8	<b>0,70</b>	0,35	1,39	0,31	<b>0,69</b>	0,33	1,41	0,30
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	44	1,1	11	0,8	<b>0,73</b>	0,37	1,47	0,38	<b>0,73</b>	0,36	1,50	0,40
Cervarix	44	1,1	0	0,0								
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>	42	1,1	11	0,9	<b>0,79</b>	0,39	1,58	0,51	<b>0,81</b>	0,39	1,67	0,57
Excluant filles incluses en 2008	25	1,4	3	0,6	<b>0,40</b>	0,12	1,37	0,14	<b>0,43</b>	0,12	1,52	0,19
CMUc												
CMU Oui	7	0,8	2	0,9	<b>0,86</b>	0,17	4,29	0,85	<b>0,66</b>	0,12	3,58	0,63
CMU Non	37	1,2	9	0,8	<b>0,66</b>	0,31	1,43	0,30	<b>0,71</b>	0,32	1,57	0,40
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	36	1,1	7	0,7	<b>0,64</b>	0,27	1,49	0,30	<b>0,63</b>	0,26	1,51	0,30

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude



❖ **Vascularites**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	220	4,8	69	5,0	<b>1,07</b>	0,80	1,44	0,64	<b>1,03</b>	0,76	1,39	0,85
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	212	4,8	69	5,1	<b>1,09</b>	0,81	1,47	0,55	<b>1,10</b>	0,81	1,50	0,53
sans ajuster sur la région	220	4,8	69	5,0	<b>1,07</b>	0,80	1,44	0,64	<b>1,04</b>	0,77	1,42	0,78
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	220	4,8	69	5,0	<b>1,07</b>	0,80	1,44	0,64	<b>1,05</b>	0,77	1,43	0,74
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	220	4,8	66	5,0	<b>1,07</b>	0,79	1,45	0,65	<b>1,04</b>	0,76	1,42	0,79
Cervarix	220	4,8	3	4,3	<b>0,92</b>	0,29	2,90	0,89	<b>1,00</b>	0,31	3,15	1,00
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	115	4,0	33	6,3	<b>1,56</b>	1,01	2,42	0,045	<b>1,45</b>	0,93	2,29	0,10
CMUc												
CMU Oui	59	5,3	16	6,9	<b>1,26</b>	0,70	2,28	0,44	<b>1,05</b>	0,57	1,95	0,87
CMU Non	161	4,7	53	4,6	<b>1,04</b>	0,74	1,46	0,82	<b>1,05</b>	0,74	1,50	0,77
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	192	4,7	50	4,9	<b>1,08</b>	0,77	1,51	0,68	<b>1,02</b>	0,72	1,45	0,90

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Polyarthrite rhumatoïde / Arthrites juvéniles**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	308	6,7	99	7,1	<b>1,07</b>	0,84	1,37	0,58	<b>0,98</b>	0,76	1,27	0,88
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	302	6,9	98	7,2	<b>1,06</b>	0,83	1,37	0,63	<b>0,98</b>	0,76	1,28	0,89
sans ajuster sur la région	307	6,7	99	7,1	<b>1,08</b>	0,84	1,39	0,54	<b>0,98</b>	0,76	1,27	0,89
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	308	6,7	99	7,1	<b>1,07</b>	0,84	1,37	0,58	<b>0,98</b>	0,76	1,27	0,89
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	308	6,7	93	7,0	<b>1,05</b>	0,82	1,36	0,68	<b>1,12</b>	0,49	2,55	0,78
Cervarix	308	6,6	6	8,7	<b>1,31</b>	0,58	2,95	0,52	<b>1,09</b>	0,48	2,48	0,84
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>	298	6,7	89	7,2	<b>1,08</b>	0,83	1,40	0,57	<b>1,01</b>	0,77	1,32	0,96
Excluant filles incluses en 2008	177	6,7	40	7,6	<b>1,15</b>	0,79	1,68	0,47	<b>1,05</b>	0,71	1,55	0,81
CMUc												
CMU Oui	78	7,9	10	4,3	<b>0,55</b>	0,28	1,09	0,09	<b>0,51</b>	0,25	1,04	0,06
CMU Non	230	6,4	89	7,7	<b>1,22</b>	0,93	1,61	0,15	<b>1,11</b>	0,83	1,47	0,49
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	262	6,5	68	6,6	<b>1,05</b>	0,78	1,40	0,75	<b>0,95</b>	0,70	1,29	0,74

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Myosites / polymyosite / dermatomyosites**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	36	1,1	15	1,1	<b>1,04</b>	0,55	1,96	0,91	<b>0,88</b>	0,46	1,68	0,69
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	34	1,1	15	1,1	<b>1,09</b>	0,58	2,08	0,78	<b>0,86</b>	0,44	1,69	0,67
sans ajuster sur la région	36	1,1	15	1,1	<b>1,04</b>	0,55	1,96	0,91	<b>0,87</b>	0,45	1,68	0,68
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	36	1,1	15	1,1	<b>1,04</b>	0,55	1,96	0,91	<b>0,83</b>	0,43	1,61	0,58
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	36	1,1	15	1,1	<b>1,09</b>	0,58	2,06	0,78	<b>0,87</b>	0,45	1,69	0,68
Cervarix	36	1,0	0	0,0								
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	18	1,2	5	1,0	<b>0,81</b>	0,29	2,29	0,69	<b>0,74</b>	0,25	2,16	0,58
CMUc												
CMU Oui	11	1,1	2	0,9	<b>0,65</b>	0,14	3,00	0,58	<b>0,64</b>	0,13	3,09	0,58
CMU Non	25	1,1	13	1,1	<b>1,18</b>	0,58	2,42	0,65	<b>0,86</b>	0,40	1,82	0,68
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	27	0,9	12	1,2	<b>1,37</b>	0,66	2,85	0,39	<b>1,19</b>	0,55	2,56	0,66

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Syndrome de Gougerot-Sjögren**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	13	0,3	5	0,4	<b>1,08</b>	0,35	3,27	0,90	<b>1,11</b>	0,36	3,49	0,85
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	11	0,3	5	0,4	<b>1,14</b>	0,36	3,56	0,82	<b>1,05</b>	0,32	3,47	0,93
sans ajuster sur la région	13	0,3	5	0,4	<b>1,08</b>	0,35	3,27	0,90	<b>0,91</b>	0,29	2,90	0,88
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	13	0,3	5	0,4	<b>1,08</b>	0,35	3,27	0,90	<b>0,95</b>	0,30	3,07	0,94
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	13	0,3	5	0,4	<b>1,13</b>	0,37	3,45	0,83	<b>1,05</b>	0,33	3,34	0,94
Cervarix	13	0,3	0	0,0								
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>	13	0,4	5	0,4	<b>1,18</b>	0,39	3,57	0,77	<b>1,10</b>	0,35	3,50	0,87
Excluant filles incluses en 2008	4	0,2	3	0,6	<b>3,98</b>	0,74	21,36	0,11	<b>4,05</b>	0,70	23,52	0,12
CMUc												
CMU Oui	3	0,3	1	0,4	<b>1,71</b>	0,16	18,71	0,66	<b>1,16</b>	0,10	13,46	0,91
CMU Non	10	0,4	4	0,3	<b>0,95</b>	0,27	3,32	0,93	<b>0,99</b>	0,27	3,66	0,99
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	10	0,3	4	0,4	<b>1,35</b>	0,38	4,74	0,64	<b>1,09</b>	0,30	4,02	0,90

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Purpura Thrombopénique Immunologique**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	168	3,7	37	2,7	<b>0,68</b>	0,46	0,99	0,044	<b>0,64</b>	0,43	0,94	0,022
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	163	3,7	37	2,7	<b>0,68</b>	0,47	1,00	0,049	<b>0,75</b>	0,50	1,11	0,15
sans ajuster sur la région	167	3,6	37	2,7	<b>0,69</b>	0,47	1,00	0,05	<b>0,73</b>	0,49	1,09	0,12
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	168	3,7	37	2,7	<b>0,68</b>	0,46	0,99	0,044	<b>0,72</b>	0,48	1,06	0,10
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	168	3,7	35	2,6	<b>0,67</b>	0,46	0,99	0,045	<b>0,72</b>	0,48	1,08	0,11
Cervarix	168	3,7	2	2,9	<b>0,77</b>	0,19	3,10	0,71	<b>0,85</b>	0,21	3,47	0,82
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	92	3,4	14	2,7	<b>0,73</b>	0,40	1,34	0,31	<b>0,74</b>	0,40	1,37	0,34
CMUc												
CMU Oui	40	3,8	10	4,3	<b>1,01</b>	0,49	2,11	0,97	<b>0,89</b>	0,41	1,90	0,75
CMU Non	128	3,6	27	2,3	<b>0,61</b>	0,39	0,95	0,028	<b>0,68</b>	0,43	1,08	0,10
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	146	3,9	27	2,6	<b>0,65</b>	0,42	1,00	0,05	<b>0,65</b>	0,41	1,02	0,06

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Maladies inflammatoires chroniques intestinales**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	647	16,9	293	21,0	<b>1,27</b>	1,09	1,47	0,002	<b>1,19</b>	1,02	1,39	0,029
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	626	17,1	290	21,4	<b>1,28</b>	1,10	1,49	0,002	<b>1,21</b>	1,03	1,42	0,019
sans ajuster sur la région	646	16,9	292	21,0	<b>1,27</b>	1,09	1,47	0,002	<b>1,21</b>	1,03	1,41	0,018
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	647	16,9	293	21,0	<b>1,27</b>	1,09	1,47	0,002	<b>1,19</b>	1,02	1,39	0,029
	647	17,3	250	21,0	<b>1,24</b>	1,05	1,45	0,010	<b>1,14</b>	0,97	1,35	0,12
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	647	16,9	281	21,2	<b>1,28</b>	1,10	1,50	0,001	<b>1,21</b>	1,03	1,41	0,021
Cervarix	647	16,4	12	17,3	<b>1,04</b>	0,59	1,85	0,88	<b>0,89</b>	0,50	1,59	0,69
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	367	17,2	105	20,0	<b>1,15</b>	0,91	1,46	0,25	<b>1,01</b>	0,79	1,29	0,94
CMUc												
CMU Oui	131	16,9	53	22,8	<b>1,35</b>	0,96	1,88	0,08	<b>1,26</b>	0,88	1,80	0,20
CMU Non	516	16,8	240	20,7	<b>1,26</b>	1,06	1,49	0,007	<b>1,18</b>	0,99	1,41	0,07
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	571	17,5	237	23,1	<b>1,35</b>	1,14	1,59	<0,001	<b>1,24</b>	1,04	1,47	0,017

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Maladie cœliaque**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	148	3,2	40	2,9	<b>0,97</b>	0,66	1,42	0,88	<b>0,92</b>	0,62	1,36	0,66
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	148	3,4	40	2,9	<b>0,94</b>	0,64	1,39	0,77	<b>0,87</b>	0,58	1,29	0,48
sans ajuster sur la région	148	3,2	40	2,9	<b>0,97</b>	0,66	1,42	0,88	<b>0,86</b>	0,58	1,27	0,45
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	148	3,2	40	2,9	<b>0,97</b>	0,66	1,42	0,88	<b>0,86</b>	0,58	1,29	0,47
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	148	3,2	38	2,9	<b>0,96</b>	0,65	1,42	0,85	<b>0,86</b>	0,57	1,29	0,46
Cervarix	148	3,1	2	2,9	<b>0,97</b>	0,24	3,92	0,96	<b>0,78</b>	0,19	3,21	0,73
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	93	3,8	18	3,4	<b>0,99</b>	0,57	1,73	0,97	<b>0,84</b>	0,48	1,50	0,56
CMUc												
CMU Oui	34	3,8	7	3,0	<b>0,86</b>	0,36	2,04	0,73	<b>0,66</b>	0,27	1,63	0,37
CMU Non	114	3,0	33	2,8	<b>1,02</b>	0,66	1,57	0,93	<b>0,94</b>	0,61	1,47	0,80
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	124	2,9	29	2,8	<b>1,06</b>	0,67	1,65	0,81	<b>0,95</b>	0,60	1,51	0,83

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Diabète de type I**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	652	11,5	149	10,7	<b>0,95</b>	0,79	1,16	0,64	<b>0,92</b>	0,76	1,12	0,42
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	621	11,5	145	10,7	<b>0,95</b>	0,78	1,16	0,63	<b>1,08</b>	0,88	1,32	0,46
sans ajuster sur la région	650	11,5	149	10,7	<b>0,96</b>	0,79	1,16	0,67	<b>1,09</b>	0,89	1,33	0,41
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	652	11,5	149	10,7	<b>0,95</b>	0,79	1,16	0,64	<b>1,09</b>	0,89	1,33	0,42
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	652	11,5	142	10,7	<b>0,96</b>	0,79	1,17	0,68	<b>1,09</b>	0,89	1,34	0,41
Cervarix	652	11,9	7	10,1	<b>0,86</b>	0,41	1,81	0,69	<b>0,91</b>	0,43	1,94	0,81
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>	630	11,6	132	10,6	<b>0,94</b>	0,77	1,15	0,54	<b>1,09</b>	0,89	1,35	0,40
Excluant filles incluses en 2008	385	12,8	67	12,8	<b>1,00</b>	0,76	1,33	0,98	<b>1,12</b>	0,83	1,50	0,46
CMUc												
CMU Oui	162	12,1	31	13,3	<b>1,17</b>	0,78	1,76	0,45	<b>1,27</b>	0,83	1,94	0,27
CMU Non	490	11,4	118	10,2	<b>0,91</b>	0,73	1,13	0,37	<b>1,03</b>	0,82	1,29	0,83
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	581	11,9	123	12,0	<b>1,04</b>	0,84	1,29	0,70	<b>1,14</b>	0,92	1,43	0,23

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude



❖ Thyroïdite

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	272	5,8	87	6,2	<b>1,08</b>	0,83	1,40	0,58	<b>1,02</b>	0,78	1,33	0,91
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	268	6,1	86	6,3	<b>1,06</b>	0,81	1,38	0,68	<b>1,05</b>	0,80	1,39	0,71
sans ajuster sur la région	272	5,9	87	6,3	<b>1,08</b>	0,83	1,40	0,58	<b>1,05</b>	0,80	1,38	0,73
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	272	5,8	87	6,2	<b>1,08</b>	0,83	1,40	0,58	<b>1,06</b>	0,80	1,39	0,70
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	272	5,8	77	5,8	<b>1,00</b>	0,76	1,31	0,99	<b>0,97</b>	0,73	1,29	0,84
Cervarix	272	5,9	10	14,4	<b>2,50</b>	1,32	4,73	0,005	<b>2,43</b>	1,27	4,66	0,007
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	150	6,1	32	6,1	<b>0,99</b>	0,66	1,51	0,98	<b>0,96</b>	0,62	1,47	0,83
CMUc												
CMU Oui	80	7,9	17	7,3	<b>0,92</b>	0,53	1,60	0,77	<b>0,82</b>	0,46	1,47	0,51
CMU Non	192	5,2	70	6,0	<b>1,17</b>	0,86	1,58	0,31	<b>1,14</b>	0,83	1,56	0,41
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	234	6,1	64	6,2	<b>1,05</b>	0,78	1,42	0,74	<b>0,99</b>	0,73	1,36	0,97

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Pancréatite**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	190	4,8	68	4,9	<b>0,96</b>	0,71	1,29	0,80	<b>0,88</b>	0,65	1,19	0,41
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	184	5,0	65	4,8	<b>0,91</b>	0,68	1,24	0,56	<b>0,83</b>	0,60	1,13	0,24
sans ajuster sur la région	190	4,8	66	4,8	<b>0,94</b>	0,69	1,26	0,67	<b>0,82</b>	0,60	1,12	0,21
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	190	4,8	68	4,9	<b>0,96</b>	0,71	1,29	0,80	<b>0,85</b>	0,62	1,16	0,30
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	190	4,8	61	4,6	<b>0,91</b>	0,67	1,24	0,54	<b>0,81</b>	0,59	1,11	0,19
Cervarix	190	4,8	7	10,1	<b>2,05</b>	0,96	4,38	0,06	<b>1,75</b>	0,81	3,78	0,16
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>	187	4,9	57	4,6	<b>0,89</b>	0,65	1,22	0,47	<b>0,82</b>	0,59	1,13	0,22
Excluant filles incluses en 2008	105	4,7	32	6,1	<b>1,22</b>	0,79	1,88	0,37	<b>1,08</b>	0,69	1,68	0,75
CMUc												
CMU Oui	47	5,3	15	6,5	<b>1,15</b>	0,62	2,11	0,66	<b>0,76</b>	0,40	1,43	0,39
CMU Non	143	4,7	53	4,6	<b>0,93</b>	0,66	1,31	0,67	<b>0,88</b>	0,62	1,26	0,50
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	150	4,4	47	4,6	<b>0,99</b>	0,70	1,41	0,97	<b>0,86</b>	0,60	1,25	0,44

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

❖ **Tout événement d'intérêt**

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Analyses de sensibilité</b>												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	2 978	66,8	996	71,6	<b>1,08</b>	1,00	1,17	0,05	<b>1,03</b>	0,95	1,11	0,53
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	2 879	67,6	982	72,4	<b>1,08</b>	0,99	1,16	0,07	<b>1,08</b>	0,99	1,17	0,07
sans ajuster sur la région	2 973	66,8	994	71,7	<b>1,08</b>	1,00	1,17	0,05	<b>1,08</b>	0,99	1,17	0,08
Ajustement sur Hép.B séparemment des autres vaccins	2 978	66,8	996	71,6	<b>1,08</b>	1,00	1,17	0,05	<b>1,07</b>	0,99	1,17	0,09
<b>Analyses en sous-groupes</b>												
Spécialité												
Gardasil	2 978	66,8	941	71,2	<b>1,07</b>	0,99	1,16	0,08	<b>1,06</b>	0,98	1,16	0,14
Cervarix	2 978	66,3	55	79,5	<b>1,19</b>	0,91	1,56	0,20	<b>1,14</b>	0,87	1,50	0,33
Filles sans vaccinations simultanées <sup>5</sup>												
Excluant filles incluses en 2008	1 668	67,1	387	73,7	<b>1,09</b>	0,96	1,23	0,17	<b>1,05</b>	0,93	1,19	0,44
CMUc												
CMU Oui	730	73,4	192	82,8	<b>1,13</b>	0,95	1,34	0,15	<b>1,06</b>	0,89	1,27	0,49
CMU Non	2 248	64,8	804	69,4	<b>1,08</b>	0,99	1,18	0,09	<b>1,07</b>	0,98	1,18	0,13
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi <sup>6</sup>	2 558	66,1	771	75,1	<b>1,16</b>	1,06	1,26	0,001	<b>1,13</b>	1,03	1,23	0,012

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

## Annexe 5: Analyses principales par sous-événements d'intérêt

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée <sup>3</sup>				Analyse multivariée <sup>4</sup>			
	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	N	Incidence standardisée <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p	HR <sup>2</sup>	IC inf	IC sup	p
<b>Affections démyélinisantes du SNC</b>												
Sclérose en plaques	134	4,1	50	3,6	<b>0,86</b>	0,61	1,22	0,40	<b>0,93</b>	0,65	1,33	0,69
Névrite optique	77	2,1	26	1,9	<b>0,83</b>	0,52	1,33	0,44	<b>0,87</b>	0,53	1,42	0,57
Encéphalite aiguë disséminée	7	0,1	3	0,2	<b>3,00</b>	0,61	14,71	0,17	<b>3,39</b>	0,65	17,55	0,15
Autres	45	1,2	20	1,4	<b>1,21</b>	0,68	2,14	0,52	<b>1,43</b>	0,78	2,61	0,24
<b>Lupus</b>												
Lupus cutané	30	0,8	7	0,5	<b>0,61</b>	0,26	1,44	0,26	<b>0,67</b>	0,27	1,64	0,38
Lupus systémique	125	3,1	44	3,2	<b>1,06</b>	0,73	1,54	0,76	<b>1,12</b>	0,76	1,65	0,57
Lupus systémique (hors médicamenteux)	91	2,3	31	2,2	<b>0,99</b>	0,64	1,54	0,98	<b>1,10</b>	0,70	1,75	0,67
<b>Sclérodermie</b>												
Sclérodermie localisée	22	0,5	5	0,4	<b>0,74</b>	0,27	2,08	0,57	<b>0,85</b>	0,29	2,48	0,77
Sclérodermie systémique	25	0,7	7	0,5	<b>0,68</b>	0,29	1,62	0,39	<b>0,65</b>	0,27	1,60	0,35
<b>Vascularite</b>												
Purpura allergique	124	2,5	35	2,5	<b>1,08</b>	0,72	1,63	0,71	<b>1,07</b>	0,70	1,64	0,76
Syndrome de Behcet	54	1,3	14	1,0	<b>0,83</b>	0,44	1,57	0,57	<b>0,72</b>	0,38	1,39	0,33
Maladie de Kawasaki	14	0,3	1	0,1	<b>0,22</b>	0,03	1,71	0,15	<b>0,20</b>	0,02	1,62	0,13
Autres	33	0,8	20	1,4	<b>1,56</b>	0,86	2,85	0,14	<b>1,92</b>	1,01	3,63	0,046
<b>Polyarthrite</b>												
Polyarthrite rhumatoïde	104	3,2	40	2,9	<b>0,87</b>	0,59	1,28	0,47	<b>0,76</b>	0,51	1,14	0,19
Polyarthrite juvénile (hors SAJ)	222	3,9	67	4,8	<b>1,25</b>	0,92	1,70	0,15	<b>1,17</b>	0,85	1,61	0,32
<b>Myosite</b>												
Myosites	21	0,6	9	0,6	<b>1,05</b>	0,46	2,39	0,91	<b>0,73</b>	0,31	1,72	0,47
Dermatopolymyosite	17	0,5	6	0,4	<b>0,91</b>	0,34	2,43	0,85	<b>0,81</b>	0,29	2,26	0,69
<b>Maladies inflammatoires chroniques de</b>												
Maladie de Crohn	391	10,8	207	14,9	<b>1,36</b>	1,13	1,63	<0,001	<b>1,23</b>	1,01	1,48	0,038
Rectocolite hémorragique	301	8,1	129	9,3	<b>1,18</b>	0,94	1,47	0,15	<b>1,17</b>	0,93	1,48	0,18
<b>Thyroidite</b>												
Maladie de Basedow	106	2,9	35	2,5	<b>0,88</b>	0,58	1,32	0,53	<b>0,85</b>	0,56	1,30	0,46
Thyroïdite d'Hashimoto	42	0,9	15	1,1	<b>1,20</b>	0,63	2,27	0,58	<b>1,06</b>	0,54	2,07	0,86
Autres	159	2,9	41	2,9	<b>1,01</b>	0,69	1,47	0,96	<b>1,06</b>	0,72	1,57	0,78

<sup>1</sup> Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); <sup>2</sup> Hazard Ratio; <sup>3</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps); <sup>4</sup> Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion.