

RAPPORT D'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre le zona **SHINGRIX®**

(Antigène glycoprotéine E du Virus Varicelle-Zona) - Recombinant, avec adjuvant

Laboratoire : GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA

Référence de l'enquête	E_PV-2025-01210
Date d'ouverture de l'enquête	10/07/2025
CRPV rapporteur	CRPV de Paris - Henri Mondor
Nom des experts rapporteurs	
Autre(s) expert(s) nommé(s) par l'ANSM	-
CRPV relecteur	CRPV de Clermont-Ferrand
Noms des experts relecteurs *	
CRPV référents	CRPV de Rennes et CRPV de Rouen
Nom des experts relecteurs	
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	-
Nom de l'expert coordonnateur *	-
Nom du ou des laboratoires (titulaires et exploitants)	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	-
Période couverte par le rapport	Du 02/10/2023 au 31/10/2025
Date du rapport	09/03/2026

* Informations à occulter dans le rapport anonymisé

Anonymisation effectuée par ☐ NOM Signature (uniquement en cas d'anonymisation)

TABLE DES MATIÈRES

ACRONYMES	4
RÉSUMÉ	7
I/ INTRODUCTION	9
II/ GÉNÉRALITÉS SUR SHINGRIX®	11
A. DONNÉES DE PHARMACODYNAMIE	11
B. DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES	13
C. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE	13
D. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE EN FRANCE	14
E. AVIS DE LA HAS	14
F. RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES	16
G. DONNEES SUR LE PROFIL DE SECURITE DES MEDICAMENTS DE LA MEME CLASSE PHARMACOLOGIQUE OU AYANT UN MECANISME SIMILAIRE	16
H. PLAN DE GESTION DES RISQUES	16
III/ CONTEXTE/OBJECTIFS/PÉRIMÈTRES	17
IV/ MÉTHODES	17
A. DONNÉES ISSUES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	17
B. DONNÉES DU LABORATOIRE	17
C. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	18
D. AUTRES	18
V/ RÉSULTATS	18
A. DONNEES NATIONALES	18
a Chiffres de vente et données d'exposition	18
b Présentation générale des cas notifiés période du 02/10/2023 au 31/10/2025	19
c Répartition MedDRA des EI dans les cas notifiés (laboratoire et CRPV), période du 02/10/2023 au 31/10/2025	22
d Analyse qualitative détaillée des cas d'intérêt avec EI notifiés (laboratoire et CRPV), période du 02/10/2023 au 31/10/2025 et le cas échéant en cumulé	26
e Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement	60
f Analyse de la Détection Automatisée du Signal	61
B. DONNÉES INTERNATIONALES	63
a Données générales de Vigibase	63
b Données issues des essais cliniques (PBRER)	65
c Données de la littérature	79
d Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement	86

VI/ DISCUSSION DES RÉSULTATS	88
VII/ CONCLUSIONS DU CRPV RAPPORTEUR	93
VIII/ ANNEXES.....	94

Liste des tableaux /Figures

Figure 1 Schéma issu de l'article 10.3390/biom14070739 (1)	11
Figure 2 : Diagramme de flux.....	21
Figure 3 Répartition des effets indésirables par SOC selon leur gravité et provenance	22
Figure 4 : Classification par âge des patients inclus	23
Figure 5 Répartition des effets indésirables selon les délais de survenue après vaccination par SHINGRIX®.....	24
Figure 6 Répartition par SOC des effets indésirables rapportés par la notification spontanée survenus après vaccination par SHINGRIX® issus du PBRER (sans le SOC Troubles généraux)	69
Figure 7 Principaux effets neurologiques rapportés (hors céphalées) issus du PBRER.....	112
Figure 8 Répartition des effets indésirables graves par SOC survenus après vaccination par SHINGRIX® ou placebo au cours des essais cliniques.....	116
Tableau 1 Liste des risques identifiés/potentiels, informations manquantes du PGR issus du PBRER sur la période du 13/10/2024 au 12/10/2025.....	16
Tableau 2 : Evolution du nombre de patients-années traités en France avec SHINGRIX® et le taux de notifications pour 10 000 patients-années traités.....	18
Tableau 3 : Répartition des cas de pharmacovigilance notifiés du 02/10/2023 au 31/10/2025 (n=2977)	19
Tableau 4 : Profil immunitaire des patients sur la période étudiée	24

ACRONYMES

AA : air ambiant

Ac : anticorps

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire

ACPA : anti-citrullinated protein antibodies (anticorps anti-citrulline)

ADEM : encéphalomyélite aiguë disséminée

AEG : altération de l'état général

Amox : amoxicilline

Amox/clav : amoxicilline + acide clavulanique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANA : anticorps antinucléaire

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATCD : antécédent

AVC : accident vasculaire cérébral

BNPV : base nationale de pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CD4 : cluster de différenciation 4

CGR : concentré de globules rouges

CHMP : committee for medicinal products for human use

CIOMS : council for international organisations of medical sciences, (Comité des médicaments à usage humain)

CMV : cytomégalovirus

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

D1 : dose 1

D2 : dose 2

DAS : détection automatisée du signal

DFG : débit de filtration glomérulaire

DNID : diabète non insulino-dépendant

DT2 : diabète de type 2

DTS : désorientation temporo-spatiale

EBV : Epstein-Barr virus

ECBU : examen cytobactériologique urinaire

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

ENMG : électroneuromyogramme

EPS : électrophorèse des protéines sériques
 ETT : échographie trans thoracique
 EU : union européenne
 EV : efficacité vaccinale
 FA : fibrillation auriculaire
 FAN : facteurs antinucléaires
 FDA : food and drug administration
 GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques
 gE : glycoprotéine E
 GVH : graft-versus-host (maladie du greffon contre l'hôte)
 HAS : haute autorité de santé
 HBP : hypertrophie bénigne de la prostate
 HLA : human leucocyte antigene
 HLT : high level term (terme de haut niveau)
 HSV : herpes simplex virus
 HTA : hypertension artérielle
 HZO : herpes zona ophtalmique
 IC95% : intervalle de confiance à 95%
 IC : information component
 ID : immunodépression
 IDM : infarctus du myocarde
 IF : immunofluorescence / immunofixation
 IFD : immunofluorescence directe
 IPP : inhibiteur de la pompe à protons
 IRC : insuffisance rénale chronique
 IRM : imagerie par résonance magnétique
 IS : immunosuppresseur
 LCR : liquide céphalorachidien
 LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B
 LES : lupus érythémateux systémique
 LLC : leucémie lymphoïde chronique
 MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)
 MM : myélome multiple
 MPL : monophosphoryl lipid A
 NP : non précisé
 NZP : névralgie post-zostérienne
 OMS : organisation mondiale de la santé

PAS : pression artérielle systolique

PASS : Post-authorisation safety study, (étude de sécurité post-autorisation)

PBRER : periodic benefit-risk evaluation report (format du PSUR défini au niveau européen, rapport périodique d'évaluation des données d'efficacité et de sécurité)

PCR : polymerase chain reaction

PGR : plan de gestion des risques

PL : ponction lombaire

PPR : pseudopolyarthrite rhizomélitique

PRAC : pharmacovigilance risk assessment committee, (Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments)

PRES : Posterior reversible encephalopathy syndrome (encéphalopathie postérieure réversible)

PSUSA : periodic safety update report single assessments, (évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité par substance active)

PTI : purpura thrombopénique idiopathique

RCH : rectocolite hémorragique

RCP : résumé des caractéristiques du produit

Rmq : remarque

RGO : reflux gastro-oesophagien

RVZ : recombinant zoster vaccine

SAI : sans autre information

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil

SAU : service d'accueil des urgences

Sem: semaine

SGB : syndrome de Guillain-Barré

SLE : lupus érythémateux systémique

SMR : service médical rendu

SOC : système organe classe, (classe de systèmes d'organes)

SPA : spondylarthrite ankylosante

TAP : thoraco-abdomino-pelvien

TEP : tomographie par émission de positons

Ttt : traitement

TVC : total vaccinated cohort

TVP : thrombose veineuse profonde

VIH : virus d'immunodéficience humaine

VZV : virus varicelle-zona

1- Introduction

Ce 1^{er} rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la glycoprotéine E du Virus Varicelle-Zona recombinante antigène majeur du VZV, avec adjuvant ASO1B, présent dans le vaccin SHINGRIX®. Ce médicament est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 50 ans ou plus et chez les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona. Il est cependant recommandé par la HAS chez des sujets immunocompétents âgés de 65 ans et plus, et chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant. Ce médicament agit en induisant une réponse immunitaire protectrice et appartient à la classe des vaccins. Il a obtenu une AMM Européenne en mars 2018, mais ce n'est qu'en octobre 2023 qu'il a été disponible en France. Cette enquête de pharmacovigilance intervient dans un contexte où le remboursement du vaccin a été obtenu en décembre 2024, puis a été suivi vers avril/mai 2025 d'une campagne de sensibilisation à cette vaccination, largement diffusée dans les médias. Depuis, une augmentation du nombre d'effets indésirables rapportés est constatée motivant l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance.

L'objectif de cette enquête est l'analyse de l'ensemble des effets indésirables du vaccin SHINGRIX®. A noter qu'en raison de clusters de cas de zona rapportés entre décembre 2024 et septembre 2025, un rapport intermédiaire à partir des seules données de la BNPV a été sollicité en urgence par l'ANSM et rendu le 15 décembre 2025. Ce rapport avait pour objectif de mieux caractériser les cas de réactivations de VZV.

2- Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance couvrant la période du 02/10/2023 au 31/10/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes : l'ensemble des cas graves et non graves codés ayant une imputabilité OMS « suspect » ou « interaction » avec SHINGRIX® issus de la BNPV avec les données de la détection automatisée du signal, l'ensemble des cas nationaux graves et non graves transmis par le laboratoire ainsi que la revue de la littérature qu'il a réalisé et complétée en fonction des effets indésirables d'intérêt par le CRPV; l'indice de disproportionnalité des effets indésirables dans Vigilyze®.

3- Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 2977 cas se répartissant en 2133 cas avec effets indésirables et 844 cas sans (926 cas issus de la BNPV / 2051 de la base de pharmacovigilance du laboratoire). Parmi ces cas, 5 ont été exclus de l'analyse en raison de l'identification de doublons et d'une autre étiologie pouvant expliquer l'effet indésirable. Après exclusion de ces cas, un total de 2972 cas dont 315 graves, 1813 non graves et 844 cas sans effet indésirable a été analysé. L'âge médian des patients ayant présenté un effet indésirable était de $72 \pm 10,4$ [REDACTED] et le sexe ratio H/F était de 0,45. Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions au point d'injection (n=445, attendu), infections zostériennes (n=411, inattendu), fièvre/sensation de chaleur (n=225, attendu), rash cutanés (n=117, attendu)/ érythèmes (n=168, attendu), prurit (n=104, attendu pour prurit au site d'injection),

asthénie/fatigue (n=138, attendu), céphalées (n=126, attendu), extrémités douloureuses (n=120, inattendu), myalgies (n=109, attendu), arthralgies (n=95, attendu), syndromes pseudogrippaux (n=83, inattendu), paresthésies et dysesthésies (n=75, inattendu) et nausées (n=73, attendu).

Parmi les cas BNPV correspondant aux réactivations VZV issus du rapport intermédiaire, 129 réactivations cutanées VZV et 8 zonas ophtalmiques ont été rapportés, survenus majoritairement (69%) après la D1. Le délai d'apparition (tout zona confondu) après la D1 était de $8 \pm 13,6$ jours. Dans de rares cas, la réactivation VZV a été observée malgré une prophylaxie antivirale. L'évolution de la réactivation VZV était majoritairement favorable, et 7% ont gardé des séquelles (à type de neuropathie principalement). Parmi les cas issus des données du laboratoire, ont été rapportés 279 cas supplémentaires d'infection zostérienne/herpétique (« Herpes viral infections » en HLT) dont 45 (16%) graves et 6 zonas ophtalmiques. Dans 210 cas (75%), l'infection zostérienne/herpétique est survenue après la D1. Le délai médian de survenue est de 13 jours (± 34 jours).

En dehors des infections zostériennes, les effets d'intérêt observés sont : les syncopes/pertes de connaissance (n=14), les paralysies faciales (n=11), les surdités (n=3), les infections cutanées (cellulite, n=2), les encéphalites virales (n=2), les vertiges (n=43), les syndromes pseudo-grippaux (n=83), les maladies auto-immunes/poussées de maladie auto-immunes (n=22), les péricardites (n=3), les myocardites (n=3), les troubles du rythme de type arythmie (n=4), les paresthésies/dysesthésies, les effets thrombo-emboliques (n=6), les encéphalites non infectieuses/ méningoencéphalite indéterminée (n=2) et les pancréatites (n=2), dont 1 cas avec rechallenge positif.

Les cas sans effet indésirable concernaient principalement des problématiques en lien avec le vaccin (fuite de produit, fermeture du produit), d'exposition par voie cutanée principalement professionnelle, de schéma de vaccination incomplet. Un total de 697 erreurs médicamenteuses sans effet indésirable, un cas de vaccination chez une femme enceinte sans effet indésirable rapporté pour la maman comme pour le bébé (mais cas succinct) et 18 cas de mésusages sans effet indésirable ont été rapportés.

Enfin, l'analyse des données du PBRER, de la littérature et de la base mondiale de pharmacovigilance confortent les événements d'intérêt cités ci-dessus.

Les données fournies par le laboratoire ont été jugées à minima conformes à la demande de l'ANSM. Toutefois, le traitement des données aurait pu être davantage informatif (délai de survenue des effets indésirables, rang de dose, profil immunitaire des patients). La majorité des cas était peu documentée et donc peu exploitable.

4- Conclusions

Les signaux potentiels identifiés par le CRPV rapporteur et issus des données analysées dans ce 1^{er} rapport sont : les réactivations VZV (cf. rapport intermédiaire), les syncopes/pertes de connaissance, les paralysies faciales, les infections cutanées (cellulite), les encéphalites virales, les vertiges. Un autre signal potentiel à prendre en compte est celui du syndrome pseudo-grippal mais sachant qu'il est déjà fait mention dans la rubrique effets indésirables du RCP, de fièvre, frissons, myalgies, arthralgies (qui en soient constituent un syndrome pseudo-grippal), on peut considérer que ce signal potentiel n'est pas à faire remonter dans ce 1^{er} rapport. Les effets indésirables suivants sont à surveiller : les surdités, les maladies auto-immunes/poussées de maladies auto-immunes, les péricardites, les myocardites, les troubles du rythme, les paresthésies/dysesthésies, les effets thrombo-emboliques, les encéphalites non infectieuses/méningoencéphalite et les pancréatites.

Enfin, le CRPV rapporteur propose la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	SHINGRIX®
DCI	Antigène glycoprotéine E du Virus Varicelle-Zona – Recombinant avec adjuvant
Classe ATC	Code ATC J07BK03
Excipient(s) * excipients à effet notoire	Poudre (antigène gE) : - Saccharose - Polysorbate 80 (E 433) - Phosphate monosodique dihydraté (E 339) - Phosphate dipotassique (E 340) Suspension (adjuvant AS01B) - Dioléoyl phosphatidylcholine (E 322) - Cholestérol - Chlorure de sodium - Phosphate disodique anhydre (E 339) - Phosphate monopotassique (E 340) - Eau pour préparations injectables Le vaccin contient un adjuvant AS01B contenant : - extrait de plante <i>Quillaja saponaria</i> Molina, fraction 21 (QS-21) 50 microgrammes - 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) issu de <i>Salmonella minnesota</i> 50 microgrammes La glycoprotéine E (gE) produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.
Formes pharmaceutiques et dosages	Poudre et suspension pour suspension injectable 1 flacon : poudre (antigène) 1 flacon : suspension (adjuvant)
Classe pharmacologique	Vaccins, vaccins varicelle zona, code ATC : J07BK03
Indication(s)	SHINGRIX® est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez : • les adultes de 50 ans ou plus; • les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I

Procédure d'enregistrement et pays CHMP/PRAC rapporteur le cas échéant	Procédure centralisée CHMP Rapporteur : PRAC Rapporteur : Autriche
-	
Titulaire d'AMM / Exploitant	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA
Date d'obtention de l'AMM	AMM : 21/03/2018 Extension d'indication chez les adultes de 18 ans ou plus ayant un risque accru de zona : 25/08/2020 Ajout d'une nouvelle forme pharmaceutique (suspension en seringue pré-remplie) : 18/12/2025
Date de commercialisation en France	02/10/2023
Remboursement	

II/ Généralités sur SHINGRIX®

A. Données de pharmacodynamie

Mécanisme d'action :

En combinant l'antigène spécifique du VZV (la glycoprotéine E = gE) avec un système adjuvant (AS01B), SHINGRIX® permet d'induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale spécifique à l'antigène chez des sujets ayant déjà une immunité contre le VZV. Des données non cliniques ont montré que l'AS01B induisait une activation locale et transitoire du système immunitaire inné via des voies moléculaires spécifiques. Cela facilite le recrutement et l'activation de cellules présentatrices de l'antigène gE (glycoprotéine E) dans le ganglion lymphatique drainant, donnant lieu à la production de lymphocytes T CD4+ et d'anticorps spécifiques de la gE. L'effet de l'adjuvant AS01B résulte de l'interaction entre le MPL (Monophosphoryl lipid A) et le QS-21 dans les liposomes.

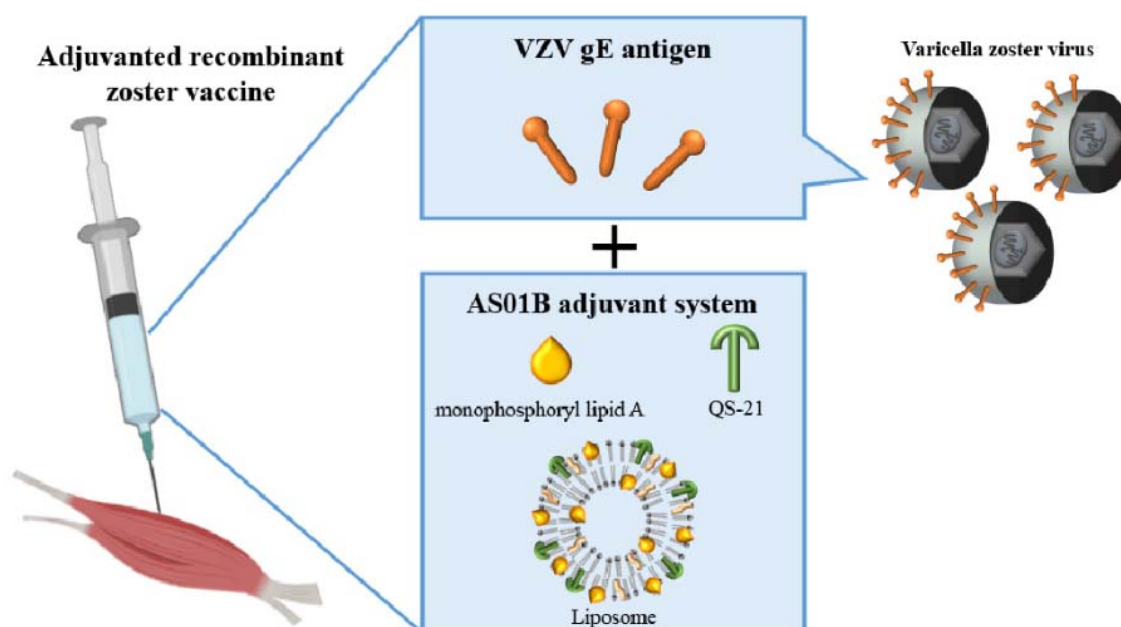


Figure 3. The effective compositions of the adjuvanted recombinant zoster vaccine. The adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) is composed of the varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E (gE) antigen and liposome-based AS01B adjuvant. The VZV gE antigen is essential for virion assembly and viral replication, and it is recognized as a major target for VZV-specific CD4+ T-cell responses. The AS01B adjuvant contains two immune stimulants: monophosphoryl lipid A and QS-21. Monophosphoryl lipid A promotes nuclear factor- κ B transcription and cytokine production. It works as a Toll-like receptor 4 agonist and stimulates antigen-presenting cells. QS-21 activates CD4+ T-cell-mediated immune responses and antibody production. The effective components of RZV can induce gE-specific CD4+ T-cell and humoral immune responses.

Figure 1 Schéma issu de l'article [10.3390/biom14070739](https://doi.org/10.3390/biom14070739) (1)

Efficacité et sécurité cliniques :

- Efficacité sur le zona et les névralgies post-zostériennes (NPZ)

Deux études de phase III, contrôlées versus placebo, avec observateur en aveugle, évaluant l'efficacité de SHINGRIX® ont été menées chez des adultes âgés de 50 ans et plus avec 2 doses administrées à 2 mois d'intervalle :

- ZOE-50 (Zoster-006) : cohorte totale de vaccinés (Total Vaccinated Cohort – TVC) de 15 405 adultes âgés de 50 ans et plus ayant reçu au moins une dose de SHINGRIX® (n = 7 695) ou de placebo (n = 7 710).

- ZOE-70 (Zoster-022) : cohorte totale de vaccinés (TVC) de 13 900 adultes âgés de 70 ans et plus ayant reçu au moins une dose de SHINGRIX® (n = 6 950) ou de placebo (n = 6 950).

Les études n'ont pas été conçues pour démontrer l'efficacité du vaccin dans les sous-groupes de sujets fragiles, dont ceux ayant plusieurs comorbidités. Cependant, ces sujets n'ont pas été exclus de ces études.

Deux études de phase III, contrôlées versus placebo, avec observateur en aveugle, évaluant l'efficacité de SHINGRIX® ont été menées chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus avec 2 doses administrées à 1-2 mois d'intervalle :

- Zoster-002 : cohorte totale de vaccinés (TVC) de 1 846 sujets receveurs d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH autologue) ayant reçu au moins une dose de SHINGRIX® (N = 922) ou de placebo (N = 924) 50 à 70 jours post-transplantation, 21,3% (SHINGRIX®) et 20,5% (placebo) des sujets ont reçu au moins un traitement immunosuppresseur (IS) (pour une durée d'au moins un jour) à partir de la GCSH autologue et jusqu'à 30 jours après la dose 2 (cohorte totale de vaccinés). La proportion de sujets par maladie sous-jacente était de : 53,1% (SHINGRIX®) et 53,4% (placebo) pour un myélome multiple (MM) et de 46,9% (SHINGRIX®) et 46,6% (placebo) pour les autres diagnostics.

- Zoster-039 : cohorte totale de vaccinés (TVC) de 562 sujets présentant une hémopathie maligne ayant reçu au moins une dose de SHINGRIX® (N = 283) ou de placebo (N = 279) au cours d'un traitement anticancéreux (37%) ou après la fin du traitement anticancéreux (63%). La proportion de sujets par maladie sous-jacente était de : 70,7% (SHINGRIX®) et 71,3% (placebo) pour un myélome multiple (MM) et les autres diagnostics, de 14,5% (SHINGRIX®) et 14,0% (placebo) pour un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de 14,8% (SHINGRIX®) et 14,7% (placebo) pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Ces études n'ont pas été conçues pour évaluer l'impact de l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs ou de traitements immunosuppresseurs spécifiques sur l'efficacité du vaccin. La plupart des receveurs vaccinés n'étaient pas sous traitement immunosuppresseur au moment de la vaccination (voir ci-dessus). Tous les types de traitement immunosuppresseur n'ont pas été utilisés dans les populations étudiées.

L'incidence des cas de zona et des NPZ ainsi que l'efficacité vaccinale ont été évaluées dans la cohorte totale de vaccinés modifiée (modified Total Vaccinated Cohort - mTVC), **c'est-à-dire excluant les adultes n'ayant pas reçu la seconde dose de vaccin ou dont le diagnostic de zona a été confirmé dans le mois suivant la seconde dose.**

Remarque : Le calcul de l'efficacité vaccinale a été effectué post-hoc sur une période médiane de suivi de 11,1 mois à 4 ans (cf. tableau 2 du RCP) pour le zona et de 21 mois à 4 ans pour les douleurs post-zostérienne (cf. tableau 3 du RCP).

B. Données de pharmacocinétique

Sans Objet.

C. Population cible, indication(s) et posologie

Population cible/indication :

SHINGRIX® est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez :

- les adultes de 50 ans ou plus;
- les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.

SHINGRIX® doit être administré selon les recommandations officielles de la HAS (cf. page ci-après).

Posologie :

Le schéma de primovaccination comprend deux doses de 0,5 mL chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard.

Si une flexibilité dans le schéma vaccinal est nécessaire, **la seconde dose peut être administrée entre 2 et 6 mois après la première dose.**

Pour les sujets qui sont ou pourraient devenir immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, et qui pourraient bénéficier d'un schéma vaccinal raccourci, **la deuxième dose peut être administrée 1 à 2 mois après la dose initiale.** La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie.

SHINGRIX® peut être administré selon le même schéma vaccinal chez les personnes ayant antérieurement reçu un vaccin vivant atténué contre le zona.

SHINGRIX® n'est pas indiqué dans la prévention de la primo-infection par la varicelle.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de SHINGRIX® chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SHINGRIX®, dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans la prévention de la réactivation du virus varicelle-zona.

Mode d'administration : L'administration doit être faite par voie intramusculaire uniquement et de préférence dans le muscle deltoïde.

D. Condition de prescription et de délivrance en France

Condition de prescription : Médicament soumis à prescription médicale.

A noter toutefois que les pharmaciens et les infirmiers peuvent prescrire et administrer les vaccins du calendrier vaccinal dont SHINGRIX® aux personnes âgées de 11 ans et plus (décret n°2023-736 ; arrêté du 8 août 2023). Les sages-femmes (décret n°2023-737 ; arrêté du 8 août 2023) ont les mêmes droits quel que soit l'âge du patient.

Condition de délivrance : Celle des médicaments de la Liste I. Pour rappel, les médicaments sur liste I sont des médicaments soumis à prescription médicale et qui ne peuvent ainsi être obtenus que sur présentation d'une ordonnance rédigée par un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme.

E. Avis de la HAS

Place de SHINGRIX® dans la stratégie thérapeutique (Avis de la commission de transparence du 27 mars 2024, mis en ligne le 29 avril 2024)

Selon les recommandations de la HAS en vigueur, la vaccination contre le zona est recommandée chez des **sujets immunocompétents âgés de 65 ans et plus**, préférentiellement avec le vaccin SHINGRIX® (vaccin zona recombinant avec adjuvant).

La vaccination contre le zona est également recommandée avec le vaccin SHINGRIX® chez **les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant**, en raison des pathologies innées (par exemple un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple la corticothérapie au long cours ou les traitements immunosuppresseurs). **Il est à noter que la vaccination des immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.**

Le schéma de primovaccination par SHINGRIX® consiste en l'administration de deux doses, avec un intervalle de deux mois entre chaque dose. Si besoin, l'intervalle peut être compris entre deux et six mois. **Il n'est par ailleurs pas nécessaire de recommencer la série vaccinale en cas de dépassement du délai de six mois.**

La HAS recommande **pour les sujets ciblés par cette recommandation et ayant des antécédents de zona ou de vaccination par ZOSTAVAX® (vaccin zona vivant atténué), un schéma complet avec le vaccin SHINGRIX® (vaccin zona recombinant avec adjuvant), après un délai d'au moins un an.** Dans des situations particulières (induction prochaine d'une immunosuppression ou des épisodes de zona à répétition), **SHINGRIX® peut être administré dès la guérison du zona.**

La HAS recommande la vaccination avec SHINGRIX® **avant d'initier une thérapie immunosuppressive. Il est recommandé de l'administrer le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement. Dans cette situation, l'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois.**

Il est possible d'administrer SHINGRIX® de façon simultanée avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière sans adjuvant, un vaccin contre les pneumocoques ou un vaccin dTp (diphtérie, tétanos, poliomyélite) ou dTcaP (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite), et avec un vaccin ARN contre la

COVID-19. Il n'existe pas de délai minimal à respecter entre l'un de ces vaccins et SHINGRIX®. Les vaccins doivent être administrés sur des sites d'injection différents.

À ce jour, la nécessité de dose de rappel après la primovaccination avec SHINGRIX® (vaccin zona recombinant avec adjuvant) n'a pas été établie.

En raison de l'absence de données cliniques sur le profil d'innocuité de SHINGRIX® (vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez les femmes allaitantes, son administration devra être évaluée au cas par cas, et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics.

Enfin, la HAS insiste sur le fait que des études sur la durée de protection de la vaccination contre le zona chez les sujets immunodéprimés sont nécessaires, et qu'elle souhaiterait également disposer d'études médico-économiques en contexte français.

SMR : Important

ASMR III (modéré) : Compte tenu :

- du besoin médical persistant de disposer de vaccins ayant démontré son efficacité dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes et notamment chez les personnes ayant des facteurs de risque ;
- de la démonstration versus placebo de l'efficacité vaccinale (EV) de SHINGRIX® (vaccin zona recombinant avec adjuvant) sur la réduction du nombre de cas de zona, estimée à :
 - o 91,3 %, IC95% = [86,8 ; 94,5] dans l'analyse groupée des études cliniques de phase III, randomisées, Zoster-006 et Zoster-022, chez les sujets immunocompétents de 50 ans et plus,
 - o 68,2 %, IC95% = [55,6 ; 77,5] dans l'étude Zostzer-002 chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant, tel que chez les sujets ayant reçu une greffe autologue de CSH ;
- des données prises en compte par les recommandations de la HAS en vigueur, notamment :
 - o des données d'efficacité issues des revues systématiques disponibles telles que la méta-analyse Mbinta et *al.* ayant conforté les résultats d'EV de SHINGRIX® (vaccin zona recombinant avec adjuvant) en vie réelle (79,3 %, IC95% = [57,6 ; 89,7]), et la méta-analyse en réseau Tricco et *al.* ayant suggéré une supériorité de SHINGRIX® (vaccin zona recombinant avec adjuvant) par rapport à ZOSTAVAX® (vaccin zona vivant atténué) dans la prévention du zona (cas confirmés et cas suspects),
 - o des données d'immunogénicité obtenues chez les sujets immunocompétents âgés de 50 ans et plus ainsi que chez les sujets immunodéprimés âgés de 18 ans et plus ou ayant des maladies chroniques ;
 - o des données issues de l'étude de suivi ZOE-LFTU (à dix ans) ayant suggéré une EV globale du vaccin SHINGRIX® de 81,6 %.

- d'un profil de tolérance favorable ;

et malgré :

- l'absence de données comparatives robustes chez les sujets immunocompétents par rapport au vaccin ZOSTAVAX® (vaccin zona vivant atténué) disponible ;
- des incertitudes à long terme notamment sur la durée de protection conférée et la nécessité de rappel, notamment chez les sujets immunodéprimés. La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie.

Evaluation de la nouvelle forme pharmaceutique de SHINGRIX® (suspension en seringue pré-remplie datant du 18/12/2025) : (Avis de la commission de transparence du 4 février 2026, mis en ligne le 12 février 2026)

Avis favorable au remboursement en ville et à l'hôpital dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 65 ans et plus, et les adultes de 18 ans et plus ayant un risque accru de zona, selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 29/02/2024.

Pas de progrès de la nouvelle présentation par rapport à la présentation déjà disponible en poudre et suspension pour suspension injectable. ASMR V

F. Recommandations des sociétés savantes : Non disponibles

G. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire ; Seul vaccin contre le zona disponible

H. Plan de Gestion des risques

Pour rappel, la liste des risques identifiés, des risques potentiels et des informations manquantes du PGR est représentée ci-dessous tableau 1.

Tableau 1 : Liste des risques identifiés/potentiels, informations manquantes issus du PGR

Summary of safety concerns	
Important identified risks	• Guillain-Barré syndrome (GBS)
Important potential risks	• Risk of potential Immune Mediated Disorders (pIMDs) following <i>Shingrix</i> vaccination
Missing information	• Long-term efficacy and assessment of the need for additional doses in adults 18 years of age and older. • Long-term immunogenicity in adults 18 years of age and older. • Effectiveness of <i>Shingrix</i> in preventing HZ, PHN and other HZ-related complications

III/ Contexte/Objectifs/Périmètres

Dans le cadre de la publication des recommandations de la HAS de mars 2024 ci-dessus (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3498915/fr/recommandations-vaccinales-contre-le-zona-place-du-vaccin-SHINGRIX) dans lesquelles la vaccination contre le zona est recommandée chez :

- o Les adultes immunocompétents de 65 ans et plus
- o Les adultes de 18 ans et plus ayant un risque accru de zona

et du remboursement du vaccin 9 mois plus tard (en date du 14 décembre 2024), une enquête de pharmacovigilance a été ouverte, en raison d'une récente augmentation du nombre de cas d'effets indésirables déclarés (cas marquants et base BNPV, le nombre de cas a été multiplié par 1,5 entre mai et juin 2025) avec le vaccin SHINGRIX®.

L'objectif de cette enquête de pharmacovigilance est de surveiller le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin.

A ce jour, parmi les récents cas marquants (printemps-été 2025) déclarés, les effets indésirables les plus fréquents concernaient la « réactivation de zona » et le « syndrome de Guillain-Barré ». Le syndrome de Guillain Barré a été incrémenté dans la rubrique 4.8 du RCP de SHINGRIX®.

A noter que dans le cadre actuel de son AMM européenne, le vaccin SHINGRIX® (https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/SHINGRIX-epar-product-information_fr.pdf) est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez :

- les adultes de 50 ans ou plus
- les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.

La France a donc recommandé par le biais de la HAS de restreindre la population cible aux **adultes de 65 ans et plus**, et aux adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.

IV/ Méthodes

A. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance :

Les critères d'extraction des cas dans la BNPV sont l'ensemble des cas graves et non graves, ayant une imputabilité OMS « suspect » ou « interaction » avec le vaccin SHINGRIX®.

La date de la requête couvre la période du 02/10/2023 au 31/10/2025.

Critères d'exclusion : Autre(s) étiologie(s) expliquant la survenue de l'effet indésirable

B. Données du laboratoire :

Fiches CIOMS & line-listing : transmission par le laboratoire GSK des cas nationaux graves et non graves reçus entre le 02/10/2023 et le 31/10/2025 (données envoyées par le laboratoire le 26/12/2025). Le PBRER couvrant la période du 13/10/2024 au 12/10/2025, incluant les données des essais cliniques ainsi que les chiffres des données de ventes et des données d'exposition.

C. Données de la littérature :

Données de la littérature transmises par le laboratoire et complétées en fonction des effets indésirables d'intérêt par le CRPV à partir des données PubMed.

D. Autres (si applicable : utilisation, Eudravigilance, Vigilyze®, etc...) :

Détection automatisée du signal issue de la BNPV et du laboratoire.

Analyse de disproportionnalité des effets indésirables sur les données de Vigilyze® (Information Component IC_{0,25}).

Listing des cas marquants.

V/ Résultats

A. Données nationales

a. Chiffres de ventes – Données d'exposition (en France)

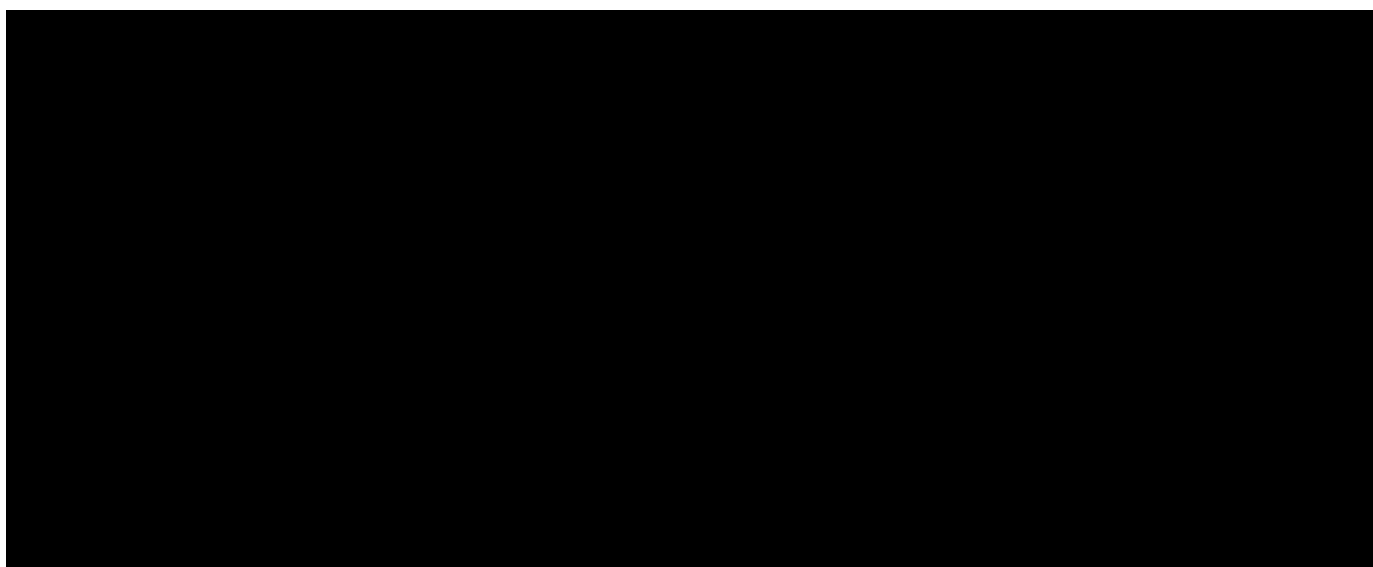
Les données du PBRER étant sur une période d'un an (du 13/10/2024 au 12/10/2025) et cette analyse sur une période de deux ans, les données relatives aux unités de vente (années 2024 et jusqu'à novembre 2025) envoyées par le laboratoire dans le cadre du rapport intermédiaire transmis à l'ANSM en décembre 2025, ont été utilisées.

Sur la période étudiée, l'exposition cumulée estimée en France de SHINGRIX® est estimée à [REDACTED] patients ayant reçu un schéma vaccinal complet à deux doses.

Pour le calcul du nombre de patients-année traités, deux estimations ont été réalisées : celle avec une seule injection (motivée par le nombre de réactivation de zona après la 1^{ère} dose) et celle avec un schéma complet de 2 injections.

Par ailleurs, au vu du faible nombre d'unité vendues en 2023 et en l'absence de déclarations réalisées cette même année, seules les années 2024 et 2025 ont été prises en considération.

Le tableau ci-dessous permet de visualiser l'évolution du nombre de patients-année traités avec SHINGRIX® ainsi que le taux de notification pour 10 000 patients-année traités.



b. Présentation générale des cas notifiés période du 02/10/2023 au 31/10/2025

Les données recueillies sont synthétisées dans le tableau ci-après.

Tableau 3 : Répartition des cas de pharmacovigilance notifiés du 02/10/2023 au 31/10/2025 (n=2977)

	CRPV	LABORATOIRE	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	926	2051	2977
Nombre de cas exclus de l'analyse dont les doublons	2	3	5
Nombre de cas analysés incluant ceux sans EI (Mésusage, EM, défaut qualité)	924	2048	2972
Nombre de cas analysés	924	1204	2128
~ cas médicalement confirmé	801	1113	1914
~ cas non médicalement confirmé	123	91	214
Nombre de cas avec effet indésirable	924	1204	2128
• Nombre de cas graves	180	135	315
• Nombre de cas de décès	2	1	3
• Nombre d'EI	1841	NA*	NA*
Nombre de cas sans effet indésirable	0	844	844**
• <i>nombre de cas d'erreur sans EI</i>	0	697	697
• <i>nombre de cas de mésusage/usage hors AMM sans EI</i>	0	18	18
• <i>nombre de grossesse sans EI</i>	0	1	1
Patients présentant un effet indésirable			
~ Age médian ± écart type (n= 1404 avec 918 cas BNPV + 486 cas laboratoire)	72 ± 10,3	72,5 ± 10,5	72 ± 10,4
<i>Groupe d'âges pertinent (ex : par rapport à l'indication, en fonction du type de problématique)</i>			
• ≥ 65 ans	809	659	1468
• 18-64 ans immunodéprimé	83	NA	NA
~ Sexe			
Masculin	318	280	598
Féminin	605	714	1319
Inconnu	1	210	211

* non disponible dans le document transmis par le laboratoire

** le total des cas d'erreur sans EI, de mésusage/usage hors AMM sans EI et de grossesse sans EI ne correspond pas à 844 car 128 cas correspondent à des surdosages, sous-dosages et expositions professionnelles, défaut qualité.

Dans la BNPV, un cas a été exclu en raison d'une imputabilité plus importante pour un traitement co-suspect que le vaccin SHINGRIX® ;

Il s'agit du cas [REDACTED], non grave, avec la survenue au cours de la perfusion de Clairyg, d'une fièvre et de frissons d'évolution favorable à l'arrêt de la perfusion et administration de paracétamol. La veille la patiente a été vaccinée par Shingrix®. Un doublon a été identifié et exclu.

Parmi les cas issus du laboratoire, 3 cas ont été exclus en raison de doublons identifiés.

Cas doublons laboratoire probable sont (demander la confirmation au laboratoire) :

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

A noter 67 cas pour lesquels, les cas sont liés, il s'agit le plus souvent d'une réaction pour le même patient à la D1 et à la D2. **Il est demandé pour les prochains rapport au laboratoire de ne pas dédoubler les cas lorsqu'il s'agit d'une réintroduction positive et de bien faire apparaître cette réaction positive.** Exemple : [REDACTED] (D1 : douleur au point d'injection) avec [REDACTED] (D2 : douleur au point d'injection) : Deux cas impliquant le même patient avec même réaction D1 et réaction D2.

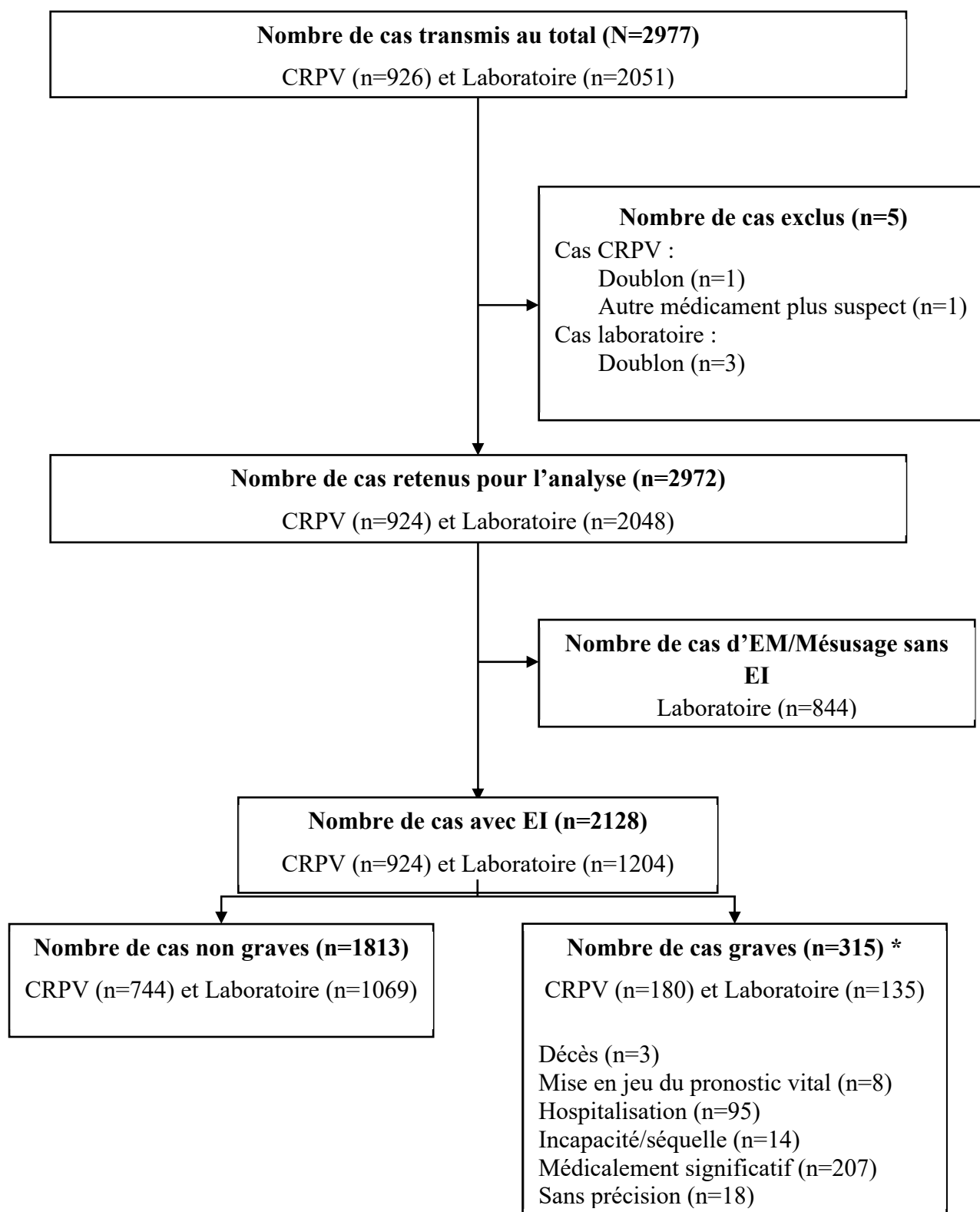


Figure 2 : Diagramme de flux

* certains cas ont plusieurs critères de gravité, ce qui explique un total de cas graves (n=345) supérieur au nombre de cas graves retenus (n=315).

c. Répartition MedDRA des EI dans les cas notifiés (BNPV et laboratoire) période du 02/10/2023 au 31/10/2025.

La figure 3 ci-dessous illustre la répartition des effets indésirables par SOC selon leur gravité (grave/non grave) et leur provenance (BNPV ou laboratoire).

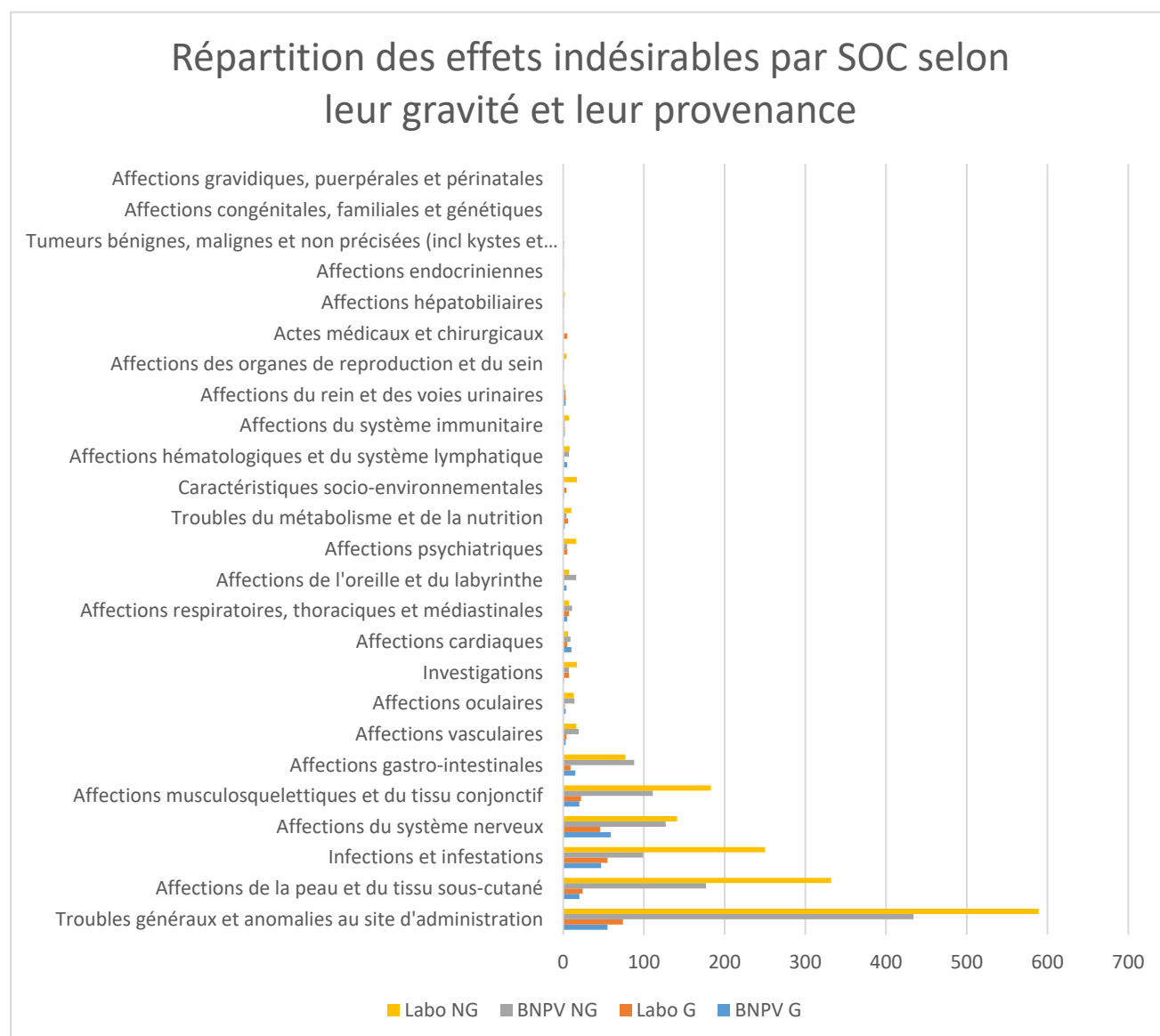


Figure 3 Répartition des effets indésirables par SOC selon leur gravité et provenance

Une analyse globale des cas (classification par tranche d'âge, profil immunitaire, délai de survenue, gravité, évolution) est présentée ci-après.

Analyse par tranche d'âge :

La figure 4 ci-après représente la classification par âge des patients vaccinés. On observe que les recommandations émises par la HAS en France ont largement été respectées, puisque 85% des patients vaccinés ont 65 ans et plus, et que 76% des patients âgés de [18-64 ans] issus des cas BNPV sont immunodéprimés. Aussi les recommandations de la HAS sont respectées dans au moins plus de 85% des cas. De plus, 92% des patients ont 50 ans ou plus, correspondant aux indications de l'AMM.

	n	%
[5-9]	1	0,1%
[10-14]	3	0,2%
[15-19]	9	0,5%
[20-24]	12	0,6%
[25-29]	27	1,4%
[30-34]	24	1,2%
[35-39]	30	1,5%
[40-44]	32	1,6%
[45-49]	29	1,5%
[50-54]	25	1,3%
[55-59]	45	2,3%
[60-64]	66	3,3%
[65-69]	479	24%
[70-74]	486	24%
[75-79]	401	20%
[80-84]	177	9%
[85-89]	111	6%
[90-94]	31	1,6%
[95-99]	2	0,1%



85%

Figure 4 : Classification par âge des patients inclus sur la période étudiée ayant présentés ou non des effets indésirables (connu dans =1990/2972 cas)

Analyse selon le statut immunitaire (BNPV) :

Le tableau 3 ci-après s'intéresse plus particulièrement au profil immunitaire des patients inclus et ayant présenté un effet indésirable. A noter que ce tableau ne concerne que les cas BNPV. En effet, le profil immunitaire des patients n'était pas connu dans la majorité des cas laboratoire (95%).

Profil immunitaire des patients	Total (n=924)	≥ 18 ans et < 65 ans (n=109)
Immunodépression	289 (31,3%)	83 (76,1%)
Immunocompétent	6 (0,65%)	-
Non précisé	629 (68,1%)	26 (23,9%)

Tableau 4 : Profil immunitaire des patients sur la période étudiée

Le terrain d'immunodépression a été défini par plusieurs facteurs d'immunosuppression : maladie connue pour induire une immunodépression, antécédent de cancer (indépendamment d'un éventuel traitement, +/- en rémission), médicaments immunosuppresseurs et diabète. Plus d'un facteur d'immunosuppression pouvait être présent pour un patient.

Analyse selon le délai de survenue :

La figure 5 ci-dessous représente le délai de survenue d'un effet indésirable graves et non graves après la vaccination SHINGRIX®, et quel que soit le rang de la dose, parmi les cas de la BNPV (n=886 ; 96%) et laboratoire (n=662 ; 55%). On observe que l'effet indésirable survient majoritairement dans la 1^{ère} semaine suivant la vaccination (83,6% pour les cas BNPV et 78% pour l'ensemble des cas).

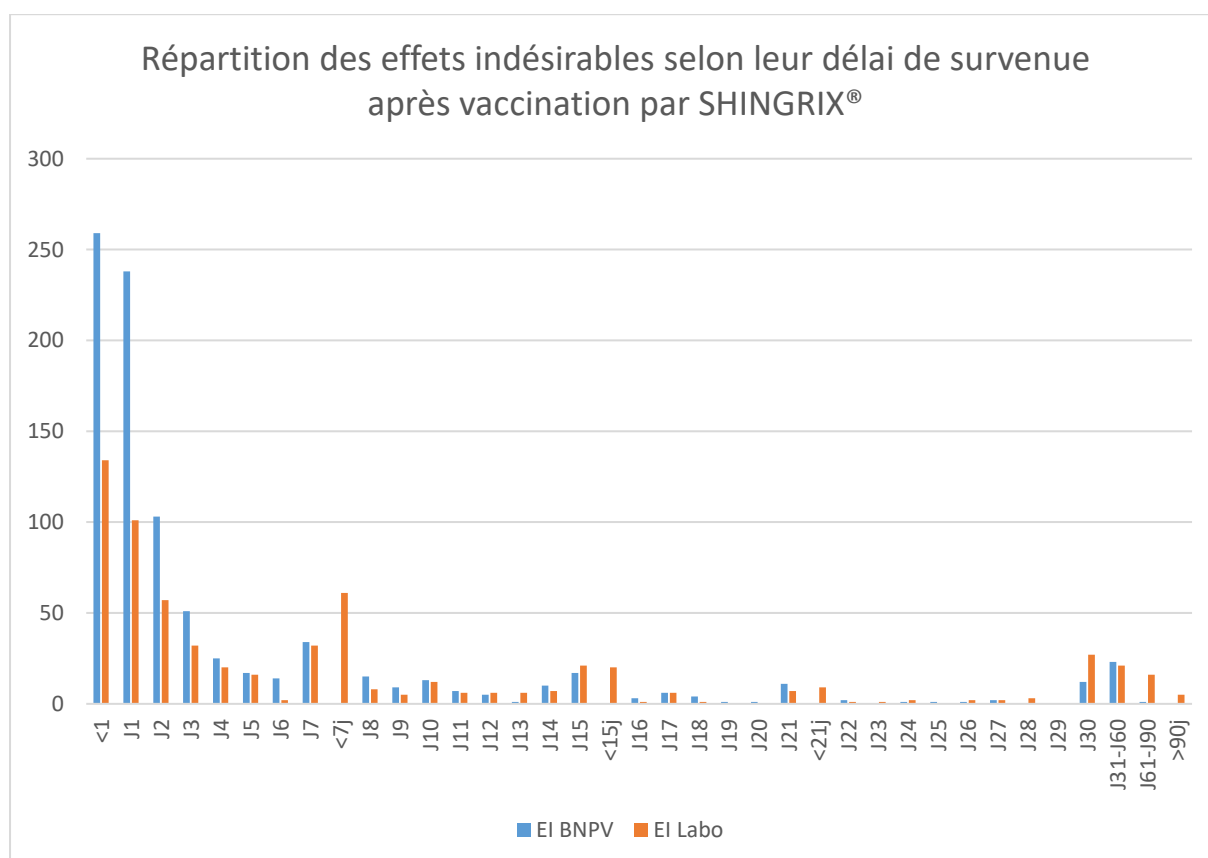


Figure 5 Répartition des effets indésirables selon les délais de survenue après vaccination par SHINGRIX®

Analyse selon le rang de dose :

Le tableau ci-dessous mentionne le rang de dose pour les 2128 cas rapportant un effet indésirable. Dans la majorité des cas (60%), les effets indésirables apparaissent après la D1.

Rang de dose	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n= 1204	Total N= 2128
• D1	551 (59,6%)	723 (60,2%)	1274 (60,0%)
• D2	211 (22,8%)	150 (12,5%)	361 (17,0%)
• D3	0	1 (0,1%)	1 (0,05%)
• D1 et D2 avec R+	25 (2,7%)	2 (0,2%)	27 (1,3%)
• NP	136 (14,7%)	327 (27,0%)	463 (21,6%)
• NA (exposition professionnelle)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)

Analyse de la gravité des cas d'effets indésirables :

Parmi les 2128 cas décrivant au moins un effet indésirable, 315 cas (14,8%) sont codés comme étant graves.

Gravité*	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n= 1204	Total N= 2128
• Grave	180 (19,5%)	135 (11,2%)	315 (14,8%)
- Décès	2 (0,2%)	1 (0,1%)	3 (0,1%)
- Mise en jeu du pronostic	3 (0,3%)	5 (0,4%)	8 (0,4%)
- Hospi/Prolongation hospi	70 (7,6%)	25 (2,1%)	95 (4,5%)
- Médicalement significatif	102 (11%)	105 (8,7%)	207 (9,7%)
- Séquelles	6 (0,6%)	8 (0,7%)	14 (0,7%)
- Grave sans précision	0 (0%)	18 (1,5%)	18 (0,8%)
• Non grave	744 (80,5%)	1069 (88,8%)	1813 (85,2%)

* certains cas ont plusieurs critères de gravité, ce qui explique un total de cas graves (n=345) supérieur au nombre de cas graves retenus (n=315).

Analyse des cas selon leur évolution :

L'évolution est favorable (rétabli, rétabli avec séquelles, en cours de rétablissement) dans 69% des cas BNPV et 35,3% des cas du laboratoire.

Evolution	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n= 1204	Total N= 2128
- rétabli	376 (40,7%)	348 (29%)	724 (34,1%)
- rétabli avec séquelles	4 (0,4%)	1 (0,1%)	5 (0,2%)
- en cours de rétablissement	258 (27,9%)	74 (6,2%)	332 (15,6%)
- non rétabli	258 (27,9%)	150 (12,5%)	408 (19,2%)
- décès	2 (0,2%)	1 (0,1%)	3 (0,1%)
- inconnue	26 (2,8%)	630 (52,2%)	656 (30,7%)

d. Analyse qualitative détaillée des cas d'intérêt avec effet indésirable notifiés sur la période 02/10/2023 au 31/10/2025

Pour simplifier la lecture des cas d'intérêt, ils sont regroupés par SOC.

a. Présentation qualitative des cas notifiés des Troubles généraux (n=1152)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	489 (53%)	663 (55%)
• D1	281 (57%)	347 (52%)
• D2	127 (26%)	104 (16%)
• D1 et D2 (R+)	12 (2%)	2 (0,3%)
• Rang non précisé	69 (14%)	210 (32%)
Gravité		
• Grave	55 (11%)	74 (11%)
- Décès	1	1
- Mise en jeu du pronostic	1	0
- Hospi/Prolongation/hospi	13	8
- Médicalement significatif	38	50
- Séquelles	2	6
- Grave sans précision	0	9

• Non grave	434 (89%)	589 (89%)
Délai de survenue	n=268 (55%)	n=297 (45%)
• Délai médian en jours (écart type)	1 (6,48)	2 (20,8)
• Dans les 48h après D1	233 (87%)	119 (51%)
• Dans les 48h après D2	111 (87%)	27 (42%)

Les cas rapportés BNPV et laboratoire (n= 1152) de troubles généraux sont le plus souvent non graves (89%) avec majoritairement des réactions au point d'injection (n=445, 39%) à type de rougeur, éruption, douleur, induration, inflammation et/ou une fièvre/sensation de chaleur (n=225, 20%) et/ou une asthénie/fatigue (n=138, 12%). Enfin, 83 (7%) cas de syndromes pseudogrippaux ont été rapportés. Les cas d'inefficacité avec survenue d'un zona, d'un herpès, ou encore d'une varicelle sont comptabilisés dans le paragraphe se rapportant aux infections zostériennes/herpétiques page 31.

Cas d'intérêt :

Deux cas de décès présentés dans la partie « Analyse détaillée des cas de décès ».

Un cas d'infarctus du myocarde aigu [REDACTED] est détaillé dans la partie relative aux événements thrombo-emboliques page 48.

D'autres cas d'intérêt enregistrés dans le seul SOC troubles généraux, (à savoir, un cas de douleur thoracique, un cas de malaise, un cas de polyarthrite rhizomélisque, un cas d'ulcération cutanée au site d'injection, un cas de tremblements récidivants et un cas d'AEG) seront détaillés dans les SOC *ad hoc*, (c'est-à-dire correspondant plus à leur catégorie).

b. Présentation qualitative des cas notifiés d'Affections de la peau (n=553)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	197 (21%)	356 (29%)
• D1	119 (60%)	228 (64%)
• D2	38 (19%)	47 (13%)
• D1 et D2 (R+)	7 (3%)	-
• Non précisé	33 (17%)	81 (23%)

Gravité		
• Grave	20 (10%)	23 (6%)
- Décès	0	0
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation hospi	9	2
- Médicalement significatif	11	14
- Séquelles	0	2
- Grave sans précision	0	5
• Non grave	177 (90%)	333 (94%)
Délai de survenue	n= 143 (72%)	n= 210 (59%)
• Délai médian en jours (écart type)	2 (7.2)	2 (10,4)

Parmi les 553 cas rapportés (BNPV et laboratoire) d'affections de la peau, les cas sont le plus souvent non graves (90 à 94%), majoritairement des érythèmes (31+137= 168 (30%) ± rougeur au site d'injection (10+8 = 18 (3%)), des rash cutanés (24+93= 117 (21%)), des sensations de brûlures (7+30 = 37 (7%)), des cas de prurit (43+61= 104 (19%)), des éruptions cutanées non précisées (38+4= 42 (6%)).

Cas d'intérêt en faveur d'une réaction immune cutanée :

- **Sept cas de réaction immune cutanée : deux cas de pemphigoïde bulleuse, un cas de poussée de pemphigoïde bulleuse, un cas d'éruption bulleuse, un cas d'éruption lichénoïde faisant suspecter un lupus, un cas de vitiligo non confirmé par la biopsie, un cas de poussée de psoriasis, un cas de dermatose neutrophilique confirmé par la biopsie.** Ils sont détaillés dans la partie relative aux affections auto-immunes page 38.

Autres cas d'intérêt :

- **Deux cas d'angioedème et 41 cas codés comme « urticaire » (B4).**
 - o **Un cas d'angioedème,** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Une réactivation inflammatoire sur terrain auto-immun est possiblement associée.
 - o **Un cas codé d'angioedème mais correspondant plutôt à une urticaire géante,** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- o **Concernant les 41 cas codés comme « urticaire »**, le rang de la dose est indiqué pour 30 cas. Pour 21 (70%) cas, l'« urticaire » est survenue après la D1, pour 8 (27%) cas après la D2, et pour 1 cas après la D1 et la D2. Si le délai médian est de 2 jours, des délais plus longs sont rapportés de 1 à 4 semaines, faisant suspecter un autre diagnostic qu'une urticaire pour ces cas (n=9). Ces derniers sont probablement à prendre en compte avec les réactions cutanées tardives discutées ci-après (page 30).
Les urticaires et angioœdèmes étant déjà mentionnés dans le RCP, ils ne feront pas l'objet d'investigations supplémentaires.

A ces réactions s'ajoutent 11 cas de **réactions d'hypersensibilité (B4)** (issus du SOC Affections du système immunitaire). Parmi ces cas :

- un cas concerne une patiente [REDACTED] ayant présenté une réaction d'hypersensibilité [REDACTED] h après la vaccination par SHINGRIX® (dose inconnue), [REDACTED]
[REDACTED]
- un cas concerne un patient [REDACTED], sans ATCD allergique, qui a présenté une réaction « allergique » [REDACTED] à J [REDACTED] d'une D1 de SHINGRIX® [REDACTED]
- **Deux cas d'aphtes et un cas d'ulcère buccal**
 - o **Un cas d'aphte** [REDACTED]. Patient [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] à J+ [REDACTED], d'une vaccination SHINGRIX® (n° dose non précisée), survenue d'une récurrence de lichen plan et apparition d'aphtes [REDACTED]
[REDACTED]
 - o **Un cas d'aphte** cf. Cas d'angioœdème décrit page 28.
 - o **Ulcère de bouche:** [REDACTED]. Patient d'âge non précisé, aux ATCD d'immunodépression (sans précision) [REDACTED]
[REDACTED] associée à un ulcère buccal, [REDACTED]
[REDACTED]
- **Un cas de nécrose cutanée,** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **Autres cas possiblement en faveur d'un zona mais non codés comme tel (n = 59 (11%)).**
 - o Parmi les cas BNPV, seraient à prendre en compte dans l'analyse des cas de zona/herpès varicelle d'autres cas supplémentaires suspectés en requêtant avec les termes « éruption vésiculaire » n=11, « rash vésiculeux » n=4 « urticaire vésiculeux » n=1, « rash zostériforme » n=3, « vésicules » n=6, parfois mentionnés uniquement dans le commentaire; de même, 3 cas supplémentaires d'« éruption varicelliforme », ou varicelle

récidivante, 2 cas supplémentaires d'herpès labial et 5 cas de douleur postzona (n=5 dont 3 sans mention de zona) dans le SOC affections nerveuses.

- o Parmi les cas laboratoire, seraient à prendre en compte dans l'analyse des cas de zona/herpès varicelle d'autres cas supplémentaires suspectés en requêtant avec les termes « blister » n=8, « vesicles » n=8, « pimples » n=14, « vesicular rash or eruption » n=9, « varicella-like rash » n=1

Par ailleurs, le laboratoire a codé **46 cas « érythème des extrémités »** nécessitant des précisions de la part du laboratoire. Il peut s'agir de cas de zona suspecté ou de douleurs zostériennes (n=5) comme parfois mentionné dans le narratif mais non codé, ou plutôt de réaction au point d'injection (n=41) ?

Enfin, le rapporteur souhaite également souligner qu'au moins **35 cas de réactions cutanées** issues du laboratoire et 27 issus de la BNPV décrivent une atteinte cutanée avec un délai de survenue $\geq 7j$, évoquant des réactions tardives. Ces réactions associent le plus souvent un prurit parfois généralisé, un érythème et des sensations de brûlure. L'hypothèse d'un diagnostic de zona n'est pas à exclure, au moins pour certains d'entre eux.

c. Présentation qualitative des cas notifiés des Infections et infestations (n=451)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	146 (16%)	305 (25%)
• D1	98 (67%)	225 (74%)
• D2	29 (20%)	30 (10%)
• D1 et D2 (R+)	-	-
• Non précisé	19 (13%)	50 (16%)
Gravité		
• Grave	47 (32%)	55 (18%)
- Décès	0	0
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation/hospi	15	4
- Médicalement significatif	32	46
- Séquelles	0	2
- Grave sans précision	0	6
• Non grave	99 (68%)	250 (82%)
Délai de survenue	126 (86%)	203 (66%)
• Délai médian en jours (écart type)	7 (15)	10,5 (30.7)

* certains cas ont plusieurs critères de gravité, ce qui explique un total de cas graves (n=58) supérieur au nombre de cas graves retenus (n=55).

Les cas déclarés sont très majoritairement des cas d'une infection zostérienne/herpétique (zona, varicelle, herpès). En effet :

- Parmi les 146 cas infectieux de la BNPV, 121 cas sont codés comme des zonas, 10 cas herpès ± zona (dont 6 labiaux/buccaux, 2 génitaux, 1 ophtalmique, 1 cas d'herpès non précisé), 1 cas de radiculopathie zostérienne, 2 cas de varicelle ; soit un total 132 (90%) cas d'infections zostériennes/herpétiques dans le SOC infectieux de la BNPV. A noter que plusieurs codages pour un même cas sont possibles, expliquant que le total de codage de zona/herpès, varicelle, etc. est supérieur au nombre de cas de zona/herpès, varicelle, etc

Pour rappel, un rapport intermédiaire portant sur l'analyse des cas d'infections à Herpès virus (HLT) enregistrées dans la BNPV a été transmis en décembre 2025 à l'ANSM (cf. Annexe 6). A noter des bornes différentes entre le rapport intermédiaire (02/10/2023 - 21/11/2025) et ce 1^{er} rapport (02/10/2023 au 31/10/2025)

Parmi les cas retenus de réactivations VZV du rapport intermédiaire, 129 étaient des réactivations cutanées et 8 des zonas ophtalmiques. Ces réactivations VZV sont survenues majoritairement (69%) apparus après la D1. Le délai d'apparition (tout zona confondu) après la D1 était de $8 \pm 13,6$ jours. Après la D2, le délai d'apparition (tout zona confondu) était de $12 \pm 22,6$ jours. Concernant les zonas cutanés, tous les métamères pouvaient être touchés. Le délai de survenue d'un zona cutané après la D1 était plus rapide (1 à 3 semaines) par rapport aux zonas ophtalmiques (2 à 5 semaines). La majorité des patients ayant présenté une réactivation VZV étaient âgés de 65 et plus (85%), correspondant à la population ciblée par les recommandations de la HAS. Concernant le profil immunitaire, entre 49% et 60% des patients étaient immunodéprimés en raison d'une pathologie et/ou d'un traitement immunosuppresseur. Les patients immunodéprimés ne semblent pas être plus âgés que les patients immunocompétents ayant présenté une réactivation VZV (73% vs 95% à partir de 65 ans). Ainsi, si en France 6,8% des patients ayant présenté un zona sont immunodéprimés (réseau Sentinelle), 49 à 60% des cas rapportés de réactivation VZV dans la BNPV concernent des patients immunodéprimés (biais protopathique ?). La réactivation VZV a été observée malgré une prophylaxie antivirale dans de rares cas. Une prise en charge médicale, principalement par antiviraux, a été mise en place dans plus de la moitié des cas (55%). L'évolution de la réactivation VZV était majoritairement favorable, et 7% ont gardé des séquelles (à type de neuropathie principalement).

- Parmi les 305 cas infectieux rapportés par le laboratoire durant la période couverte par ce rapport, 279 (91%) concernaient une infection zostérienne/herpétique (« Herpes viral infections » en HLT) dont 45 (16%) ont été codés comme graves et 6 cas sont des cas de zona ophtalmique. Dans 210 cas (75%), l'infection zostérienne/herpétique est survenue après la D1, et dans 27 cas (10%) après la D2. Le délai médian de survenue est de 13 jours (± 34 jours) ; délai calculé à partir des 189 (68%) cas informatifs.

Il est à noter dans le SOC affections de la peau, non comptabilisés dans le SOC infectieux, d'autres cas d'effets indésirables en faveur d'une infection zostérienne/herpétique (n=25, 9%) : 14 cas d'éruption vésiculeuse, 9 cas de vésicules ont été retrouvés.

Cas d'intérêt :

- **Un cas d'encéphalite herpétique** [REDACTED] Patient d'âge non précisé, sans ATCD ni traitement précisé. A J [REDACTED] d'une D1 SHINGRIX®, survenue de 2 crises convulsives consécutives [REDACTED]

- Un autre cas d'encéphalite possiblement virale : Il s'agit d'un cas d'encéphalite [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] - [REDACTED] [REDACTED]

Enfin, un autre cas d'encéphalite est codé dans le SOC infectieux, mais correspond plutôt, à la lecture du cas, à une encéphalite aiguë disséminée possiblement auto-immune. Il sera détaillé dans le SOC des effets indésirables neurologiques : page 33.

Par ailleurs, 14 cas d'infection virale autre que zostérienne ont été rapportés : 10 cas de syndromes pseudo-grippaux et 4 cas de rhinopharyngite.

Autres cas d'intérêt :

- Cinq cas d'infection cutanée localisée (n=2) ou à distance (n=3) :

- 0 Un cas de dermo-épidermite

- 0 Un cas d'ulcération cutanée infectée au site d'injection [REDACTED]

[REDACTED]

o **Deux cas d'érysipèle**

- **1^{er} cas (BNPV) :** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] A J+ [REDACTED] d'une D2 SHINGRIX®, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **2^{ème} cas (Laboratoire) :** [REDACTED]. Patiente vaccinée par D1 SHINGRIX® [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- o **Un cas d'infection cutanée à distance** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] A J+ [REDACTED] d'une D1 SHINGRIX®, survenue d'une lésion cutanée et infection streptococcique à distance du point d'injection.

• **Deux cas d'infection ORL**

- o **Un cas de sialadénite** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- o **Un cas d'angine** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Les autres cas sont principalement des cas : d'érythème induré (n=3), de gastroentérite (n=1), de bronchite (n=1), de pneumonie (n=1), d'infection urinaire (n=1), de péricardite (n=1), de névrite vestibulaire (n=1), d'infection post opératoire n=1, de bouton de fièvre n=1, et d'un cas de pustule (n=1) pouvant d'ailleurs pour ces deux derniers cas évoquer une infection zostérienne (n=1) et 3 cas d'exposition professionnelle aux produits. Le cas échéant, s'il s'agit de cas d'intérêt, ces cas seront détaillés dans le SOC ad hoc.

d. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections du système nerveux (n=373)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	186 (20%)	187 (16%)
• D1	112 (60%)	106 (56,7%)
• D2	44 (24%)	29 (15,5%)
• D3	0	1 (0,5%)
• D1 et D2 (R+)	3 (2%)	0 (0%)
• Non précisé	27 (15%)	51 (27,3%)
Gravité		
• Grave	59 (31,7%)	46 (24,6%)
- Décès	1	1
- Mise en jeu du pronostic	3	1
- Hospi/Prolongation/hospi	30	13
- Médicalement significatif	27	41
- Séquelles	1	2
- Grave sans précision	0	0
• Non grave	127 (68,3%)	141 (75,4%)
Délai de survenue	n= 173 (93%)	n= 107 (57%)
• Délai médian en jours (écart type)	1 (9.5)	1 (8,3)

* Plusieurs critères de gravité par cas sont possibles

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections du système nerveux représentent 17,6% du total des cas d'effets indésirables.

Parmi les cas identifiés sur la période, il est retrouvé notamment : céphalées (n=126 ; 33,8%) dont une persistante, paresthésies et dysesthésies (n=75 ; 20,1% dont quelques-unes évoquent une possible atteinte des fibres nerveuses liée à l'injection intramusculaire mais d'autres, à distance, un autre type d'atteinte des nerfs), tremblements (n=32 ; 8,6%), douleur post-zona/herpétique (n=17 ; 4,6%), migraine (n=9, dont une avec aura ; 2,4%), troubles de l'équilibre (n=2, dont une avec chute ; 0,5%), sensation de brûlure avec syndrome des jambes sans repos (n=1 ; 0,3%), paraparésie avec aréflexie (n=1 ; 0,3%).

Cas d'intérêt :

- **Vingt-six cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB)** ont été rapportés. Dans la majorité des cas (n=17 ; 65,4%), ils survenaient après la D1 (dose inconnue dans 8 cas). Huit patients étaient immunodéprimés (30,8%) et l'information n'était pas connue dans les 18 cas restants. Le délai de survenue médian était de 10 jours ($\pm$ 12,6 jours ; n=21 cas). L'évolution était généralement favorable (n=17 ; 65,4%) ; l'information n'était pas connue dans 7 cas. Dans 5 cas, un autre

vaccin était co-suspect : PREVENAR20® (n=2), PREVENAR® 7v (n=1, possiblement une erreur de codage car il n'a plus l'AMM depuis 2017), REPEVAX® (n=1) et un cas mentionnait un vaccin contre la COVID-19 et la grippe. Un autre cas de suspicion de syndrome de Guillain Barré a été rapporté : [REDACTED]

- **Cinq cas de polyradiculonévrites** ont été identifiés. Le délai de survenue était dans les 15 jours suivant la vaccination (min 4 ; max 15 ; délai médian 8 jours $\pm$ 4,4). Le rang de dose était connu dans 2 cas (D1 n=2 ; NP n=3) et 2 patients étaient immunodéprimés (NP n=3 cas). L'évolution était majoritairement favorable (n=4 ; 80%). Ces polyradiculonévrites sont probablement à rapprocher des cas de SGB.

A noter : un cas supplémentaire de neuropathie périphérique aggravée à J5 de la D1, associée à des difficultés à marcher sans aide et à rester debout.

Remarque : Après l'ouverture de cette enquête, le SGB a été ajouté en section 4.8 effets indésirables du RCP avec une fréquence très rare. Cet effet ne sera donc pas davantage analysé dans la suite de ce rapport.

- **Deux cas de méningo-radiculites :**

- o 1^{er} cas (cas marquant) : [REDACTED]

[REDACTED] A J [REDACTED] d'une D1 de

SHINGRIX®, [REDACTED]

[REDACTED] associée à un zona [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- o 2^{ième} cas : [REDACTED]

[REDACTED]. Dans les 2 semaines qui suivent la D1 SHINGRIX®, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- **Cinq autres cas de douleurs neuropathiques :** [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]. Et un cas de névrite (ou radiculite) [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]. Parmi les effets indésirables associés, un

[REDACTED]. Parmi les effets indésirables associés, un

- o 1^{er} cas : non médicalement confirmé. [REDACTED]

[REDACTED]

- 2^{ème} cas :

- 3^{ème} cas (possible doublon du 1^{er} cas, mais dates de vaccination différentes) :

[illegible]

- Un cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible : [REDACTED]

- Un cas de **méningoencéphalite** avec crise tonico-clonique généralisée. [REDACTED]
- Un cas de **cataplexie**, [REDACTED]
- Cinq cas d'accident vasculaire dont :
 - o Trois cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dont un hémorragique :
 - 1^{er} cas : AVC [REDACTED] h après la vaccination par SHINGRIX® (dose inconnue) et [REDACTED].
 - 2^{ème} cas : AVC [REDACTED] h après une vaccination SHINGRIX®, [REDACTED].
 - 3^{ème} cas : AVC hémorragique [REDACTED] h après la vaccination SHINGRIX® (rang de vaccination inconnu), [REDACTED].
 - o Deux cas d'accident ischémique transitoire (AIT) dont une suspicion d'AIT :
 - 1^{er} cas : [REDACTED]. A J [REDACTED] d'une vaccination SHINGRIX® (rang de vaccination inconnu), [REDACTED].
 - 2^{ème} cas : [REDACTED] à J [REDACTED] de la D2 de SHINGRIX®.
- Deux cas d'aphasie :
 - o 1^{er} cas (cas marquant) : aphasie mixte [REDACTED] jours après une vaccination par SHINGRIX® (rang de vaccination inconnu) [REDACTED].
 - o 2^{ème} cas : aphasie et amnésie avec fièvre et tremblements à J [REDACTED] de la D2 SHINGRIX®.
- Trois cas de convulsions :
 - o 1^{er} cas : Un cas de **convulsion** sans perte de connaissance [REDACTED] après la D1 SHINGRIX®, [REDACTED].

- o 2^{ème} cas : Un cas de **crise convulsive** [REDACTED] d'une dose SHINGRIX® (rang de dose non précisé) [REDACTED]

- o 3^{ème} cas : [REDACTED] a présenté, à J [REDACTED] de la D1 SHINGRIX®, deux **crises d'épilepsie** consécutives. [REDACTED]

- **Quatorze cas de perte de la conscience : syncope (n=4 ; dont 2 vasovagales) / perte de connaissance (n=6) / évanouissement (n=3) / blackout (n=1).**

- o Un cas de rechallenge positif chez une patiente qui a présenté perte d'appétit, nausée, fatigue et **syncope vasovagale** à J [REDACTED] de la D1 SHINGRIX®. Réapparition des symptômes, moins intenses, après la D2.
- o Un patient ayant reçu la D2 SHINGRIX® a présenté dans la soirée de la fièvre et des tremblements. A J [REDACTED] il a présenté un malaise avec chute, une douleur, un inconfort et une **syncope vasovagale** [REDACTED] **perte de mémoire** [REDACTED].
- o Survenue d'une **syncope** non réactive [REDACTED], h après la D1 SHINGRIX®.
- o Un cas de **syncope** motivant une hospitalisation de [REDACTED] jours après une vaccination SHINGRIX® (rang de vaccination et délais inconnus).
- o A J [REDACTED] de la D2 SHINGRIX®, survenue d'asthénie importante avec **perte de connaissance** [REDACTED]
- o A J [REDACTED] de la D1 SHINGRIX®, apparition d'un syndrome grippal, puis à J [REDACTED] d'un malaise avec **perte de connaissance** et récurrence quelques jours plus tard.
- o Apparition d'une asthénie, de nausées, de malaise avec **perte de connaissance**, de vomissements et de diarrhée le jour de la D2 SHINGRIX®.
- o Le jour de la D1 SHINGRIX®, apparition de malaise, sueurs froides, nausées et **perte de connaissance**.
- o Une patiente ayant reçu une D1 SHINGRIX® [REDACTED] a présenté [REDACTED] des nausées et de fortes contractions cervicales. [REDACTED] l'impression d'avoir **perdu connaissance** [REDACTED] Elle rapporte des **tremblements** des bras [REDACTED]
- o Survenue d'**évanouissements** avec spasmes (patient non diagnostiquée épileptique), [REDACTED]
- o Un cas d'**évanouissement** associé à une neutropénie et décrit dans la partie Affections hématologiques et du système lymphatique.
- o Un cas d'**évanouissement** à [REDACTED] la D2 SHINGRIX® avec **chute**.
- o Un cas de **blackout** avec malaise et trouble de la vision [REDACTED] D2 SHINGRIX®. Ce patient avait reçu la D1 un mois auparavant (considéré comme une erreur médicamenteuse).

A noter un cas d'intérêt dont la perte de connaissance n'a pas été codée, mais qui a été identifiée dans le narratif. Il s'agit d'un patient [REDACTED]. Dans l'après-midi qui suit la D2 SHINGRIX®, il présente des **douleurs au site d'injection** et des **nausées**. Dans la soirée, il fait un **malaise** avec perte de connaissance entraînant une chute. [REDACTED] il fait un arrêt cardiaque récupéré.

- e. Présentation qualitative des cas notifiés des cas Affections du système immunitaire - hors hypersensibilité immédiate intégrée dans le SOC affections cutanées

Cas d'intérêt en faveur d'une réaction immune cutanée :

- **Quatre cas : Deux cas de pemphigoïde bulleuse, un cas de poussée de pemphigoïde bulleuse, un cas d'éruption bulleuse :**

- o **Un cas de pemphigoïde bulleuse** confirmé par la biopsie, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- o **Un cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse** ou pré-bulleuse non confirmée par la biopsie, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- o **Un cas de poussée de pemphigoïde bulleuse**, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

o Un cas d'éruption bulleuse, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- Un cas d'éruption lichénoïde faisant suspecter un lupus, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- Un cas de vitiligo non confirmé par la biopsie, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- Un cas de poussée de psoriasis, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- Un cas de dermatose neutrophilique confirmé par la biopsie, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- Deux cas de purpura vasculaire issus du SOC Affections dermatologiques :

- Un cas grave de vascularite associée aux ANCA [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Le tableau clinique et biologique est fortement évocateur d'une vascularite à ANCA avec **atteinte neurologique périphérique**. [REDACTED]
[REDACTED]

- Deux cas de purpura thrombopénique
 - Un cas de purpura thrombopénique immunologique
 - Un cas de rechute de purpura thrombopénique idiopathique

[REDACTED]

- Un cas d'anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chauds [REDACTED]
[REDACTED]

- Quatre cas graves de pseudopolyarthrite rhizomélisque :
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]

- 2 cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde et 1 cas de novo suspecté :

0 1^{er} cas (cas marquant) :

0 2^{ième} cas :

0 3^{ième} cas :

Enfin, un cas grave de **polyarthrite inflammatoire**

- Un cas d'aggravation de rectocolite hémorragique

f. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (n=336)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	131	205
• D1	77 (58,8%)	121 (59%)
• D2	32 (24,4%)	31 (15%)
• D1 et D2 (R+)	3 (2,3%)	0 (0%)
• Non précisé	19 (14,5%)	53 (26%)

Gravité		
• Grave	20 (15,3%)	22 (10,7%)
- Décès	0	1
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation/hospi	7	2
- Médicalement significatif	12	19
- Séquelles	2	4
- Grave sans précision	0	1
• Non grave	111 (84,7%)	183 (89,3%)
Délai de survenue	n= 119 (90,8%)	n= 97 (47%)
• Délai médian en jours (écart type)	1 (3,8)	2 (12)

* Plusieurs critères de gravité par cas sont possibles

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif représentent 15,8 % du total des cas d'effets indésirables.

Il s'agissait d'extrémités douloureuses dans 120 cas (35,7%), de myalgies (B4) dans 109 cas (32,4%), d'arthralgies (B4) dans 95 cas (28,3%), d'une diminution de la mobilité (n=31 ;9,2%), capsulite (n=3), bursite (n=2). Ces effets pouvaient être associés. Dans certains cas, ces effets pouvaient être invalidants et persistants. A noter 3 cas de rechallenge positif de myalgies/arthralgies.

Cas d'intérêt :

- **Deux cas de suspicion de myosite ou de poussée de myosite :**

- o 1^{er} cas : Cas d'asthénie, douleurs musculaires généralisées, faiblesse des membres inférieurs, [REDACTED]

- o 2^{ème} cas : Cas d'asthénie et de myalgie, déclaré par un médecin. [REDACTED]

- **Deux cas de capsulites :**

- o 1^{er} cas : [REDACTED] Capsulite de l'épaule droite à J [REDACTED] de la D2 SHINGRIX®

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

- o 2^{ème} cas : [REDACTED] Capsulite de l'épaule gauche à J [REDACTED] d'une D2 SHINGRIX® dans l'épaule gauche, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

A ces cas, s'ajoute un cas grave [REDACTED] de **tendinite calcifiante de l'épaule** chez un patient [REDACTED] à J [REDACTED] d'une D1 de SHINGRIX®, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

- **Huit cas d'affections rhumatologiques immunologiques ou possiblement immunologiques** (cf. paragraphe sur les affections du système immunitaire)
 - o Quatre cas de pseudopolyarthrite rhizomélisque,
 - o Deux cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde et un cas de novo suspecté,
 - o Un cas de polyarthrite inflammatoire

g. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections gastro-intestinales (n=189)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	103	86
• D1	60 (58,2%)	37 (43%)
• D2	24 (23,3%)	14 (16,3%)
• D1 et D2 (R+)	5 (4,9%)	0 (0%)
• D3 (erreur médicamenteuse)	0	1 (1,2%)
• Non précisé	14 (13,6%)	34 (39,5%)
Gravité		
• Grave	15 (14,5%)	9 (10,5%)
- Décès	0	0
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation/hospi	6	2
- Médicalement significatif	8	8
- Séquelles	1	0
- Grave sans précision	0	1
• Non grave	88 (85,4%)	77 (89,5%)
Délai de survenue	n= 99	n= 50
• Délai médian en jours (écart type)	1 (3,68)	3 (9,4)

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections gastro-intestinales représentent 8,9% du total des cas d'effets indésirables. Il s'agissait dans 38,6% (n= 73) de nausées, dans 21,7% (n=41) de vomissements et dans 20% (n=38) de diarrhées, qui sont des effets indésirables décrits dans le RCP SHINGRIX®. Ces effets pouvaient être associés. Quatre cas de rechallenge positif ont été rapportés (diarrhées, vomissements, nausées).

- **Trois cas d'inflammation du tube digestif, sans contexte de maladie auto-immune associée suspectée :**

- **Un cas avec une maladie auto-immune suspectée :** Il s'agit d'un cas d'aggravation de rectocolite hémorragique (cf. paragraphe sur les affections du système immunitaire).

- 0 1^{er} cas avec rechallenge positif [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] A J [REDACTED] de la D1 SHINGRIX®, la patiente est hospitalisée pour une pancréatite aiguë non compliquée. Puis à J [REDACTED] de la D2 SHINGRIX®, elle rapporte l'apparition de douleurs épigastriques [REDACTED]

- o 2^{ème} cas d [REDACTED]
 Découverte d'une pancréatite [REDACTED] au cours d'un traitement pris depuis 3 ans [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED]) et 1 mois après la D2 de SHINGRIX®.
 [REDACTED]

A noter, un cas d'hématémèse avec éruption cutanée déclaré par la patiente. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

h. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections vasculaires (n=42)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	22	20
• D1	12 (54,5%)	13 (1,7%)
• D2	6 (27,3%)	2 (1,1%)
• D1 et D2 (R+)	0	0 (0%)
• Non précisé	4 (18,2%)	5 (0,4%)
Gravité		
• Grave	3 (13,6%)	4 (20%)
- Décès	0	0
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation/hospi	1	0
- Médicalement significatif	2	3
- Séquelles	0	0
- Grave sans précision	0	1
• Non grave	19 (86,4%)	16 (80%)
Délai de survenue	n= 22 (100%)	n= 12 (60%)
• Délai médian en jours (écart type)	1 (0.69)	1 (8,4)

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections vasculaires représentent 2,0% du total des cas d'effets indésirables.

Cas d'intérêt :

- **Un cas de dissection de l'artère carotide,** [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]. Le jour de la D2 SHINGRIX®, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **Un cas de « phlébite » et un cas de thrombose de la veine jugulaire** qui sont décrits dans la partie relative aux événements thrombo-emboliques (cf. page 49).
- **Onze cas d'hypertension artérielle possiblement en lien avec des effets de réactogénicité :**
A ces cas s'ajoutent 6 cas codés « **pression artérielle augmentée** » issus du SOC « Investigations ». A noter parmi ces cas, deux cas graves d'hypertension artérielle, il s'agit :
 - un cas d'HTA associée une névrite vestibulaire qui est décrit dans le SOC ORL (page 51)
 - un cas de poussée d'HTA associée à des céphalées à J1 d'une vaccination SHINGRIX® (dose inconnue), chez un patient de 75 ans malgré un traitement habituel par COVERAM® et nécessitant l'ajout d'un autre antihypertenseur
- **Cinq cas d'hypotension artérielle possiblement en lien avec des effets de réactogénicité**

Les autres cas concernent : hématome (n=8 ; dont un cas avec une co-vaccination PREVENAR20®), rougeur de la peau (n=7), bouffée de chaleur (n=5), bouffées vasomotrices au visage (n=1), hémorragie et ecchymose au site d'injection (n=1, localisation non précisée chez un patient sous anticoagulant), froideur des membres (n=1), plaque d'athérosclérose (n=1, probablement une erreur de codage, le vaccin ne pouvant entraîner une plaque d'athérome dans un délai de moins de 24h !).

i. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections oculaires (n=32)

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections oculaires représentent 1,5% du total des cas d'effets indésirables.

Les affections oculaires en lien avec un zona ophtalmique issues de la BNPV ont fait l'objet d'un rapport intermédiaire (cf. Annexe 6).

Une extraction des données issues de ce rapport intermédiaire est présentée ci-après :

**Description des cas de zonas ophtalmiques issus de la BNPV sur la période du rapport intermédiaire
02/10/2023 – 21/11/2025 (n=8)**

Sexe / Age (ans)	Immuno déprimé	ATCD Zona	Dose Shingrix®	Délai entre dernière dose et début symptôme (en jour)	Délai entre dernière dose et diagnostic (en jour)	Evolution	Prise en charge	Commentaire
■	NP		D1	■■■■■		Non rétabli/Non résolu		
■	O	Oui, ■■■■	D1			Non rétabli/Non résolu	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■®	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■
■	N	NP	D2			En cours de rétablissement/ résolution	■■■■■	
■	N	oui	D1			Non rétabli/Non résolu	■■■■■ ■■■■■	
■	NP	NP	D2			Rétabli/Résolu	NP	
■	O	Varicelle dans l'enfance	D1			En cours de rétablissement/ résolution	■■■■■ ■■■■■	
■	N	Non	NP			Non rétabli/Non résolu	■■■■■	
■	O	oui de même localisation	D1			En cours de rétablissement/ résolution	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■

Parmi ces 8 cas, 3 patients sont immunodéprimés, 3 patients sont immunocompétents et l'information est inconnue pour 2 patients. Deux patients ont des antécédents de zona ophtalmique, ■■■■■. Chez ces patients, le zona ophtalmique est apparu principalement après la D1 (62,5%). ■■■■■. Dans tous les cas où l'information était connue, un traitement antiviral a été mis en place. Dans 50% des cas, les

patients n'étaient pas rétablis au moment du signalement, avec notamment dans un cas une baisse de l'acuité visuelle, et dans 50% ils étaient rétablis ou en cours de rétablissement.

j. Présentation qualitative des événements thrombo-emboliques avérés ou suspectés (n=6)

- **Un cas d'infarctus du myocarde aigu à surélévation du segment ST associé à un syndrome grippal (cas marquant).**

[REDACTED]

- **Quatre cas d'embolie pulmonaire ont été identifiés :**

- Un cas d'embolie pulmonaire compliquée d'une décompensation cardiaque déclaré par un médecin a été rapporté sur la période.

[REDACTED]

- Un cas

[REDACTED]

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	20	8
• D1	14 (70%)	4 (50%)
• D2	4 (20%)	3 (37,5%)
• D1 et D2 (R+)	1 (5%)	0 (0%)
• Non précisé	1 (5%)	1 (12,5%)
Gravité		
• Grave	4 (20%)	1 (12,5%)
- Décès	0	0
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation/hospi	2	0
- Médicalement significatif	1	1
- Séquelles	1	0
- Grave sans précision	0	0
• Non grave	16 (80%)	7 (87,5%)
Délai de survenue	n= 20 (100%)	n= 4 (50%)
• Délai médian en jours (écart type)	1 (2,3)	2,5 (3,3)

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections de l'oreille et du labyrinthe représentent 1,3% du total des cas d'effets indésirables. En dehors des cas d'intérêt décrits ci-après, trois cas d'otalgie (n=3), un cas de bourdonnements d'oreilles (n=1) ont été rapportés.

Cas d'intérêt :

- **Vertiges : vingt-et-un (75%) cas de vertiges ont été identifiés.** A ces cas s'ajoutent, 6 cas de sensations vertigineuses et 16 cas d'étourdissements (issus du SOC nerveux), soit un total de 43 cas.

Lorsque l'information était connue (n=34), le délai de survenue était généralement dans les 24h après la vaccination (n=24, 68,6% ; [min 10 mn – max J11]) et après la D1 (n=28, 80%).

Dans onze cas (25,6%), un contexte fébrile est associé. Un cas s'inscrit dans un contexte de névrite vestibulaire. Dans vingt-cinq cas (58%), l'évolution était favorable et lorsque l'information était connue (n=15), les vertiges régressaient principalement dans les 48h (n=9, 20,9% ; min 1h30 – max 1,5 mois).

Parmi ces cas, un cas de rechallenge positif et un cas avec chute (cas grave) ont été rapportés :

- 1^{er} cas : [REDACTED]
- 2^{ième} cas : [REDACTED] sans ATCD précisés [REDACTED]

[REDACTED]

- **Trois cas de troubles de l'audition dont deux surdités :**

- o 1^{er} cas : (cas marquant). [REDACTED] **surdité unilatérale** brusque [REDACTED] après une D1 de SHINGRIX®, persistante [REDACTED]

[REDACTED]

- o 2^{ème} cas : Un cas grave de **perte auditive** (anacousie droite), [REDACTED]

[REDACTED]

- o 3^{ème} cas : [REDACTED] présentant à J [REDACTED] de la D1 SHINGRIX® des « **troubles auditifs** » et visuels, tremblement de la main gauche, vertiges positionnels, et asthénie. [REDACTED]

[REDACTED]

Trois cas de névrites vestibulaires décrits ci-dessous (issus du SOC Infections) sont à prendre en compte avec les 28 cas d'atteintes ORL.

- **3 cas de névrite vestibulaire :**

- o 1^{er} cas : [REDACTED]

[REDACTED]

- o 2^{ème} cas (BNPV) : [REDACTED]

[REDACTED]

- o 3^{ème} cas (cas laboratoire possible doublon du 2^{ème} cas, mais dates de vaccination différentes) : [REDACTED]

[REDACTED]

m. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections cardiaques (n=30)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	19	11
• D1	10 (53%)	8 (72,7%)
• D2	4 (21%)	1 (9,1%)
• D1 et D2 (R+)	0	0 (0%)
• Non précisé	5 (26%)	2 (18,2%)
Gravité		
• Grave	10 (52,6%)*	5 (45,5%)
- Décès	0	0
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation/hospi	7	0
- Médicalement significatif	4	5
- Séquelles	0	0
- Grave sans précision	0	0
• Non grave	9 (47,4%)	6 (54,5%)
Délai de survenue	n= 19	n= 5 (45,5%)
• Délai médian en jours (écart type)	(100%) 1 (5,4)	1 (1,69)

* Plusieurs critères de gravité par cas sont possibles

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections cardiaques représentent 1,4 % du total des cas d'effets indésirables.

Un total de **17 cas de palpitations / tachycardie** possiblement en lien avec les effets de réactogénicité ont été rapportés. A noter un cas supplémentaire de « fréquence cardiaque augmentée » identifié dans le SOC Investigations. Le délai de survenue était majoritairement de 24 à 48h après la vaccination. Un cas **d'angine de poitrine** (peu d'information disponible sur cet effet) a également été identifié.

Cas d'intérêt :

- **Troubles du rythme : 2 cas d'arythmie / 1 cas d'ACFA/ 1 cas tachysystolie**

- **Trois cas de péricardite**

o 1^{er} cas :

[REDACTED]

o 2^{ième} cas (cas marquant) :

[REDACTED]

o 3^{ième} cas (cas marquant) :

[REDACTED]

- **Un cas d'embolie pulmonaire compliquée d'une décompensation cardiaque et un cas d'infarctus du myocarde aigu à surélévation du segment ST associé à un syndrome grippal** sont présentés dans la partie relative aux événements thromboemboliques.

A noter, un cas identifié dans le SOC Investigations qui rapporte la survenue d'une **accélération du rythme cardiaque** [REDACTED] **une sensation d'oppression** thoracique, une **diminution de la saturation en oxygène** oscillant entre [REDACTED] et [REDACTED] % et une **sensation de malaise**, [REDACTED] a suivi la D2 SHINGRIX®.

n. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections psychiatriques (n=26)

Au total, vingt-six cas d'Affection psychiatriques ont été rapportés sur la période. Il s'agissait principalement de **troubles du sommeil** (n=13 ; 50%). Pour plus d'informations sur ces affections psychiatriques rapportées, se référer aux annexes. En dehors de troubles du sommeil (n=13), aucun cas d'intérêt concernant les affections psychiatriques et issus des cas BNPV/laboratoire n'est à mettre en exergue.

o. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections hématologiques et du système lymphatique (n=21)

	Cas BNPV n= 924	Cas Labo n=1204
Nombre de cas	12	9
• D1	7 (58%)	4
• D2	3 (25 %)	3
• D1 et D2 (R+)	0	0
• Non précisé	2 (17%)	2
Gravité		
• Grave	5 (41,7%)	1 (11,1%)
- Décès	0	0
- Mise en jeu du pronostic	0	0
- Hospi/Prolongation/hospi	3	0
- Médicalement significatif	2	1
- Séquelles	0	0
- Grave sans précision	0	0
• Non grave	7 (58,3%)	8 (88,9%)
Délai de survenue	11 (91,6%)	4 (44,4%)
Délai médian en jours (écart type)	3 (9,7)	2,5 (1,7)

Les cas mentionnant un effet indésirable du SOC Affections hématologiques et du système lymphatique représentent 1% du total des cas d'effets indésirables.

Dans la majorité des cas, il s'agissait de lymphadénopathie (n=15 ; 71,4%), un effet indésirable mentionné dans le RCP de ce vaccin (B4).

Cas d'intérêt :

Un cas de purpura thrombopénique immunologique, un cas de purpura thrombopénique idiopathique et un cas d'anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chauds sont détaillés dans les affections auto-immunes.

- **Deux cas de thrombopénie sans mention d'auto-immunité :**

o 1^{er} cas : Cas de thrombocytopénie aggravée [REDACTED]

o 2^{ème} cas : Cas d'exanthème avec lésions purpuriques dans un contexte de thrombopénie, [REDACTED]

- Un cas grave de neutropénie [REDACTED]

Enfin, des cas relatifs aux SOC « Problème de produit » et « Lésions, intoxications et complications d'interventions » sont présentés ci-dessous.

p. Présentation qualitative des cas notifiés Problème de produit (n=357)

Les cas mentionnant un effet du SOC Problème de produit représentent 12% du total des cas (avec et sans effet indésirable).

Un seul cas de **problème de qualité du produit suspecté** a été identifié dans la BNPV sur la période. Il s'agissait d'une quantité de liquide de 1 mL au lieu de 0.5 mL après reconstitution.

Dans la majorité des cas issus du laboratoire, il s'agissait d'une **réclamation concernant un produit pharmaceutique** (n=348 ; 97,5%), **fuite de produit** (n=96 ; 26,9%), **problème de fermeture du produit** (n=54 ; 15,1%), **endommagement du bouchon du flacon** (n=44 ; 12,3%), **problème d'aiguille** (n=21 ; 5,9%), **fuite au niveau du bouchon du produit** (n=15 ; 4,2%) et **fuite de seringue** (n=5 ; 1,4%).

q. Présentation qualitative des cas notifiés Lésions, intoxications et complications d'interventions (n=968)

Les cas mentionnant un effet du SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions représentent 32,6% du total des cas (avec et sans effet indésirable).

La plupart des cas identifiés dans ce SOC sont issus du laboratoire (n=918 ; 94,8%). Il s'agit principalement d'**exposition par voie cutanée** (n=197 ; 20,4%), d'**exposition par inadvertance au vaccin** (n=195 ; 20,1%), de **schéma de vaccination incomplet** (n=175 ; 18,1%), d'**erreur de prescription** (n=69 ; 7,1%), de **médicament prescrit/utilisé pour une indication non approuvée** (n=55 ; 5,7%), d'**overdose** (n=38 ; 3,9%), d'un **intervalle de temps trop court** (n=38 ; 3,9%) ou **trop long** (n=23 ; 2,4%) entre les deux doses, d'**erreur interceptée** (n=56 ; 5,8%). Plusieurs effets pouvaient être associés.

A noter que dans 40 cas (4,1%), une **erreur de préparation** a conduit à administrer seulement l'adjuvant, et non la solution reconstituée.

Concernant les cas issus de la BNPV, il s'agissait principalement d'événements de réactogénicité (n=34, 68%).

r. Analyse détaillée des cas de décès et des cas d'intérêt/cas marquants rapportés

a) **Cas de décès**

Un cas BNPV de mort subite [REDACTED] (cas marquant) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Un cas de décès. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Le traitement par ELIQUIS® pris depuis [REDACTED] ans est co-suspect.

Un cas de décès [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Les cliniciens évoquent une possible **encéphalite auto-immune** devant le tableau clinique et le bilan étiologique totalement négatif.

[REDACTED] : **poussée généralisée de psoriasis** survenue moins d'une semaine après une D1 SHINGRIX®, [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] . A J [REDACTED] de la D2 SHINGRIX®, apparition d'hématomes majeurs des bras puis des jambes, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Le bilan biologique met en évidence une anémie aiguë sévère [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], compatible avec une **hémophilie acquise**. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] : Un cas grave d'**insuffisance rénale aiguë, hématurie macroscopique et néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA**, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] A J [REDACTED] d'une D2 de SHINGRIX®, apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec hématurie macroscopique confirmée par l'ECBU, spontanément résolutive. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

e- Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement

Les situations particulières sont principalement les cas décrits dans les parties relatives aux « Problème de produit » et « Lésions, intoxications et complications d'interventions ».

- Mésusages

Aucun cas de mésusage n'a été rapporté dans la BNPV. Concernant les cas issus du laboratoire, 18 cas de mésusage ont été codés comme tel. La majorité de ces cas (n=13 ; 72,2%) sont relatifs à une indication non approuvée : zona en cours (n=7), épisode de zona < 1 an (n=5) et aucun ne rapporte la survenue d'un effet indésirable.

- Erreurs médicamenteuses

Un total de 747 cas d'erreurs médicamenteuses a été codé comme tel (2 cas BNPV et 745 cas laboratoire). Il s'agit majoritairement d'erreurs médicamenteuses sans effet indésirable (n=697 ; 93,3%). Parmi ces cas, 50 (6,7%) sont associés à un effet indésirable dont 9 sont codés comme graves.

Les cas graves d'intérêts sont :

- un cas d'angine d'une patiente vaccinée à [REDACTED] (erreur médicamenteuse en lien avec un âge inapproprié), décrit dans la partie Infection (page 32),
- un cas de blackout chez un patient qui a reçu deux doses à un mois d'intervalle. Ce cas a été considéré comme une erreur de schéma de vaccination, or d'après le RCP en cas de schéma vaccinal raccourci, la deuxième dose peut être administrée 1 à 2 mois après la dose initiale. Cas décrit dans la partie sur les pertes de la conscience (page 37),
- un cas de patient qui a reçu une D2, 2 jours après la D1. Environ [REDACTED] mois plus tard, la patiente reçoit une nouvelle dose du vaccin et [REDACTED]
- un cas de perte de conscience et convulsions chez une patiente [REDACTED], décrit dans le SOC du système nerveux, (page 36),
- un cas de pseudopolyarthrite rhizomélique chez un patient ayant reçu la D2 un mois après la D1, cas décrit dans la partie SOC musculosquelettique (page 41).

Deux cas d'erreurs médicamenteuses concernant des enfants [REDACTED] sans effet indésirable associé ont été rapportés par le laboratoire. Ces cas ne mentionnent pas la raison de la vaccination à ces âges.

A noter, certaines de ces erreurs médicamenteuses sont possiblement des cas mésusages mais il n'a pas été possible de le déterminer.

- Surdosages

Trente-trois cas de « surdosage » ont été rapportés au laboratoire. La majorité de ces cas sans effet indésirable (n=26 ; 78,8%) soulèvent la problématique d'un volume injecté >0,5mL. D'après le RCP, après reconstitution de la dose de SHINGRIX® il est mentionné de « Prélever à l'aide d'une seringue la totalité du flacon contenant le vaccin reconstitué », qui devrait correspondre à un total de 0,5mL. Cependant, d'après les narratifs de cas laboratoire rapportés, plusieurs professionnels de santé ont

signalé un volume de reconstitution >0,5mL (0,6-07 mL). Aussi, la question posée était de savoir s'ils devaient prélever seulement 0,5mL ou la totalité de la solution reconstituée. Depuis, le laboratoire a développé une formulation en suspension injectable, présentée dans une seringue préremplie, qui a obtenu une AMM (cf annexe 2).

Parmi les cas de « surdosage », sept (21,2%) sont associés à un effet indésirable :

- Quatre patients ont reçu 2 doses de SHINGRIX® le même jour et ont présenté : fièvre (n=2), fatigue (n=1) et vomissements (n=1).
- Trois patients ont reçu un volume injecté >0,5mL et ont présenté : douleurs de la fesse et gonflement 1 mois après chez un adulte vacciné dans le deltoïde (n=1), fièvre et fatigue (n=1), fièvre, douleurs, céphalées et douleurs des extrémités (n=1).

- Utilisations dans une population particulière

Dans les cas BNPV, les patients immunodéprimés représentaient 31,2% (n=289). Le profil de tolérance ne semble pas être différent en fonction du profil immunitaire. Le CRPV rapporteur propose de réaliser une analyse ciblée sur le profil immunitaire pour le prochain rapport.

- Expositions durant la grossesse/allaitement

Un cas d'exposition durant la grossesse a été rapporté. Il s'agit d'un cas laboratoire succinct sans information complémentaire.

A noter, deux cas d'exposition professionnelle avec effet indésirable :

- lors de la reconstitution du vaccin SHINGRIX®, le contenu a coulé de l'aiguille sur les mains de la personne en train de le reconstituer. La personne s'est lavée les mains immédiatement, puis une dizaine de minutes après, elle a ressenti des brûlures et surtout des démangeaisons au niveau des mains tout l'après-midi. L'évolution a été favorable.
- lors de la purge du solvant pour obtenir 0,5 ml, une goutte est tombée sur la joue du professionnel de santé et a éclaboussé son œil droit. Elle a ressenti une légère sensation de picotement dans l'œil, et s'est rincé l'œil au sérum physiologique. Evolution favorable.

f- Analyse de la Détection Automatisée du Signal

L'analyse de la DAS pour les cas d'intérêt est présentée ci-dessous. Pour la totalité de l'analyse de la DAS, se référer à l'annexe 3.

IDX	PT_NAME	SOC_NAME	COUNT	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
1210	Zona	Infections et infestations	103	Non listé	Signal potentiel en "close monitoring »	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)

6600	Syndrome de Guillain-Barré	Affections du système nerveux	18	Listé en 4.8	Signal confirmé	
7562	Rash vésiculeux	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	18	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
10758	Réactivation de zona	Infections et infestations	7	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
11967	Syndrome grippal	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	54	Non listé en tant que tel mais symptômes listés		Les symptômes du syndrome grippal étant listés, le rapporteur est d'accord pour ne pas le mettre en signal potentiel
17868	Herpès buccal	Infections et infestations	8	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
18041	Zona ophtalmique	Infections et infestations	7	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
19413	Névrалgie postherpétique	Affections du système nerveux	4	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
27489	Névrалgie	Affections du système nerveux	7	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
33107	Sensation de brûlure	Affections du système nerveux	8	Non listé		Effet indésirable à surveiller demandé par le CRPV rapporteur
34645	Paralysie faciale	Affections du système nerveux	7	Non listé		Signal potentiel pour le CRPV rapporteur
41099	Zona cutané disséminé	Infections et infestations	2	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
60418	Hyperesthésie	Affections du système nerveux	3	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
67420	Herpès génital	Infections et infestations	2	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
71319	Polyneuropathie	Affections du système nerveux	3	Non listé		EI à rapprocher du SGB
77326	Polyneuropathie aiguë	Affections du système nerveux	2	Non listé		EI à rapprocher du SGB
86855	Dysesthésie	Affections du système nerveux	3	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
95401	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Affections musculosquelettiques et	2	Non listé	Signal potentiel clos	EI à surveiller pour le CRPV rapporteur

		du tissu conjonctif				
95639	Encéphalite	Infections et infestations	2	Non listé		El à surveiller pour le CRPV rapporteur
100628	Radiculopathie herpétique	Infections et infestations	1	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)

Concernant les névralgies post herpétiques, les névralgies (sans précision), le rash vésiculeux, qui ne sont pas des effets indésirables qui ressortent en tant que tels dans l'analyse des données de pharmacovigilance de ce rapport, le CRPV rapporteur propose de les intégrer comme symptômes possibles d'un zona et réactivation VZV (cf. Rapport intermédiaire). De même, les polyneuropathies, polyneuropathie aigue peuvent s'intégrer comme manifestations possibles d'un syndrome de Guillain-Barré.

B- DONNEES INTERNATIONALES

a- Données générales de Vigibase®

Une extraction des indices de disproportionnalité ($IC_{0,25}$) les plus élevés par SOC a été réalisée, en regard du nombre de cas rapporté et des effets indésirables d'intérêt. Les résultats sont présentés ci-dessous :

SOC et PT	Nombre de cas	Indice de disproportionnalité
Infections et infestations		
- Varicelle post vaccinale	1912	7.2
- Varicelle	5351	6.6
- Zona ophtalmique	1206	5.2
- Zona	26441	5
- Zona otitique	253	4.7
- Zona cutané disséminé	77	4.5
- Réactivation de zona	120	4.2
- Cellulite au point d'injection	961	4.1
- Zona disséminé	77	4.1
- Pneumonie varicelle Zona	31	4
- Infection par le virus varicelle Zona	188	3.8
- Méningite zostérienne	43	3.6
- Encéphalite	318	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
- Rash vésiculeux	8983	6
- Dermatite bulleuse	4976	4.6
- Rash morbiliforme	1325	3.9
- Bulle	6734	3.7
- Rash maculovésiculeux	17	3
Affections du système nerveux		
- Névralgie post-herpétique	1420	6

- Convulsion fébrile	1621	3.6
- Ataxie cérébelleuse	105	3.5
- Syndrome de Guillain Barré	911	2.8
- Névralgie	1755	2.6
- Paralysie faciale	924	2
- Syncope	2413	0.7
- Vertiges	783	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
- Irritabilité post-vaccinale	1047	4.6
- Vésicules au site d'injection	1437	4.4
- Induration	1528	4
- Erythème au point d'injection	4908	3.5
- Syndrome grippal	5520	1.8
Affections oculaires		
- Rétinite nécrosante	31	3.1
- Paralysie du regard	289	2.8
- Rash de la paupière	71	2.5
Affections du système immunitaire		
- Allergie au vaccin	149	2.8
- Réponse immunitaire diminuée	493	2.6
Affections psychiatriques		
- Fixité du regard	231	2.8
- Troubles du spectre autistique	306	2.3
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
- Surdité neurosensorielle	118	2.8
- Surdité unilatérale	218	2
Affections vasculaires		
- Maladie de Kawasaki	89	2.7
- Artérite à cellules géantes	48	1.2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
- Douleur laryngée	211	2.1
- Erythème oropharyngé	92	1.5
Affections gastro-intestinales		
- Augmentation de volume de la parotide	84	2.3
- Bulle labiale	130	2.2
- Bulle buccale	194	1.5
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
- Pseudopolyarthrite rhizomélique	248	2.2
- Diminution de la mobilité	2133	2
Affections hématologiques et du système lymphatique		
- Thrombopénie immunitaire	265	1.6
- Purpura thrombocytopénie	140	1.6
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		

- Trouble fœtal	65	3
- Travail anormal	11	1.8
- Avortement	130	1.1
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
- Problème de préparation du produit	854	3.2
- Erreur de voie d'administration	1630	2.1

Une extraction a été réalisée plus spécifiquement pour les maladies auto-immunes :

Indice de disproportionnalité pour les maladies auto-immunes

Reaction (PT) ⚙	N _{observed} ⚙	N _{expected} ⚙	N _{drug} ⚙	N _{reaction} ⚙	IC ₀₂₅ ▼	IC ⚙	PRR ₀₂₅ ⚙	PRR ⚙	ROR ₀₂₅ ⚙	ROR ⚙
Dermite bulleuse	4 976	192	249 584	33 738	4.6	4.7	29.3	30.2	29.8	30.7
Syndrome de Guillain-Barré	911	126	249 584	22 147	2.8	2.8	7.0	7.5	7.0	7.5
Maladie de Kawasaki	89	10	249 584	1 818	2.7	3.0	7.3	9.0	7.3	9.0
Encéphalite	318	55	249 584	9 717	2.3	2.5	5.3	5.9	5.3	5.9
Pseudopolyarthrite rhizomélique	248	46	249 584	8 066	2.2	2.4	4.9	5.5	4.9	5.5
Réaction à immuns complexes de type III	54	9	249 584	1 658	2.0	2.5	4.5	5.9	4.5	5.9
Paralysie faciale	924	213	249 584	37 267	2.0	2.1	4.2	4.4	4.2	4.4
Paralysie du nerf abducens (VIème)	47	8	249 584	1 442	2.0	2.4	4.4	5.9	4.4	5.9
Myélite transverse	104	22	249 584	3 819	1.9	2.2	4.0	4.9	4.0	4.9
Maladie de Bell	313	88	249 584	15 361	1.7	1.8	3.2	3.6	3.2	3.6
Thrombopénie immunitaire	265	75	249 584	13 221	1.6	1.8	3.2	3.6	3.2	3.6
Purpura thrombocytopénique	140	38	249 584	6 664	1.6	1.9	3.2	3.7	3.2	3.7
Amyotrophie névralgique	54	14	249 584	2 410	1.5	1.9	3.1	4.0	3.1	4.0
Encéphalite postvaccinale	9	1	249 584	186	1.5	2.6	4.5	8.9	4.5	8.9
Polyneuropathie démyélinisante	32	8	249 584	1 415	1.4	1.9	2.8	4.0	2.8	4.0
Polyradiculoneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante	37	11	249 584	1 900	1.2	1.7	2.5	3.5	2.5	3.5
Artérite à cellules géantes	48	16	249 584	2 825	1.1	1.5	2.3	3.0	2.3	3.0

b- Données issues du PBRER - essais cliniques

b -1 : Données issues du PBRER (hors essais clinique)

Les données mondiales ci-après sont issues du PBRER, couvrant la période du 13/10/2024 au 12/10/2025 et transmis par le laboratoire.

L'exposition cumulative post AMM (hors essais cliniques) au vaccin SHINGRIX®, est estimée entre [redacted] patients (selon que l'on considère un schéma à 1 dose ou à 2 doses). En supposant que la répartition des ventes chez les personnes immunodéprimées soit proportionnelle au

nombre de notification de pharmacovigilance (4,9 %), on estime que l'exposition cumulative chez les personnes immunodéprimées se situe entre [REDACTED] patients.

En post AMM, et jusqu'à la fin de la période couverte par le PBRER (12 octobre 2025), un total 270 710 effets indésirables a été rapporté par la notification spontanée dont 31 833 (12%) sont graves.

Au cours de la période couverte par ce PBRER, deux signaux issus du précédent PBRER (du 13 octobre 2023 au 12 octobre 2024) ont été clos : le syndrome de Guillain-Barré et la réactivation de l'herpès zona.

- Le signal de « syndrome de Guillain-Barré » a été ajouté en 4.8 avec une fréquence estimée comme « très rare »,
- Le signal de la « réactivation de l'herpès zona » est non validé à ce stade. En effet, au cours de la période couverte par ce PBRER, et suite aux résultats de l'étude PASS ZOSTER-062, la suppression du risque potentiel important « réactivation du virus chez les personnes ayant des antécédents d'herpès zona » a été approuvée par l'EMA (EMA/VR/0000235389). Pour rappel, l'étude PASS ZOSTER-062 est une étude de phase 3, randomisée, multicentrique, en double aveugle (SHINGRIX® versus placebo). Elle vise à évaluer la récurrence de zona, la réactogénicité, la tolérance et immunogénicité du vaccin SHINGRIX® chez les adultes âgés de plus de 50 ans ayant présenté un épisode antérieur de zona (herpès zona). Les résultats de cette étude ont été inclus dans le précédent PBRER qui couvrait la période de 13 octobre 2023 à 12 octobre 2024. A noter que l'incidence de la récurrence du zona (SHINGRIX® vs. Placebo) a été évaluée en excluant les sujets qui n'ont pas reçu la D2 ou qui ont eu un diagnostic confirmé de zona dans les 30 jours après la D2. Un total de 1350 patients a été inclus dans l'étude [N=668 (SHINGRIX®), N=682 (placebo)]. Les résultats de l'étude ont montré que chez les patients ayant des antécédents de zona, la vaccination par SHINGRIX® n'a pas augmenté la récurrence de zona.

Six autres signaux de sécurité nouvellement identifiés au cours de la période de ce PBRER ont été analysés : fibrillation auriculaire, encéphalite non infectieuse, pseudopolyarthrite rhizomélitique, syndrome de Stevens-Johnson, tachycardie supraventriculaire et induration au site d'injection. En dehors de l'induration au site d'injection qui a été ajouté en 4.8 avec une fréquence estimée comme « non déterminée », tous les autres signaux ont été réfutés.

Il convient de souligner qu'au cours de la période considérée dans ce rapport, une AMM pour une formulation en suspension injectable, présentée dans une seringue préremplie, a été accordée par la FDA. Cette nouvelle forme pharmaceutique n'étant pas encore commercialisée seule la présentation en flacon a été prise en compte dans le PBRER.

La figure n°6 ci-dessous montre la répartition par SOC des effets indésirables rapportés par la notification spontanée survenus après vaccination par SHINGRIX®. Afin d'améliorer la lisibilité de cette figure, le SOC « troubles généraux » (qui représente 54% des effets indésirables) a été retiré. La figure avec l'ensemble des SOC est disponible en Annexe 4.

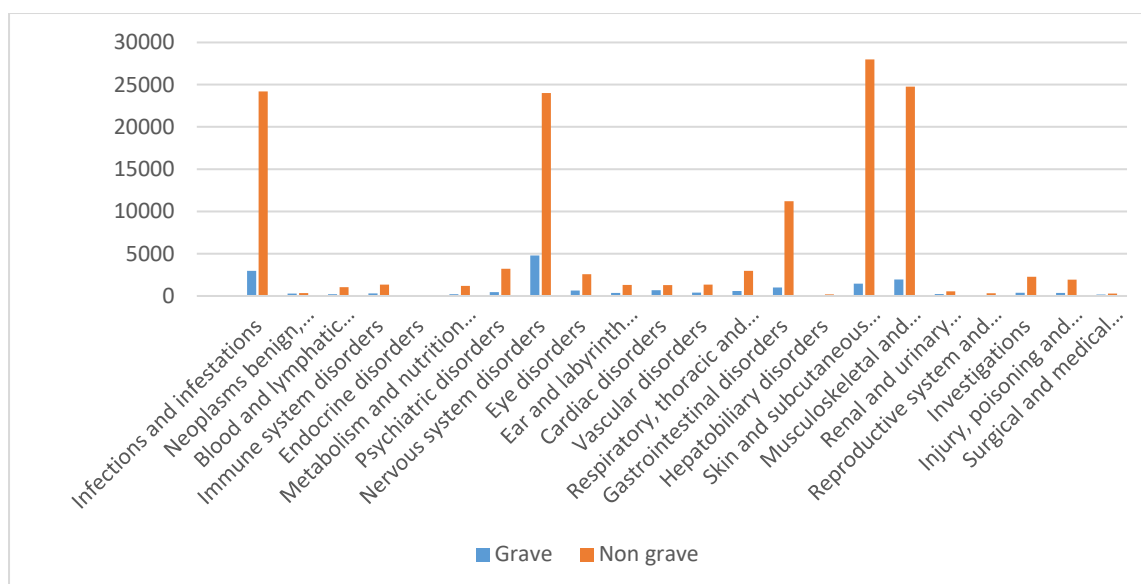


Figure 6 Répartition par SOC des effets indésirables rapportés par la notification spontanée survenus après vaccination par SHINGRIX® issu du PBRER (sans le SOC Troubles généraux)

Les données ci-après issues du PBRER sont principalement celles venant étayer les données issues de la base nationale de pharmacovigilance. L'analyse complète du PBRER est détaillée en Annexe 5.

1- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC infectieux

Un total de 27 165 (10%) effets indésirables infectieux a été rapporté dont 2973 (11%) sont codés comme graves. La table 17 ci-après mentionne les 10 effets indésirables infectieux les plus fréquents.

Table 17 Ten most common AEs (all and serious) under the MedDRA SOC 'Infections and Infestations' reported in serious spontaneous reports

	Period (n=2515)				Cumulative (n=12925)			
	Number of AEs		RR/1 000 000 doses distributed		Number of AEs		RR/1 000 000 doses distributed	
	All	Serious	All	Serious	All	Serious	All	Serious
Herpes zoster	2147	221			11366	766		
Ophthalmic herpes zoster	153	153			660	660		
Cellulitis	21	18			204	197		
Herpes zoster oticus	38	38			148	148		
Pneumonia	25	25			140	140		
COVID-19	14	3			121	26		
Encephalitis	26	26			84	84		
Herpes ophthalmic	23	23			83	83		
Oral herpes	13	4			75	28		
Nasopharyngitis	12	1			62	12		

De ces effets indésirables infectieux, le CRPV rapporteur souhaite souligner une nouvelle fois un nombre important de cas de réactivation du VZV, avec 18 854 cas rapportés après la commercialisation (tous cas d'herpès zona confondus). Pour rappel, le rapport intermédiaire portant sur la réactivation du VZV post vaccination SHINGRIX® rendu par le CRPV rapporteur en décembre 2025 avait conclu que cette réactivation constituait un signal fort de risque modéré (en dehors des cas de zonas ophtalmiques considérés comme risque fort).

Le CRPV rapporteur souhaite également souligner le nombre important de cellulites rapporté [REDACTED] (en 3^{ième} position des effets indésirables infectieux les plus fréquents), des encéphalites infectieuses (en 7^{ième} position) et des rhinopharyngites (en 10^{ième} position).

- **Infections cutanées/ cellulite** (page 193 du PBRER) : Au regard des effets indésirables cutanés avec infection rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (2 cas d'érysipèle, 1 cas de dermo-épidermite, un cas d'ulcération cutanée infectée au site d'injection, 1 cas d'infection cutanée), le nombre de cas de cellulite issu du PBRER interpelle.

Un total de 406 cas de cellulite a été rapporté depuis l'AMM, correspondant à un taux de notification de [REDACTED] pour 100 000 doses distribuées. Parmi ces cas, **56,4%** sont considérés comme graves. Le plus souvent d'autres effets réactogènes associés étaient rapportés (douleur, fièvre, céphalées, frissons). Le délai de survenue était majoritairement entre 0 et 7 jours. Le laboratoire indique que dans 67 cas le délai ne permet pas d'exclure le rôle du vaccin mais que ces

cas sont insuffisamment documentés. Une cinquantaine de cas était en lien avec une erreur d'utilisation du produit. Aucun cluster de cas vis-à-vis de lots de vaccins n'a été identifié, écartant une problématique de lot.

- **Encéphalite infectieuse** (page 115 du PBRER) : Un total de 109 cas d'encéphalite possiblement infectieuse a été rapporté. Le délai de survenue était de 30 jours après la vaccination dans 49.1% des cas. Dans 36 cas, une étiologie virale est suspectée dont 8 cas avec le VZV (pour rappel, un cas d'encéphalite herpétique a été enregistré dans la BNPV). Dans 10 cas, un zona était associé. Dans moins de 9 cas, une autre étiologie a été mise en évidence (dengue, borréliose) peu en faveur de l'implication de la vaccination. Pour les cas restants, une étiologie infectieuse n'a pas été déterminée en raison d'informations insuffisantes.
- **Infections grippales et pseudo-grippales** : Concernant les infections grippales, un total de 448 cas a été rapporté soit environ 2% des effets indésirables infectieux. Il s'agit possiblement de syndrome pseudo-grippaux. En effet, dans le SOC troubles généraux, 3208 cas de « influenza like illness » ont été rapportés.

2- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC neurologique

Depuis l'AMM, un total de 23 995 (9%) effets indésirables neurologiques a été rapporté, dont 4782 (20%) sont codés comme graves. Les céphalées représentent une grande majorité des effets indésirables neurologiques (35%)

La figure n°7 ci-après synthétise les principaux effets neurologiques rapportés (hors céphalées qui représentent 35% des effets indésirables neurologiques) :

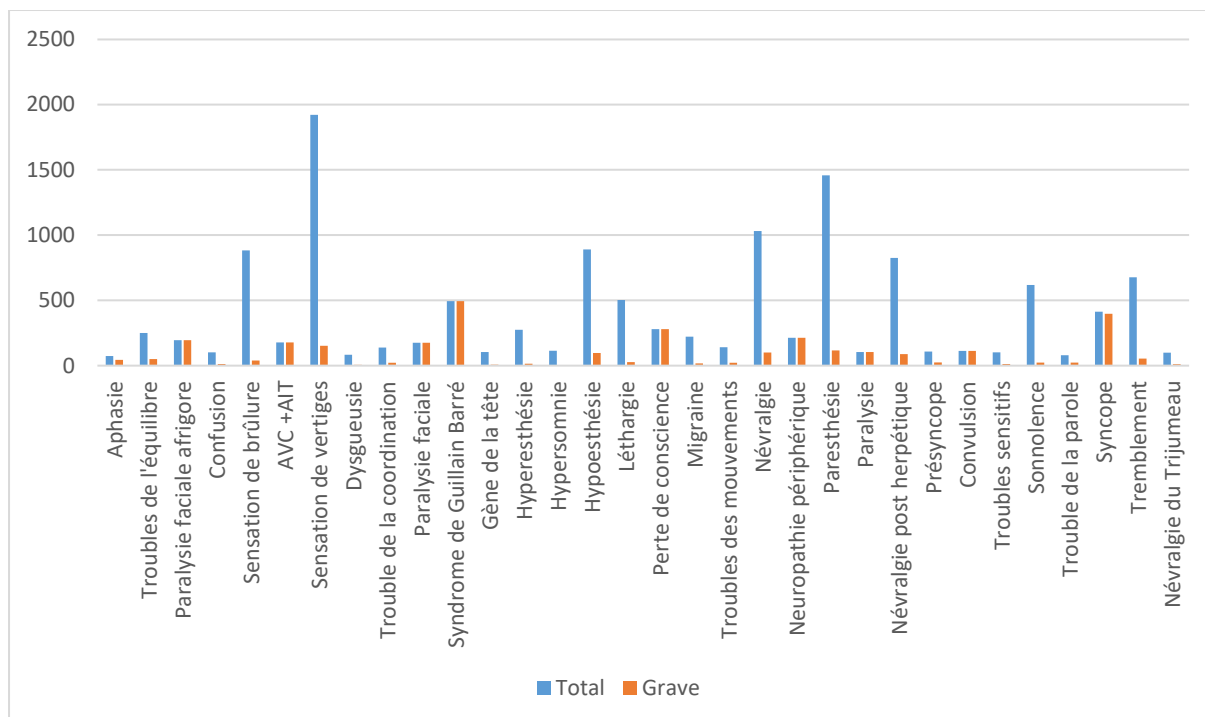


Figure 7 Principaux effets neurologiques rapportés (hors céphalées) issus du PBRER

Le CRPV rapporteur souhaite souligner les effets indésirables neurologiques suivant :

- Atteinte des nerfs (paralysie faciale ± a frigore, Syndrome de Guillain-Barré (B4), névrалgie, neuropathie périphérique, paralysie (sans plus de précision), névrалgie post herpétique, névrалgie du trijumeau) : n= 3134, **13%**
- Sensations vertigineuses/troubles de l'équilibre : n=2170, **7%**
- Syncope/perde de connaissance/pré-syncope : n= 799, **3%**

Les 297 cas de vertiges, les 11 cas de vertiges positionnels et les 7 cas de troubles vestibulaires codés dans le SOC ORL devraient également être pris en compte.

Concernant les syncopes, parmi l'ensemble de cas rapportés, seuls les cas de syncope évoquant une réaction d'anxiété (c'est-à-dire survenus dans les 2 heures suivant la vaccination) ont été retenus pour leur analyse. Le laboratoire a ainsi exclu 84% des cas de syncope de son analyse, en raison de ce délai ! Seuls 120 cas ont donc été considérés comme des syncopes compatibles avec une réaction d'anxiété. Ce qui correspond à un taux de notification de [REDACTED] pour 100 000 doses distribuées depuis l'AMM.

Le tableau 26 ci-dessous détaille les effets indésirables en lien possiblement avec une réactogénicité du vaccin SHINGRIX®.

Table 26 Distribution of adverse events (all and serious only) potentially linked to severe reactogenicity, by Event MedDRA PT

Event PT (MedDRA PT)	Period (N=1055)			Cumulative (N=5860)		
	Number of events*	Number of serious events*	% of serious events	Number of events*	Number of serious events*	% of serious events
Insomnia	155	5	3.2%	1016	36	3.5%
Mobility decreased	180	9	5.0%	977	65	6.7%
Injected limb mobility decreased	117	14	12.0%	797	38	4.8%
Loss of personal independence in daily activities	105	2	1.9%	748	35	4.7%
Bedridden	120	5	4.2%	566	24	4.2%
Extensive swelling of vaccinated limb	98	4	4.1%	541	17	3.1%
Syncope	105	105	100.0%	427	411	96.3%
Loss of consciousness	74	74	100.0%	290	290	100.0%

Le risque de syncope a été ajouté dans la rubrique « précautions d'emploi » : « Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Cette réaction peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques tels qu'un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement ».

Concernant les pertes de connaissances, un total de 284 cas a été analysé par le laboratoire, ce qui correspond à un taux de notification de [REDACTED] pour 100 000 doses distribuées depuis l'AMM. Le laboratoire estime qu'il s'agit soit de symptômes de réactogénicité (céphalées, nausées, douleur, fièvre), soit que les patients présentaient dans leurs ATCD des facteurs confondants possibles, soit encore que les cas étaient insuffisamment documentés.

Ces syncopes/pertes de connaissance sont à mettre en regard avec le nombre de chute (n=276) et de fractures qui ont été rapportés en post AMM. En effet, parmi les 1 929 effets indésirables du SOC lésions, intoxications et complications liées aux procédures, 69 (7%) effets indésirables à type de fracture ont été rapportés.

- **Encéphalite non infectieuse** (page 203 du PBRER) :

Pour rappel, l'encéphalite non infectieuse est un signal qui a été clôturé durant la période de ce PBRER. Le signal avait été ouvert suite à la publication de l'article de **Madani et al (2025)** qui décrivaient 2 cas d'encéphalite auto-immune survenue respectivement à J+7 et J+9 de la vaccination par SHINGRIX®. Un total de 117 cas codés « encéphalite non infectieuse » a été rapporté, correspondant à un taux de déclaration de [REDACTED] pour 100 000 doses distribuées. 82.7% des cas ont été rapportés après la D1 SHINGRIX® (page 232 du PBRER).

Table 36 Distribution* of Noninfective Encephalitis events by MedDRA Preferred Term cumulatively (N=117) and for the period (N=36)

MedDRA Event Preferred term	Cumulative (N=117)*	Reporting rate (per 100 000)	Period (N=36)*	Reporting rate (per 100 000)
Acute disseminated encephalomyelitis	14		1	
Encephalitis	84		28	
Encephalitis autoimmune	7		3	
Encephalitis brain stem	3		1	
Encephalitis post immunisation	1		0	
Encephalomyelitis	5		1	
Immune-mediated encephalitis	1		0	
Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	2		0	
Noninfective encephalitis	8		3	

* A single report may describe more than 1 PT

Parmi les 117 cas rapportés, 25 cas ont été exclus en raison d'un diagnostic d'encéphalite infectieuse (à ajouter au nombre de cas d'encéphalite infectieuse déjà comptabilisée dans le SOC infectieux, même si d'autres vaccins concomitants étaient suspects (B4) ; vaccin ROR, vaccin contre l'hépatite A, vaccin contre l'hépatite B). Quinze autres cas étaient associés à un autre effet indésirable neurologique (SGB, AVC, AIT, SEP). Pour les cas restants, l'encéphalite est survenue majoritairement après la D1 SHINGRIX®. Après application des critères de diagnostic des cas d'encéphalite de « Brighon Collaboration », le laboratoire n'en retient plus qu'un seul de niveau 2 (celui de la publication de Madani et al) et 5 de niveau 3. De nombreux cas n'ont pas été retenus car insuffisamment documentés. Le laboratoire précise que cet effet n'a pas été mis en évidence dans les modèles animaux.

- **Encéphalopathies** : Un total de 15 cas d'encéphalopathie a été rapporté, ce qui correspond à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées.
 - Dans 2 cas, l'encéphalopathie est survenue 2 ans après la vaccination, peu en faveur de son implication
 - Deux cas étaient associés à une encéphalite virale/encéphalite.
 - Dans 1 cas, le patient présentait dans ses ATCD une maladie de Parkinson,
 - Dans 1 cas, la prise concomitante de méthotrexate pouvait constituer un facteur confondant
 - Les cas restants étaient insuffisamment documentés pour être interprétables.

b-2 Données issues des essais cliniques (issues également du PBRER)

Au cours des essais cliniques, l'exposition cumulative au vaccin SHINGRIX® est estimée à 38 173 participants dont 36 403 sont âgés de 50 ans ou plus et 1 770 de plus de 18 ans (inclus en raison de leur immunodépression).

La figure n°8 ci-dessous montre la répartition des effets indésirables graves par SOC survenus après vaccination par SHINGRIX® au cours des essais cliniques, ainsi que ceux survenus après administration du placebo.

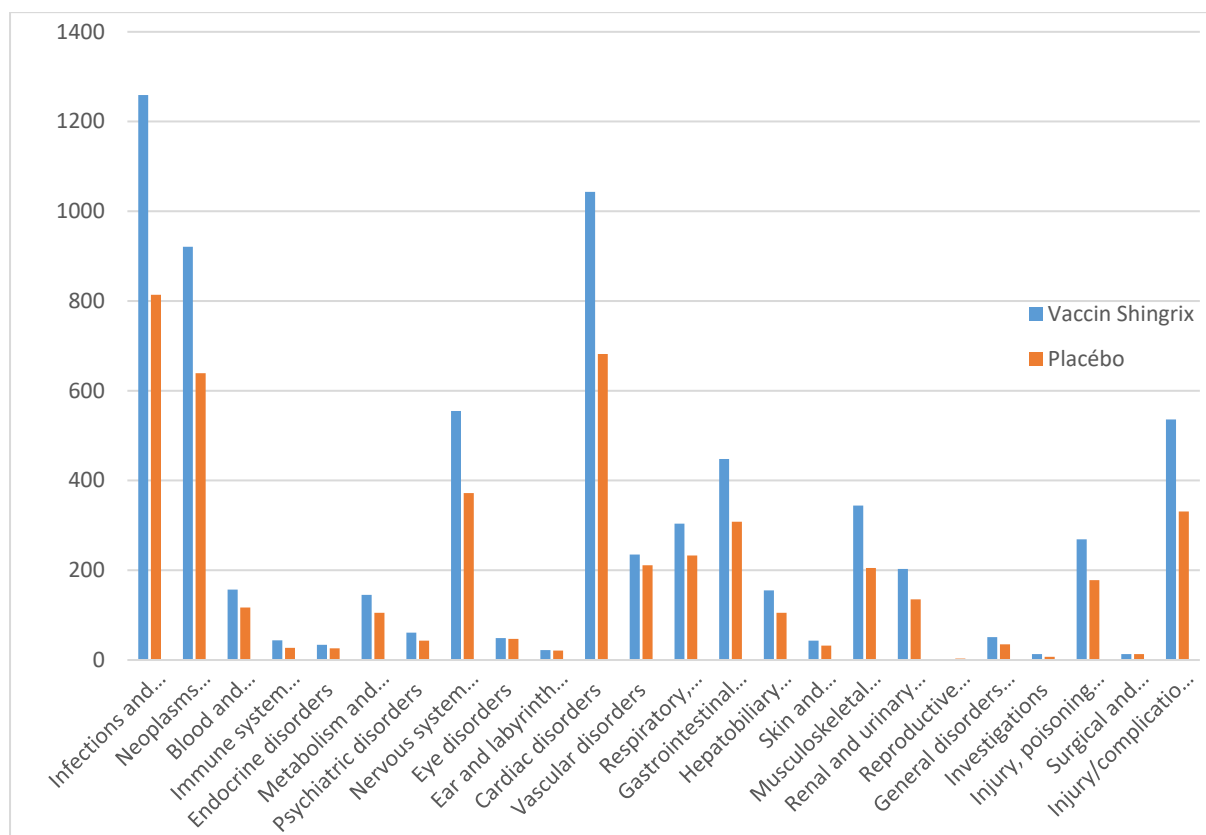


Figure 8 Répartition des effets indésirables graves par SOC survenus après vaccination par SHINGRIX® ou placebo au cours des essais cliniques

Le PBRER précise que ces données issues des essais cliniques n'étant pas associées à un dénominateur (nombre de personnes exposées), leur interprétation doit être prudente. La différence numérique dans le nombre d'effets indésirables graves entre patients traités et placebo ne traduit pas nécessairement une incidence ou une causalité accrue.

c- Données issues de la littérature

Dans le cadre de cette enquête de pharmacovigilance, le laboratoire a adressé au CRPV rapporteur les résultats de sa recherche bibliographique en lien le vaccin SHINGRIX® sur la période de la requête du 02/12/2023 au 31/10/2025. Un total de 1936 articles a été sélectionné et parmi ceux-ci, 59 ont été envoyés dans leur intégralité au CRPV rapporteur. Dix-neuf d'entre eux n'ont pas fait l'objet d'une analyse, le sujet portant sur l'efficacité du vaccin et/ou la physiopathologie de l'infection zostérienne. Ainsi, un total de 40 articles a été pris en compte dans ce rapport. Un résumé de ces articles a été proposé dès lors qu'ils venaient compléter les données de tolérance.

De plus, pour les effets indésirables d'intérêt, le CRPV a étendu la recherche bibliographique sans borne de date. Les données bibliographiques sont présentées dans le même ordre que l'analyse des cas BNPV/laboratoire, des données du PBRER.

Rappel : la réactivation du VZV ayant fait l'objet d'un rapport intermédiaire, les articles portant sur ce sujet ne sont pas détaillés dans ce rapport. Néanmoins une extraction des deux tableaux de synthèses des cas de zonas cutanés et ophtalmiques publiés a été présentée ci-après :

Synthèse des cas publiés de zona cutané (hors zona ophtalmique)

Références (nb de cas)	Age (an)/ Sexe	ATCD	Immunodépression	Traitements	Autres vaccins	N° Dose	Délai	Localisation	Commentaires	Evolution
Altukhaim F et al 2023 (1) Arabie saoudite		DNID Hypothyroïdie Dépression	Aucune notion d'ATCD de varicelle ni de zona Oui si diabète = ID	ADO Levothyrox 50 Sertraline 50	-	D1	7j	L4-L5 droit	Ttt par aciclovir	Favorable mais durée de 4 mois
Mittal N et al (2022)		Cancer du sein stade IIA HTA Hypothyroïdie	Immunocompétente Notion de varicelle dans l'enfance Zostavax® il y a 10 ans : bien toléré	Létrozole (inh. non stéroïdien de l'aromatase)	Vaccin anti-grippal	D1	3j	Abdomen puis L3-L4 droit		Favorable
Kohn D et al (2020)		Intolérance à l'AAC Désensibilisation	Pas d'ATCD de zona Pas de notion immunodépression			D1		Zona V2 et un peu en dorsal, décolleté et bas ventre droit	Sérologie : réactivation VZV possible. PCR négative pour HSV. Ttt : Famciclovir et antalgiques	Evolution favorable
Housel LA et al (2020)		LES Hépatite auto-immune Thyroïdites d'Hashimoto Urticaire idiopathique Dermographe	Oui/maladie + ttt Varicelle dans l'enfance avec taux d'AC protecteur positif en 2015 et 2017 Pas de notion de zona	Hydroxychloroquine, Azathioprine, prednisolone		D1 /bras droit	1j/3j	Bras droit puis C4 à C8	Biopsie : confirme le zona PCR positive pour zona Ttt : aciclovir	Favorable

Synthèse des cas de zona ophtalmique publiés :

Références	Age (an)/Sexe	ATCD	Immunodépression	Traitements	Autres vaccins	N° Dose	Délai	Localisation	Commentaires	Evolution
Garcia JM et al (2024)	■	HBP		Tamsulosine		D1	2j-9j	V1	Tests PCR + pour VZV Ttt : valaciclovir + amox+ collyre	Favorable après augm. Poso valaciclovir
Tracy j et al (2022)	■	Kératite herpétique ophtalmique (2013 avec réactivation en 2018)				D1	2,5 sem	Kératite herpétique ophtalmique	Ttt : aciclovir <i>per os</i> + prednisolone collyre	Favorable. Retour à l'état antérieur
Chen R et al (2020)	■	Myélome multiple Autogreffe de cellules souches	Oui/maladie/ttt	Daratumumab Pomalidomide	-	D1	6 sem	Nécrose rétinienne aigue et zona disséminé + Pneumonie	Présence d'ADN VZV aux tests moléculaires Ttt : valaciclovir + Foscarnet® par voie intravitréenne	Favorable après 8 semaines d'aciclovir + X injections intravitréennes de Foscarnet®
Lehmann A et al (2018)	■	Kératite herpétique ophtalmique					3 sem		Ttt : prednisolone collyre	Favorable. Retour à l'état antérieur

- **Atteinte cutanée (hors zona) : Trois cas cliniques : 1 cas de psoriasis pustuleux, 1 cas de Lupus érythémateux et 1 cas d'érythème ulcéro-nécrotique**

L'article de **Vini Patel et al. (2024)** (2) décrit le cas d'une patiente de ■ ans aux ATCD de MICI traitée par infliximab en rémission (dernière injection, 1 mois avant la survenue de l'effet indésirable). Le lendemain de la vaccination par le vaccin pneumococcique et par SHINGRIX®, la patiente a développé des pustules prurigineuses sur les extrémités. Malgré un traitement par valaciclovir et clobetasol pommade, l'éruption a progressé vers des plaques érythémateuses bien délimitées, des pustules et des macules hyperpigmentées. La biopsie réalisée a objectivé une dermatite spongieuse subaiguë et une folliculite naissante. Les écouvillons des lésions ont été testés négatifs pour le virus de l'herpès simplex et le virus varicelle-zona via la réaction en chaîne par polymérase. Il a été conclu que la patiente a développé un psoriasis pustuleux induit par l'infliximab mais déclenché par la vaccination. Dans ces articles les auteurs indiquent que de « **rare cas de pemphigoïde bulleuse chez les patients immunodéprimés** » ont été rapportés avec le vaccin SHINGRIX®.

L'article de **Corail Arevalo-Canas et al. (2025)** (3) décrit le cas d'une patiente de ■ ans, aux ATCD d'hypertension, d'hypothyroïdie traitée par lévothyroxine et de zona il y a un an. Une semaine après avoir reçu la D1 SHINGRIX®, elle présente asthénie, perte de poids et douleur thoracique pleurale. Ses symptômes se sont aggravés après la D2 motivant une hospitalisation. Le bilan sérologique a révélé un taux d'ANA et d'anti-cardiolipine positif à respectivement 1/640 et 46 (N< 10), en faveur d'un Lupus érythémateux.

L'article de **Xinjin Liu et al (2025)** (4) décrit le cas d'un patient de ■ ans, qui présente dès le lendemain de la vaccination des myalgies et une fièvre à 38 °C, qui ont disparu spontanément en cinq jours puis une éruption érythémateuse sur le côté droit du tronc, légèrement prurigineuse. L'examen physique a révélé des papules érythémateuses diffuses sur le flanc droit, sans atteinte d'autres parties du corps. L'hémogramme, la protéine C-réactive et la vitesse de sédimentation étaient normaux. Les sérologies COVID-19 et grippe étaient négatives. Le diagnostic d'érythème ulcéro-lésionnel a été proposé. Le patient a refusé la biopsie cutanée.

- **Encéphalite virale**

L'article de **Pane et al (2024)** (5) décrit le cas d'un patient de ■ ans aux ATCD d'immunodépression (LLC), présentant à J+8 d'une D2 SHINGRIX® un zona puis une encéphalite VZV. Le patient a d'abord présenté des douleurs neuropathiques, puis une éruption vésiculeuse métamérique compatible avec un zona, traitée par valaciclovir. Peu après, il développe une confusion et une faiblesse, et la ponction lombaire objective une encéphalite VZV. Il est alors traité par aciclovir IV. L'évolution se complique d'une hémorragie sous-arachnoïdienne et d'une hydrocéphalie, avec des séquelles neurologiques persistantes nécessitant une rééducation.

- **Atteintes cardiaques : 1 cas de fibrillation auriculaire**

L'article de **Ramona Muttucumaru et al (2024)** (6) décrit la tolérance du vaccin contre le zona SHINGRIX® en Australie par rapport au vaccin vivant atténué. La proportion d'effets indésirables post-vaccinaux (EIPV) rapportés était plus élevée avec SHINGRIX® (41,9 % tous types d'effets indésirables, 33,8 % pour les effets indésirables locaux (douleur, œdème, rougeur), 25,2 % pour les effets indésirables systémiques (asthénie, céphalées, fièvre, frissons, somnolence, diarrhée, vomissement, hypotonie, convulsion, autres). Après ajustement sur les variables démographiques, SHINGRIX® présentait un risque six fois plus élevé (OR 6,44 ; IC à 95 % : 5,57-7,46) d'effets indésirables rapportés comparativement au vaccin vivant. Seules 59 vaccinations (0,6 %) ont nécessité une consultation médicale. L'administration concomitante du vaccin conjugué pneumocoque et du vaccin contre la grippe, n'augmentait pas significativement le nombre des effets indésirables. A noter, un cas de **fibrillation atriale** associée à des céphalées qui a été rapporté, sans plus de précision.

- **Atteintes auto-immunes de novo : Purpura rhumatoïde, Thrombocytopénie immune, Syndrome du Guillain Barré, Myasthénie, Encéphalite auto-immune**

Jing Wang et al (2024) (7) ont publié une étude évaluant le profil de sécurité du vaccin SHINGRIX® après sa commercialisation en Chine sur 3 ans et 4 mois. Parmi les 275 EIG rapportés, soit un taux de notification de 76,22 pour 10 000 doses administrées, les principaux effets indésirables étaient une fièvre (58,91%), et une induration au site d'injection (30,18%) parfois > 5 cm. Les autres effets étaient une fatigue, des douleurs, des éruptions allergiques, des effets gastro-intestinaux, des effets neurologiques et **un cas de purpura de Henoch –Schönlein (purpura rhumatoïde)** en lien avec la vaccination d'après les auteurs de l'étude. Pour rappel, le purpura rhumatoïde ou syndrome de Schönlein-Henoch est une vascularite systémique des petits vaisseaux en rapport avec des dépôts tissulaires de complexes immuns contenant des immunoglobulines A (IgA). Il atteint principalement l'enfant, l'affection étant plus rare chez l'adulte. Les auteurs soulignent que des cas de purpura rhumatoïde ont été rapportés après vaccination contre la grippe, l'hépatite B et la vaccination contre la COVID. Les auteurs soulignent une incidence de réactions locales et systémiques plus élevée avec SHINGRIX® par rapport aux vaccins contre l'hépatite B ou la grippe. Ils incriminent l'adjuvant AS01b (= association de 2 stimulants immunitaire, le monophosphoryl rapide A et la saponine QS21). Cet adjuvant l'AS01 est rapidement distribué aux ganglions musculaires et lymphatiques dans les 30 minutes suivant l'injection intramusculaire, provoquant un afflux rapide de neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques (DC) et populations de lymphocytes T tant dans le site d'injection que dans les ganglions lymphatiques. Cet adjuvant renforce l'immunogénicité et entraîne des réactions générales plus fréquentes.

Pour rappel l'adjuvant AS01b est retrouvé notamment dans le vaccin Arexvy®.

L'étude de **Sun Xiang et al (2025)** (8) vise à analyser le taux de couverture vaccinale contre le zona chez l'adulte et l'incidence des effets indésirables post-vaccinaux dans la province de Chine. Un total de 4 cas d'effets indésirables graves a été signalé respectivement, **2 cas de purpura rhumatoïde, 2 cas de thrombocytopénie immunitaire**. Les autres effets indésirables sont : fièvre (76%), rougeur au point d'injection (46%), induration au point d'injection (21%), éruption allergique (4,6%).

L'article de **Christina-Nefeli Kontandreopoulou et al (2024)** (9) décrit l'immunogénicité et la tolérance de la vaccination par SHINGRIX® chez 78 patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un myélome multiple. La très grande majorité des effets était des effets locaux (douleur, rougeur, œdème) respectivement 77,5% après la 1^{ère} dose et 75,7% après la 2^{ème} dose) ou systémiques (fièvre, maux de tête, malaise, hypotension), respectivement 22,5 % après la 1^{ère} dose et 26,3 % après la 2^{ème} dose. Un cas de lymphadénopathie axillaire douloureuse au site de vaccination s'est résolue sans intervention en moins de deux semaines. Un cas de **thrombocytopénie immunitaire** (PTI) de grade 4 a été rapporté 14 jours après la 2^{ème} dose du vaccin. Elle a nécessité une hospitalisation de 4 jours. L'évolution a été favorable avec un traitement par immunoglobulines intraveineuses et dexaméthasone à forte dose. Les auteurs soulignent que les patients ayant des antécédents d'herpès zona présentaient plus d'effets indésirables systémiques que ceux sans ces antécédents (55,6 % contre 12,9 %, $p = 0,025$).

A noter que l'article de **Yael Eshet et al (2024)** (10) décrit la survenue à J+4 d'une vaccination SHINGRIX®, chez une patiente de [REDACTED], d'adénopathies axillaires homolatérales hypermétaboliques et plus légèrement en controlatéral qui ont été interprétées à tort comme un cancer du sein au TEP/TDM au 18F-FDG, celui-ci objectivant masse mammaire droite fortement hypermétabolique.

Le CRPV a complété la recherche bibliographique du laboratoire avec l'article de **Nicolas Schmidt et al (2021)** (11) qui décrit le cas d'un patient de [REDACTED] ans, aux ATCD de carcinomes basocellulaires cutanés, de glaucome à angle ouvert et d'hypercholestérolémie. A J+15 d'une D1 Shingrix®, il consulte pour vésicules buccales hémorragiques. L'hémogramme a révélé un taux de plaquettes de 1 000/ μ L. Le taux de globules blancs et le taux d'hémoglobine étaient normaux. La présence isolée de thrombopénie sévère avec plaquettes géantes sur le frottis sanguin périphérique a été jugée compatible avec un

PTI. Malgré l'administration de dexaméthasone, son taux de plaquettes est resté compris entre 0 et 1 000/ μ L. Le patient a alors reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) permettant une normalisation des plaquettes. Les auteurs précisent qu'une étude portant sur l'administration d'une seconde dose du vaccin ROR chez des enfants ayant présenté un PTI post-vaccinal n'a montré aucun risque accru de rechute dans les six semaines suivant cette seconde dose.

L'article de **Jan Drmota et al (2025)** (12) décrit le cas d'une patiente de ■ ans, aux ATCD d'hypothyroïdie et de colostomie terminale suite à une diverticulite perforée, ayant développé **un syndrome de Guillain Barré** à J+8 d'une co-vaccination par SHINGRIX® et pneumococque. Le bilan biologique n'a révélé aucune anomalie. L'évolution a été favorable après administration d'immunoglobulines. L'article résume également 4 cas cliniques de syndrome de Guillain Barré publiés antérieurement à savoir, Yadav et al. 2019 (Journal of Neurology Neuroscience), Zafar et al. 2020 (RRNMF Neuromuscular Journal), Wons et al. (Rapports MDPI 2024), Chohan et al. 2022 (Cureus). Le délai de survenue était de 10 à 11 jours, et des symptômes séquellaires persistaient malgré une amélioration franche.

L'article de **Michael J Wons et al (2024)** (13) décrit la survenue d'une neuropathie grave progressive chez une patiente de ■ ans, aux ATCD principaux, d'HTA, d'hypothyroïdie, de calculs urinaires, à J+11 de la vaccination par SHINGRIX®. L'évolution a été favorable sous immunoglobulines pouvant faire suspecter un **syndrome de Guillain-Barré atypique**, malgré une analyse du LCR peu compatible. Les auteurs incriminent notamment l'adjuvant ASO1n avec un mimétisme moléculaire à l'origine des symptômes neurologiques.

L'article de **Yi Hao Li et al (2025)** (14), a étudié la tolérance d'une co administration de SHINGRIX® et du vaccin antigrippal haute dose à partir des données VAERS (entre 2018- 2024) avec une comparaison avec le vaccin grippal seul, et le vaccin SHINGRIX® seul. Avec la vaccination SHINGRIX® seule, un total de 24 744 cas de pharmacovigilance a été rapporté dont 893 (3,6%) ont été codés comme graves. Les principaux effets indésirables locaux rapportés étaient des douleurs au point d'injection (13,1%), des érythèmes au point d'injection (11,2%), une éruption cutanée (7.6%), un œdème (7,5%), un érythème (7%). Les principaux effets indésirables systémiques rapportés étaient : la fièvre (13,8%), des douleurs (sans précision (3%), des frissons (12,9%), des douleurs des extrémités (12,1%), des maux de tête (12.1%), **des syndromes de Guillain Barré** (0,3%, n=86), des arthrites (0,2%), **des paralysies de Bell (0,1%, n=23)**, 6 cas d'**embolie pulmonaire**, 3 cas de **péricardite** et 1 cas de **myocardite**.

Pour rappel, suite aux cas cliniques rapportés de syndrome de Guillain-Barré et aux résultats d'un essai de phase 3, la FDA a émis en 2021 un avertissement mentionnant un risque potentiel accru du syndrome de Guillain-Barré (SGB) dans les 6 semaines après la vaccination contre SHINGRIX®.

L'article de **Shimpei Asada et al (2025)** (15) décrit le cas d'une patiente de ■ ans qui a présenté une **myasthénie grave de type laryngé** à environ J+7 de la vaccination par SHINGRIX®, se manifestant par une dysphonie progressive, une dysphagie et une détresse respiratoire avec paralysie des cordes vocales nécessitant une intubation en urgence et une trachéotomie. Environ 25 jours après l'hospitalisation, apparaissent une diplopie et un ptosis suggérant le diagnostic. Les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (AChR) et anti-kinase musculaire spécifique (MuSK) sont revenus négatifs. Le diagnostic de myasthénie grave a été confirmé par des tests positifs à l'édrophonium et à la glace. Malgré des examens d'imagerie et des analyses biologiques approfondis, le bilan étiologique est resté négatif. Les auteurs soulignent que des cas de myasthénie grave survenus après la vaccination contre divers vaccins, notamment contre le papilloma virus, l'hépatite B, la grippe et la COVID-19, ont été rapportés, suggérant que la vaccination peut, rarement, révéler ou déclencher une myasthénie grave chez les personnes prédisposées.

L'article de Sabrina Hollar et al (2024) (16), décrit le cas d'une patiente de ■ ans atteinte de la **maladie de Crohn** qui a développé des douleurs articulaires, un épanchement et des symptômes neurologiques tels que des engourdissements et des picotements peu après avoir reçu la D1 SHINGRIX®. Malgré la prise d'anti-inflammatoires et des consultations spécialisées, les symptômes ont fluctué, mais ont persisté pendant plus d'un an. Le bilan étiologique est resté négatif.

L'article de **Tarq A Madani et al (2025)** (17) décrit deux cas cliniques d'**encéphalite auto-immune séronégative** : 1^{er} cas celui d'un chirurgien de ■ ans qui a présenté des vertiges, une fatigue et une insomnie, suivis le lendemain d'une confusion, d'une agitation, d'hallucinations visuelles terrifiantes, de paraphasies et d'une écholalie à J+6 de la vaccination. L'IRM cérébrale et l'analyse du LCR étaient normales, notamment le bilan bactérien et viral dans le LCR. Tous les anticorps anti-encéphalite auto-immune connus étaient également négatifs. L'état du patient s'est initialement amélioré grâce à une courte corticothérapie de deux jours, mais s'est de nouveau dégradé après l'arrêt de celle-ci, nécessitant une réhospitalisation. Une corticothérapie intraveineuse à fortes doses, suivie d'échanges plasmatiques, ont permis une guérison complète. Deuxième cas, celui d'une pédiatre de 50 ans qui s'est présentée avec un état confusionnel aigu à **J+9** de la vaccination par SHINGRIX®. L'analyse du LCR a révélé une pléiocytose légère à prédominance lymphocytaire et une protéinorachie élevée, mais l'imagerie cérébrale était normale. Le bilan bactérien et viral dans le LCR ainsi que tous les anticorps anti-encéphalite auto-immune connus étaient négatifs. Une corticothérapie intraveineuse à fortes doses et des échanges plasmatiques ont permis une guérison complète.

o **Poussées de maladie auto-immune : Polyarthrite rhumatoïde, PTI, MICI,**

L'article de **Shotaro Kojima et al (2024)** (18) étudie l'immunogénicité et l'influence sur l'activité de la maladie de SHINGRIX® chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et traités par des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD). L'étude a été réalisée auprès de 53 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des **poussées de PR** induites par le RZV sont survenues chez deux patients (3,8 %), mais elles étaient légères et « contrôlables ».

L'article de **Hernandez et al (2024)** (19) décrit le cas d'une femme de ■ ans aux importants ATCD auto-immuns (PTI, polyarthrite rhumatoïde, anémie hémolytique auto-immune, névrite optique auto-immune, sarcome de Kaposi, syndrome de Sjögren). A J+10 du vaccin SHINGRIX®, elle **rechute du PTI**, avec une chute des plaquettes à 4000/μL.

L'article de **Kim et al (2025)** (20) évalue la tolérance de SHINGRIX® dans les 30 jours suivant la vaccination chez des patients atteints de MICI. L'étude montre qu'après la première dose, la douleur au site d'injection était l'effet indésirable local le plus fréquemment signalé, survenant chez 51,2 % des patients (CU : 49,6 %, MC : 53,4 % ; p=0,56), suivie de la rougeur (2,0 %) et le gonflement (1,2 %). Les effets indésirables systémiques rapportés après la première dose comprenaient la fatigue (19,3 %), les myalgies (34,0 %), les maux de tête (16,0 %), les frissons (11,5 %), la fièvre (11,5 %), et des symptômes gastro-intestinaux (6,6 %). De rares effets indésirables graves ont été rapportés, avec notamment une **poussée de MICI** nécessitant une hospitalisation, un prurit, une paralysie de Bell et des vertiges. Après la 2^{ème} dose, une douleur au site d'injection était signalée par 53,8 % des patients, et pour les effets systémiques la fatigue, les myalgies et les maux de tête respectivement par 25,8 %, 35,6 % et 15,9 % des patients. Aucun effet indésirable grave n'a été observé après la 2^{ème} dose. D'autres effets indésirables non graves ont été rapportés, à savoir, maux de gorge, nausées et éruption cutanée.

L'article de **Pasquale Stefanizzi et al (2024)** (21), étudie la tolérance du vaccin SHINGRIX® chez des patients pour la plupart traités par un traitement immunosuppresseur ou atteint d'une affection onco-hématologique et cardiovasculaire, en Italie. Sur les 1 031 suivis, 441 cas d'EIG post-vaccinaux ont été rapportés (42,7/100). Les symptômes les plus fréquents étaient la douleur/démangeaison au point d'injection (35,60%), l'asthénie/malaise (11,44%), la fièvre (10,09%), la rougeur au site d'injection (8,15 %), les symptômes neurologiques (4,75 %), les symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale - 0,97 %), et les réactions allergiques (réactions similaires à l'urticaire - 0,58 %). Quatre cas effets indésirables sont codés comme graves (0,38%) dont trois en lien possible avec le vaccin. Il s'agit de deux cas de fièvre à 40°C, et d'un cas de réaction locale sévère nécessitant un passage en urgences. Les maladies endocrino-métaboliques (OR : 1,61 ; IC à 95 % : 1,15-2,26 ; p < 0,05) augmentaient le risque d'effet indésirables. **Douze patients (2,23 %) ont rapporté une exacerbation de leur affection chronique sous-jacente au cours des trois**

premiers mois suivant la vaccination (intervalle moyen : 31,75 jours, intervalle : 0-68 jours). Les patients atteints de maladies rhumatismales présentaient un risque de rechute plus élevé (OR : 16,56 ; IC à 95 % : 3,58-76,56 ; $p < 0,001$). Douze patients ayant terminé le cycle de vaccination (2,43 %) ont présenté au moins un **épisode de zona** lors du suivi à long terme.

L'article de **Un Trinco et al (2025)** (22) décrit le cas d'un patient de ■ ans, aux ATCD de nécrose rétinienne aiguë liée au VZV, qui a développé après la D2 SHINGRIX®, un œdème maculaire cystoïde unilatéral et une rupture diffuse de la barrière hémato-rétinienne à l'œil atteint. Une résolution complète de cette complication a été observée après une courte cure de corticostéroïdes systémiques.

- **Atteintes nerveuses**

- o **Paralysie faciale :**

L'article de **Kenneth E. Schmader et al (2024)** (23) compare la sécurité et la réactogénicité de l'administration simultanée de doses de RZV et vaccin antigrippal inactivé quadrivalent avec adjuvant avec l'administration simultanée de doses de RZV et d'un vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à haute dose. Au cours de cette étude, une **paralysie partielle du troisième nerf crânien** gauche 25 jours après la D1 SHINGRIX® nécessitant une hospitalisation d'une journée a été rapporté. Le lien avec la vaccination a été évalué comme possible. La paralysie a complètement disparu. L'évolution a été favorable.

L'article de **Jorge Sanchez et al (2024)** (24) décrit le cas d'une patiente de ■ aux ATCD d'hyperlipidémie, d'ostéoporose et de glaucome à angle ouvert qui présente à J+21 d'une vaccination par SHINGRIX® une douleur aiguë et intermittente de l'œil gauche puis, 1 semaine plus tard, une **paralysie du nerf oculomoteur (III)**. Les examens complémentaires d'imagerie et biologiques (NFS, un bilan métabolique et lipidique, HbA1c, TSH, anticorps antinucléaires, les antigènes des hépatites A, B et C, le facteur rhumatoïde, la vitesse de sédimentation érythrocytaire, CRP, sérologie VIH, rougeole, oreillons et rubéole, syphilis, anticorps anti-ADN) sont restés négatifs. Seuls les anticorps anticardiolipines (IgM) et la ferritine étaient élevés, de même que les taux d'anticorps anti varicelle-zona (IgM).

L'hypothèse d'une réponse immunomodulatrice entraînant des lésions des neurones périphériques et affectant les gaines de myéline et les axones environnants est avancée par les auteurs.

Par ailleurs, les auteurs rappellent que les effets secondaires localisés les plus fréquents sont la douleur (78 % des cas), la rougeur (38 % des cas) et le gonflement (26 % des cas) au point d'injection. Les effets secondaires systémiques les plus fréquents sont les myalgies (45 % des cas), la fatigue (45 % des cas), les maux de tête (38 % des cas), la fièvre (21 % des cas) et les symptômes gastro-intestinaux (17 % des cas).

A ces articles s'ajoutent, les deux articles cités ci-avant dans le paragraphe sur les maladies auto-immunes *de novo* ou de poussées qui mentionnent également des paralysies faciales à savoir :

L'article de **Kim et al (2025)** (20) qui a évalué la tolérance de SHINGRIX® dans les 30 jours suivant la vaccination chez des patients atteints de MICI. De rares effets indésirables graves ont été rapportés, avec notamment une poussée de MICI nécessitant une hospitalisation, un prurit, **une paralysie de Bell** et des vertiges.

L'article de **Yi Hao Li et al (2025)** (14), qui a étudié la tolérance d'une co-administration de SHINGRIX® et du vaccin antigrippal haute dose à partir des données VAERS (entre 2018- 2024) avec une comparaison avec le vaccin grippal seul, et le vaccin SHINGRIX® seul. Parmi les effets indésirables systémiques rapportés étaient retrouvés : **des paralysies de Bell (0.1%, n=23)**.

- **Populations particulières, le plus souvent dans un contexte d'immunosuppression :**

L'article de **Lasagna Angioletta et al (2023)** (25), décrit les réponses immunitaires humores et cellulaires chez **38 patients cancéreux** traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) et ayant reçu le vaccin SHINGRIX®. L'effet indésirable le plus courant était la douleur au site d'injection (21,1 % après la première dose et 44,7 % après la deuxième dose). Aucun effet indésirable de grade 3 à 4 n'a été rapporté.

Les **deux articles de Kakodkar et al (2024-2025)** (26-27) portent sur le même cas clinique. Celui-ci décrit une potentielle allo-sensibilisation d'un patient en attente de transplantation rénale induite par la vaccination contre le pneumococque (PCV13) et SHINGRIX®. La détection d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (son frère) prédisant une incompatibilité avec la transplantation rénale, celle-ci a été interrompue. Le patient a alors dû intégrer un programme de don croisé de rein et a reçu sa transplantation 16 mois plus tard.

d- Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement

- **Mésusage**

Aucun événement d'intérêt n'a été identifié.

- **Erreurs médicamenteuses :**

Un total de 32 742 cas d'erreur médicamenteuse a été rapporté depuis la commercialisation, ce qui correspond à un taux de notification de ■■■ pour 100 000 doses distribuées. Parmi ceux-ci, 4 805 cas ont été rapportés durant la période de rapport, correspondant à un taux de ■■■ pour 100 000 doses distribuées. Il n'apparaît donc pas d'augmentation du nombre de cas d'erreur rapporté cette dernière année. Depuis 2021, la proportion de cas d'erreurs a plutôt diminué et tend à se stabiliser autour de 20 % des notifications spontanées rapportées.

La majorité des erreurs de vaccination signalées pendant la période concerne :

- des erreurs/problèmes d'administration du produit (70,8 %)
- des erreurs/problèmes de préparation du produit (6,2 %).

A noter, une légère hausse des expositions accidentelles au produit (3,6 %) et des expositions professionnelles (5,4 %) durant la période de ce PBRER. Ces dernières sont généralement liées à des flacons cassés, des problèmes d'aiguilles ou de seringues, des problèmes de connexion du dispositif ou des erreurs de préparation du produit.

Les autres erreurs de vaccination restent principalement liées au schéma vaccinal incomplet ou inapproprié (41,3 %). Elles sont possiblement en lien avec des problèmes d'approvisionnement, des difficultés d'adhésion au schéma vaccinal, le refus de recevoir la seconde dose, ou une confusion avec Zostavax®, qui est un vaccin administré en dose unique.

Enfin, une erreur également fréquemment signalée est l'administration du vaccin à des patients d'un âge inapproprié (7,3 %).

La plupart de ces erreurs sont sans conséquence clinique pour 79% des cas d'erreur médicamenteuse rapportés durant la période de ce PBRER et 83,9% en cumulatif.

Les principaux effets indésirables rapportés sont ceux déjà mentionnés dans le RCP de SHINGRIX®, en dehors de zona (herpes zoster), (cf table 10 ci-après)

Table 10 Events most frequently reported in medication errors with harm

	Period (N=929)	Cumulative (N=4103)
Pyrexia	176	670
Herpes zoster	156	686
Vaccination failure	110	476
Headache	87	437
Injection site pain	81	561
Fatigue	78	350
Pain	75	539
Chills	69	337
Pain in extremity	68	468
Myalgia	63	239

- **Populations particulières :**

Les données issues de plusieurs études réalisées dans des populations immunodéprimées (Polyarthrite rhumatoïde sous inhibiteurs de JAK, receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), patient VIH, patients atteints de MICI ± ATCD de zona, ou de maladies rhumatismales inflammatoires (PR, SPA), ou de GCA, ou de lupus érythémateux systémique) et ayant été vaccinées par SHINGRIX® sont citées pour indiquer que la vaccination est efficace pour prévenir le zona et ses complications dans ces populations.

Le laboratoire précise que la réponse immunitaire peut être atténuée chez les patients recevant certains immunosuppresseurs (notamment inhibiteurs de JAK, rituximab ou mycophénolate), mais que le profil de sécurité reste favorable, avec des effets indésirables principalement locaux et transitoires et sans signal d'effet indésirable grave particulier.

- **Grossesse :**

Un total de 46 cas d'exposition pendant la grossesse avec le vaccin SHINGRIX® a été rapporté (40 cas issus de la notification spontanées et 6 cas de la surveillance post-commercialisation). La majorité des cas étaient prospectifs (n=37) et sans information sur l'issue de grossesse. Un cas d'exposition professionnelle dont la grossesse est toujours en cours. La période d'exposition au cours de la grossesse n'est pas connue dans 26 cas. Parmi les rares cas avec issue de grossesse connue, une fausse couche et deux naissances vivantes sans anomalie congénitale signalée ont été rapportées. Les autres effets indésirables signalés étaient principalement des effets de réactogénicité vaccinale (n=6), des cas de zona (n=5) et une infection à HSV (n=1).

Un décès a été rapporté mais non évaluable en raison de données insuffisantes.

- **Allaitement :**

Aucun événement d'intérêt n'a été identifié.

VI/ Discussion des résultats

Le virus varicelle-zona (VZV) également appelé herpès virus humain 3 (HHV-3) est un herpès virus **neurotrope** responsable de la varicelle et du zona. Suite à une infection primaire dans l'enfance, le virus entraîne une varicelle puis entre dans une période de latence au sein du ganglion racinaire dorsal, dans les neurones sensitifs. En France, on estime que 90% des adolescents sont naturellement immunisés. En cas de stress, de vieillissement ou d'immunodéficience, une réactivation virale peut se faire et entraîner la survenue d'un zona. A l'inverse du ZOSTAVAX® qui était un vaccin vivant atténué, le vaccin recombinant SHINGRIX®, est recommandé par la HAS chez les patients immunodéprimés. Il contient l'adjuvant AS01B, particulièrement immunogène.

Ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance est le 1^{er} rapport sur le vaccin SHINGRIX®, même si un rapport intermédiaire portant sur le risque de réactivation VZV a été transmis à l'ANSM en décembre 2025. Il avait conclu à un signal potentiel de zona (notamment de zona ophtalmique) et donc de réactivation VZV.

Sur la période couverte de ce rapport de 2 ans, un total de 2128 cas d'effets indésirables a été rapporté. Entre 2024 et 2025, le taux de notification est en très légère baisse avec respectivement de [REDACTED] traités versus [REDACTED] avec un schéma à 1 dose et de [REDACTED]

L'analyse par tranche d'âge ainsi que la prise en compte du statut immunitaire des patients âgés de plus de 18 ans, permet de constater que les recommandations de la HAS ont été respectées chez plus de 85% des patients.

Les résultats de cette enquête montrent que globalement, le profil de sécurité est conforme à ce qui est attendu.

Les cas notifiés sont majoritairement non graves (85%) et surviennent préférentiellement après la D1 (60%). Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions au point d'injection (n=445, 21%, effet attendu), à type de rougeur, éruption, douleur, induration, inflammation, des infections zostériennes (n=411, 19%, en attente de réévaluation au niveau de l'EMA), de la fièvre/sensation de chaleur (n=225, 10%, effet attendu), des érythèmes (n=168, 8%, effet attendu) et/ou rash cutanés (n=117, attendu), un prurit (n=104, attendu pour prurit au site d'injection), une asthénie/fatigue (n=138, 6%, effet attendu), des céphalées (n=126, 6%, effet attendu), des extrémités douloureuses (n=120, 6%, effet non mentionné dans le RCP, principalement déclarés par le laboratoire et dont les symptômes peuvent être regroupés avec myalgies/arthralgies), myalgies (n=109, 5%, effet attendu), arthralgies (n=95, 4%, effet attendu), des paresthésies et dysesthésies (n=75, 3,5%, effet non mentionné dans le RCP, dont quelques-unes évoquent une possible atteinte des fibres nerveuses liée à l'injection intramusculaire mais d'autres, à distance, un autre type d'atteinte des nerfs) et des nausées (n=73, 3,4% effet attendu).

Les autres effets indésirables discutés ci-après sont ceux pour lesquels le CRPV rapporteur souhaite proposer soit une ouverture d'un signal potentiel soit les classer parmi les effets indésirables à surveiller. L'ordre de présentation des signaux potentiels puis des effets indésirables à surveiller correspond à celui des résultats. Dans le paragraphe qui suit, les signaux ne sont donc pas classés selon leur force ni leur risque.

Les signaux potentiels :

Concernant les réactivations VZV : le rapport intermédiaire ciblé sur l'analyse des cas de réactivation VZV issus de la BNPV et transmis à l'ANSM en décembre 2025 a conclu à un signal potentiel. En effet, parmi les cas retenus de réactivations VZV du rapport intermédiaire (02/10/2023 -21/11/2025), 129 étaient des réactivations cutanées VZV et 8 des zonas ophtalmiques. Ces réactivations VZV étaient survenues majoritairement (69%) après la D1. Le délai d'apparition (tout zona confondu) après la D1 était de $8 \pm 13,6$ jours.

Les cas issus des données du laboratoire durant la période couverte par ce rapport (02/10/2023 - 31/10/2025) confortent les données du rapport intermédiaire avec 279 cas supplémentaires d'infection zostérienne/herpétique (« Herpes viral infections » en HLT) dont 45 (16%) ont été codés comme graves et 6 cas de zonas ophtalmiques. Dans 210 cas (75%), l'infection zostérienne/herpétique est survenue après la D1. Le délai médian de survenue est de 13 jours (± 34 jours).

Il est à noter que dans le SOC affections de la peau, et non comptabilisés dans le SOC infectieux, d'autres cas d'effets indésirables en faveur d'une infection zostérienne/herpétique ont été rapportés. Ces cas peuvent être en faveur d'une réactivation VZV et venir renforcer le signal de réactivation VZV.

Concernant les **infections cutanées**, lors de la période couverte par ce rapport, deux cas d'infections graves (cellulite avec drainage de l'abcès et ulcération cutanée surinfectée) ont été rapportés chez deux patientes suivies pour une maladie auto-immune (██████████) et traitées par des médicaments immunosuppresseurs (██████████) (██████████). Dans le PBRER, ce sont 406 cas de cellulite qui ont été rapportés depuis l'AMM, correspondant à un taux de notification de ██████████ notifications pour 100 000 doses distribuées. Parmi ces cas, 56.4% sont considérés comme graves. Si la DAS ne met pas en évidence à ce jour de positivité, dans Vigilyze®, les cellulites ressortent avec un indice de disproportionnalité très positif à 4. Le CRPV rapporteur fait l'hypothèse que la réaction immune du vaccin, majorée de surcroît par l'adjuvant AS01, favorise une réaction inflammatoire importante, et donc la survenue d'un placard inflammatoire important, porte d'entrée de germes infectieux (streptocoque, staphylococcus lugdunensis...). L'article de W Katherine Yih (2022) (28), fait également mention de cas de cellulite. Les auteurs soulignent que la cellulite est un effet indésirable qui ne figure pas dans le RCP de SHINGRIX®, mais que des infections cutanées sont connues pour survenir après d'autres injections vaccinales. Le CRPV rapporteur propose l'ouverture d'un signal potentiel.

Concernant les **encéphalites virales**, l'analyse retrouve une encéphalite herpétique et une autre possiblement virale. Comme pour les atteintes cutanées (zona), une réactivation virale encéphalique peut être suspectée. La DAS pour encéphalites (soc infection) est positif avec un index à 95639. D'après le PBRER, 109 encéphalites possiblement infectieuses ont été rapportées, dont 8 encéphalites à VZV. Enfin, la publication de Pane *et al* (2024) (5), décrit également la survenue d'un zona suivi d'une encéphalite VZV à J+8 de la D2 SHINGRIX®, en faveur d'une association possible. Le CRPV rapporteur propose donc que les encéphalites virales (VZV/HSV) fassent l'objet d'un signal potentiel, en cohérence avec le signal de zona et réactivation VZV/HSV proposé dans le rapport intermédiaire.

Durant la période de ce rapport, 43 cas de **vertiges** ont été rapportés dont un cas de rechallenge positif après la D2 et une chute consécutive à ces vertiges. Ils sont survenus principalement dans les 24h suivant la vaccination, et dans un quart des cas un contexte de syndrome grippal ou pseudo grippal est associé. A noter, trois cas de suspicions de névrite vestibulaire également rapportés. Dans le PBRER, depuis l'AMM, un total de 308 vertiges et 2170 sensations vertigineuses/troubles de l'équilibre ont également été rapportés. Même si l'indice de disproportionnalité dans Vigilyze® reste pour l'instant négatif, le CRPV rapporteur propose l'ouverture d'un signal potentiel pour cet effet indésirable potentiellement grave (risque de fracture).

Les **pertes de la conscience** (syncope, perte de connaissance, évanouissement), sont au nombre de 14, majoritairement graves (92,8%). La DAS ne met pas en évidence à ce jour de positivité. L'indice de disproportionnalité dans Vigilyze® de syncope est de +0.7. Si le risque de syncope est mentionné dans le RCP dans la rubrique des précautions d'emploi, c'est dans le cadre d'une réaction d'anxiété à l'injection du vaccin c'est-à-dire ne prenant en compte que les pertes de conscience survenant dans un délai de <2h. Or, dans 80% des cas analysés dans ce rapport, le délai de survenue était >2h, moins en faveur, a priori, d'une réaction d'anxiété. De même, dans l'analyse des cas issus du PBRER, le laboratoire a exclu 84% des cas de syncope de son analyse, en raison de ce délai >2h. Le CRPV rapporteur souhaite qu'une analyse de ces cas exclus soit réalisée, ceci en raison du nombre de cas important, de la gravité et des conséquences (chutes et fractures) possibles. Il propose l'ouverture d'un signal potentiel pour cet effet indésirable.

Concernant les 11 cas de **paralysies faciales** rapportés, elles étaient graves dans 90,1%. Dans trois cas des facteurs confondants ont été identifiés à savoir une infection à EBV, un contexte d'AVC ou une co-vaccination par REPEVAX® (B4). Pour un cas, l'hypothèse d'une paralysie faciale dans un contexte de zona a été proposée. Dans le PBRER, les atteintes des nerfs (toutes confondues, dont les paralysies faciales), représentent 13% (n=3134) des effets indésirables neurologiques. Dans la littérature, des cas de paralysie faciale ont également été rapportés (14,20,23-24). Jorge Sanchez *et al* (24) évoquent l'hypothèse d'une réponse immunomodulatrice entraînant des lésions des neurones périphériques et affectant les gaines de myéline et les axones environnants. Le CRPV rapporteur propose que les paralysies faciales soient un signal potentiel. L'indice de disproportionnalité dans Vigilyze®, est de +2.

Concernant le **syndrome de Guillain-Barré**, cet effet indésirable ayant été confirmé au niveau européen depuis l'ouverture de l'enquête, les cas de SGB et de polyradiculonévrites ne feront pas l'objet d'une analyse plus approfondie.

Concernant le **syndrome grippal/syndrome pseudo-grippal**, 83 cas ont été rapportés durant la période de l'enquête. La DAS est positive avec un index à 11967. Dans le PBRER, un total de 448 cas de syndrome grippal a été rapporté depuis l'AMM soit environ 2% des effets indésirables infectieux. Il s'agit possiblement de syndromes pseudo-grippaux. De plus, dans le SOC troubles généraux, 3208 autres cas de « influenza like illness » ont été rapportés. L'indice de disproportionnalité dans Vigilyze®, est de +1.8. Sachant qu'il est déjà fait mention dans la rubrique effets indésirables du RCP, de fièvre, frissons, myalgies, arthralgies (qui en soient constituent un syndrome pseudo-grippal), on peut considérer que ce signal potentiel n'est pas à faire remonter dans ce 1^{er} rapport.

Effets indésirables à surveiller :

Les **encéphalites non infectieuses** avaient fait l'objet d'un signal, initié par la publication Madani *et al* (2025) (17) qui décrit deux cas d'encéphalite auto-immune survenues respectivement à J+7 et J+9 de la vaccination par SHINGRIX®. Ce signal a été réfuté par la suite. A noter cependant un cas marquant supplémentaire qui a été reçu après la période de ce rapport. Pour ce cas d'encéphalite, l'ensemble du bilan étiologique très complet est resté négatif : EEG, scanner cérébral, PL, bilan auto-immun (Ac anti-nucléaires, anti-antigènes-onconeuraux). Les cliniciens évoquent une possible encéphalite auto-immune.

Dans Vigilyze®, l'indice de disproportionnalité pour le PT « encéphalite » (prenant en compte aussi bien le SOC infectieux que neurologique) est de +2.3. Aussi, les encéphalites non infectieuses feront l'objet d'une surveillance rapprochée.

Les **paresthésies et dysesthésies** représentant 20% des effets indésirables des Affections du système nerveux et pouvant s'intégrer dans le cadre d'une possible névrite ($\pm$ zostérienne), ces effets sont à surveiller.

Des cas de **maladies auto-immunes ou de poussées de maladies auto-immunes** sont décrites aussi bien dans l'analyse que dans le PBRER et la littérature. Celles-ci peuvent concerner divers organes avec des atteintes cutanées (pemphigoïdes bulleuses, purpura d'Henoch-Shönlein, poussée de psoriasis, dermatose neutrophilique, vitiligo), vasculaires (vascularite à ANCA), gastro-intestinales (poussée de RCH), hématologiques (PTI, anémie hémolytique auto-immune, ...), musculosquelettiques (PR et PPR), ou encore neurologiques (encéphalite). Il ne peut pas être exclu que la réaction immunitaire induite par le vaccin favorise la survenue de ces poussées de maladies auto-immunes ou soit un facteur déclenchant sur un terrain prédisposé. Aussi, le CRPV rapporteur propose que les maladies auto-immunes ou poussées de maladies auto-immunes soient des effets indésirables à surveiller, dans l'attente des résultats de l'étude ZOSTER 069. Cette étude vise à évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin sur une période de 30 jours chez les patients présentant des maladies inflammatoires à médiation immune préexistantes. Cette courte période est justifiée par le laboratoire pour diminuer le risque d'inclure des fluctuations propres à la maladie inflammatoire du patient. Pour rappel, il s'agit dans le cadre du PGR d'un risque potentiel important.

Peu de cas de **pancréatites** ont été retrouvés sur cette période. Toutefois, un cas de rechallonge positif a été identifié. Bien que dans ce cas, la patiente ait un ATCD de troubles pancréatiques, la chronologie et l'absence d'étiologie retrouvée questionne sur l'imputabilité du vaccin. La DAS comme l'indice de disproportionnalité restent négatifs. D'après le PBRER, 21 cas graves ont été rapportés, sans qu'une analyse n'ait été réalisée par le laboratoire. Il pourrait être demandé au laboratoire de réaliser une analyse de ces cas et notamment des cas de rechallonge positif. Le CRPV rapporteur propose que les pancréatites soient des effets indésirables à surveiller.

Dans ce rapport six **effets thromboemboliques** ont été identifiés, notamment quatre embolies pulmonaires dont une associée à une thrombose de la veine jugulaire. Dans deux cas, aucune étiologie n'a été retrouvée. Un cas d'infarctus du myocarde aigu à surélévation du segment ST est survenu le lendemain de la vaccination chez un patient présentant de nombreuses comorbidités cardiaques. Un syndrome grippal était associé dans ce cas, ce qui interroge la survenue d'éventuelle complication cardiaque en cas de réactogénicité au vaccin, chez des patients prédisposés. La DAS comme l'indice de disproportionnalité restent négatifs. D'après le PBRER, des événements thromboemboliques ont été la cause de décès en post-AMM, sans qu'un lien avec la vaccination n'ait été établi. Ainsi, si peu d'effets thromboemboliques ont été rapportés à ce jour, au vu de leur gravité, ils devraient faire l'objet d'une surveillance étroite.

Concernant les troubles auditifs, trois cas de **surdité** ont été rapportés, dans un délai de 8h à 2,5 jours après la vaccination. La DAS ne met pas en évidence à ce jour de positivité. Dans Vigilyze®, les « Surdité unilatérale » et « Surdité neurosensorielle » ont un indice de disproportionnalité respectivement 2 et 2,8. Dans le PBRER, les surdités représentent 18% des effets indésirables du SOC ORL. Si une atteinte du nerf auditif en lien avec une névrite peut être suspectée, le manque d'information sur l'audiogramme ou l'absence d'audiogramme disponible ne permet pas de confirmer cette hypothèse. Aussi, le CRPV rapporteur propose que la surdité soit un effet indésirable à surveiller.

Parmi les autres cas d'intérêt détaillées dans ce rapport, figurent les **troubles du rythme cardiaque**. En effet, près d'une vingtaine de cas ont été rapportés avec majoritairement des palpitations et des tachycardies, possiblement en lien avec le contexte de réactogénicité au vaccin. D'après les données du PBRER, les tachycardies représentent 42% des effets indésirables cardiaques. Concernant les **arythmies**, elles ont fait l'objet d'un signal qui a été clos. La DAS comme l'indice de disproportionnalité restent négatifs. Aussi, si à ce jour les informations ne sont pas suffisantes pour ouvrir ou maintenir un signal, le CRPV rapporteur propose que les troubles du rythme restent des effets indésirables à surveiller.

Trois cas de **myocardites** et trois cas de **péricardites** ont été analysés. Le délai de survenue était majoritairement dans les 48h suivant la vaccination (66,7%). Dans deux cas de myocardite, une co-vaccination soit par PREVENAR20® soit par REPEVAX® est mentionnée ; à noter toutefois que la myocardite n'est pas un effet indésirable décrit avec ces vaccins. Les DAS pour myocardite et péricardite ne mettent pas en évidence de positivité. De même, l'indice de disproportionnalité reste négatif. D'après le PBRER, les myocardites et péricardites représentent respectivement 2 et 3% des maladies cardiaques. D'autres cas ont été rapportés dans la littérature (14). Aussi, si à ce jour les informations ne semblent pas suffisantes pour ouvrir un signal potentiel, le CRPV rapporteur propose que les myocardites et péricardites soient des effets indésirables à surveiller.

Par ailleurs, le laboratoire a codé **46 cas « érythème des extrémités »**. Le rapporteur souhaite des précisions sur ces cas. Peut-il s'agir de cas de zona suspecté ou de douleurs zostériennes (n=5) comme parfois mentionné dans le narratif mais non codé, ou plutôt de réactions au point d'injection (n=41).

Enfin, dans ce rapport, la majorité des cas en lien avec un problème de produit, une exposition accidentelle cutanée, une erreur médicamenteuse ou un mésusage est rapportée par le laboratoire, permettant sur ce point, de compléter les données issues de la BNPV. Les cas de mésusage mettent en évidence principalement des problématiques liées à la préparation et l'administration du vaccin. Et, possiblement en lien avec cette difficulté de préparation du vaccin, une formulation en

suspension injectable, présentée dans une seringue préremplie, a été développée par le laboratoire. Une AMM pour cette nouvelle formulation a été accordée (cf annexe 2).

VII / Conclusion

Le CRPV rapporteur propose d'identifier comme signaux potentiels : les réactivations VZV considérées comme signal fort/risque important (en raison du risque de zonas ophtalmiques) ; les syncopes/pertes de connaissance considérées comme un signal fort/risque important et les paralysies faciales considérées comme un signal fort/risque important, les infections cutanées (cellulite), pouvant survenir indépendamment d'une erreur médicamenteuse considéré comme un signal modéré/risque important, les encéphalites virales signal modéré/risque important, les vertiges considérés comme un signal modéré/risque moyen.

De plus, il propose les effets à surveiller suivants : surdité, maladie auto-immune/poussée de maladie auto-immune, péricardite, myocardite, troubles du rythme, paresthésies, effets thrombo-emboliques, encéphalite (non infectieuse) et pancréatite.

Le CRPV rapporteur est en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance. Pour le prochain rapport, le CRPV rapporteur demande au laboratoire de fournir des informations complémentaires sur les cas de pharmacovigilance (cf Annexe 7).

➤ **Résumé des caractéristiques du produit SHINGRIX® (Consulté le 15/12/2025)**

Lien vers le RCP de la Base de données publique https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/SHINGRIX-epar-product-information_fr.pdf

➤ **Notice (Consulté le 15/12/2025)**

Lien vers le RCP de la Base de données publique https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/SHINGRIX-epar-product-information_fr.pdf

➤ **Références bibliographiques**

1. Ishihara, R.; Watanabe, R.; Shiomi, M.; Katsushima, M.; Fukumoto, K.; Yamada, S.; Okano, T.; Hashimoto, M. Exploring the Link between Varicella-Zoster Virus, Autoimmune Diseases, and the Role of Recombinant Zoster Vaccine. *Biomolecules* 2024, 14, 739. <https://doi.org/10.3390/biom14070739>
2. Pollack, B., Patel, V., & Ye, C. (2024). S3905 Smoke and Mirrors: Infliximab Biosimilar Induced Pustular Psoriasis After Immunization. *American Journal of Gastroenterology*, 119(10S), S2545-S2545. doi:10.14309/01.ajg.0001044988.93618.e1
3. Arévalo-Cañas C, Arévalo-Serrano J, de Mon-Soto MÁ. First case of lupus induced by the SHINGRIX vaccine: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2025 Jul;44(7):3119-3125. doi: 10.1007/s10067-025-07529-2. Epub 2025 Jun 11. PMID: 40500571; PMCID: PMC12234599.
4. Liu X, Song D, Jiang X. Unilateral Laterothoracic Exanthem in an Adult Following Recombinant Zoster Vaccination. *Dermatol Pract Concept*. 2025;15(3):5370. doi:10.5826/dpc.1503a5370
5. Pane M, Harrell C, Pickell SC. Herpes Zoster and Varicella Encephalitis Following the Recombinant Zoster Vaccine. *Cutis*. 2024 Feb;113(2):E14-E15. doi: 10.12788/cutis.0961. PMID: 38593103.
6. Muttucumaru R, Lau CL, Leeb A, Mills DJ, Wood N, Furuya-Kanamori L. Post-marketing surveillance of 10,392 herpes zoster vaccines doses in Australia. *Vaccine*. 2024 May 10;42(13):3166-3171. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.066. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38677792.
7. Wang J, Du J, Liu Y, Xu Y, Han J, Zhang X. Post-Marketing Surveillance of Adverse Events for the Recombinant Zoster Vaccine Among the Population over 50 Years Old in Hangzhou, China. *Vaccines (Basel)*. 2024 Dec 6;12(12):1376. doi: 10.3390/vaccines12121376. PMID: 39772038; PMCID: PMC11680005.
8. Sun X, Zhang L, Zhang T, Sun J, Xu Y, Liu L, Liu YB, Hu R, Fu Y, Wang Z, Sun H. Surveillance on the coverage of herpes zoster vaccine and post-marketing adverse events in Jiangsu province, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2025 Dec;21(1):2449714. doi: 10.1080/21645515.2025.2449714. Epub 2025 Jan 19. PMID: 39827897; PMCID: PMC12934149.
9. Diamantopoulos PT, Kontandreopoulou CN, Stafylidis C, Vlachopoulou D, Smilakou S, Patsialos I, Syriopoulou S, Gkikas A, Athanasopoulos EN, Vogiatzakis A, Panousi E, Kyriakakis G, Anastasopoulou A, Mantzourani M, Labropoulou V. Immunogenicity and Safety of the Recombinant Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Multiple Myeloma. *Vaccines (Basel)*. 2024 Oct 25;12(11):1216. doi: 10.3390/vaccines12111216. PMID: 39591119; PMCID: PMC11598597.
10. Eshet Y, Eifer M, Domachevsky L, Tau N. Hypermetabolic Axillary Lymphadenopathy After SHINGRIX Vaccination for Varicella Zoster Virus. *Clin Nucl Med*. 2024 Mar 1;49(3):e127-e128. doi: 10.1097/RLU.0000000000005039. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38271246.
11. Schmidt N, Maitland H. Acute Immune Thrombocytopenia following administration of SHINGRIX recombinant zoster vaccine. *Am J Hematol*. 2021 May 1;96(5):E136-E137. doi: 10.1002/ajh.26143. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33630318.
12. Drmota J, Quader KS, Naeem S. Post-SHINGRIX Vaccination Guillain-Barré Syndrome Presentation in the Emergency Department: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2025 Jan 21;17(1):e77777. doi: 10.7759/cureus.77777. PMID: 39981465; PMCID: PMC11841657.
13. Wons MJ, Vaghela A, Khalid A, Brooks BD. Serious and Progressive Neuropathy Presumably Post-SHINGRIX Vaccination. *Reports (MDPI)*. 2024 Jan 13;7(1):5. doi: 10.3390/reports7010005. PMID: 40729254; PMCID: PMC12225469.
14. Li Y, Xia H, Zhang H, Lu Y, Zhou H, Yu R, Huang P. The safety of co-administration of recombinant zoster vaccine (SHINGRIX) and influenza vaccines in the elderly in VAERS during 2018-2024. *Hum Vaccin Immunother*. 2025 Dec;21(1):2525603. doi: 10.1080/21645515.2025.2525603. Epub 2025 Jul 11. PMID: 40641250; PMCID: PMC12258169.

15. Asada S, Odera H, Morishita K, Mori S. Myasthenia Gravis Presenting With Vocal Cord Paralysis As the Initial Symptom Occurring One Week Following Herpes Zoster Vaccination: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2025 May 4;17(5):e83454. doi: 10.7759/cureus.83454. PMID: 40462824; PMCID: PMC12132085.
16. Hollar S, Khalid A, Brooks BD, Wons M. Prolonged Neurological and Musculoskeletal Symptoms Following SHINGRIX Vaccination. *Reports (MDPI)*. 2024 Oct 9;7(4):83. doi: 10.3390/reports7040083. PMID: 40757674; PMCID: PMC12199863.
17. Madani TA, Khoja AA, Abuzinadah AR, Abbas GM, Alotaibi AA, Alshehri ZI, Madani ST. Post-vaccinal seronegative autoimmune encephalitis following recombinant zoster vaccination in two immunocompetent patients. *J Infect Chemother*. 2025 Jun;31(6):102713. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102713. Epub 2025 Apr 18. PMID: 40254183.
18. Kojima S, Iwamoto T, Kobayashi Y, Kato M, Takizawa F, Ida T, Suzuki J, Toda Y, Miyachi K, Iwata A, Furuta S, Ikeda K, Nakajima H. Immunogenicity and influence on disease activity of recombinant zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs. *RMD Open*. 2024 Feb 21;10(1):e003902. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003902. PMID: 38388170; PMCID: PMC10882334.
19. Lucas Hernández A, Shovman O, Langevitz P, Shoenfeld Y. Herpes vaccine, splenectomy, and thymectomy associated with autoimmune diseases and the kaleidoscope of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2024 Apr;23(4):103518. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103518. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38382859.
20. D H Kim, Y H Park, S B Kang, K O Kim, S H Park, Y J Lee, J Lee, W Moon, S J Park, S Y Na, E S Kim, S J Oh, S Y Shin, IBD research group of KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases), P0592 Safety of the Adjuvant Recombinant Herpes Zoster Vaccine in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Real-World Study, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 19, Issue Supplement_1, January 2025, Pages i1178–i1180, doi.org:10.1093/ecco-jcc/jjae190.0766
21. Stefanizzi P, Moscara L, Palmieri C, Martinelli A, Di Lorenzo A, Venerito V, Germinario CA, Tafuri S. Safety profile of recombinant adjuvanted anti-herpes zoster vaccine (RZV) in high-risk groups: Data from active surveillance program. Puglia (Italy), 2021-23. *Vaccine*. 2024 Apr 30;42(12):2966-2974. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.024. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38582693.
22. Trinco A, Zicarelli F, Romano F, Oldani M, Riva A, Invernizzi A. Unilateral uveitis following adjuvanted Varicella-Zoster subunit vaccine in a patient with previously resolved Varicella Zoster acute retinal necrosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2025 Aug 2;15(1):58. doi: 10.1186/s12348-025-00508-3. PMID: 40751852; PMCID: PMC12317926.
23. Schmader KE, Walter EB, Talaat KR, Rountree W, Poniewierski M, Randolph E, Leng SX, Wunderlich B, McNeil MM, Museru O, Broder KR. Safety of Simultaneous Vaccination With Adjuvanted Zoster Vaccine and Adjuvanted Influenza Vaccine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Oct 1;7(10):e2440817. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.40817. PMID: 39446325; PMCID: PMC11581605.
24. Sanchez J, DeLosSantos H, Dandamudi M, Freddo L, Macchiavello GA. A Case Report of Shingles Vaccine as a Cause of Third Nerve Palsy: A Novel Etiology. *Cureus*. 2024 Apr 26;16(4):e59086. doi: 10.7759/cureus.59086. PMID: 38803709; PMCID: PMC11128331.
25. Lasagna A, Mele D, Bergami F, Alaimo D, Dauccia C, Alessio N, Comolli G, Pasi F, Muzzi A, Novelli V, Baldanti F, Pedrazzoli P, Cassaniti I. The immunogenicity and the safety of the adjuvanted glycoprotein E (gE)-based recombinant vaccine against herpes zoster (RZV) in cancer patients during immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 15;19(3):2288282. doi: 10.1080/21645515.2023.2288282. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38037900; PMCID: PMC10732600.
26. Kakodkar P, Shekari N, Mainra R, Webster D, Pearce T, Wu F, Mostafa A. Vaccine-induced donor-specific HLA antibodies: a case report highlighting sensitization risks in renal transplant waitlisted patients. *Front Immunol*. 2025 Mar 14;16:1567377. doi: 10.3389/fimmu.2025.1567377. PMID: 40160827; PMCID: PMC11949935.
27. P Kakodkar, D Webster, T Pearce, F Wu, A Mostafa, B Johnston, N Shekari, Case Report: Emergence of de novo Donor-Specific HLA antibodies post Pneumococcal & Varicella Zoster Vaccinations in Waitlisted Renal Transplant Candidate, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 162, Issue Supplement_1, October 2024, Pages S97–S98. doi: 10.1093/ajcp/aqae129.217
28. Yih WK, Kulldorff M, Dashevsky I, Maro JC. A Broad Safety Assessment of the Recombinant Herpes Zoster Vaccine. *Am J Epidemiol*. 2022 Mar 24;191(5):957-964. doi: 10.1093/aje/kwac030. PMID: 35152283; PMCID: PMC9071519.

Annexe 1: Présentation qualitative complémentaires des cas d'effets indésirables (BNPV + Laboratoire)

1. Présentation qualitative des cas notifiés des cas d'Affections endocriniennes (n=1)

Un cas rapporte douleur, arthralgie et fatigue après une D1 de SHINGRIX®. Le déclarant rapporte également que la patiente prend des médicaments pour la thyroïde, et qu'il peut s'agir d'un trouble thyroïdien (sans autre information).

2. Présentation qualitative des cas notifiés des cas d'Affections hépatobiliaires (n=4)

Un cas a été identifié dans la BNPV. Il s'agit d'un patient de [REDACTED] ans [REDACTED] qui a présenté à J1 d'une dose de SHINGRIX® (dose inconnue) une fièvre persistant pendant [REDACTED] semaines sans autre cause apparente et d'évolution favorable, s'accompagnant également de [REDACTED]

Trois autres cas (dont 1 grave) ont été identifiés par le laboratoire :

- un cas non grave de douleur hépatique après la D1 de SHINGRIX®, [REDACTED] e.
- un cas non grave de trouble hépatique (sans information complémentaire).
- un cas grave de cytolysse hépatique, [REDACTED] mois d'une semaine après une D1 de SHINGRIX® [REDACTED] e. La biologie réalisée [REDACTED] avant la vaccination était sans anomalie. Devant ces symptômes un scanner a été réalisé et ne retrouve rien. L'évolution est favorable.

3. Présentation qualitative des cas notifiés des cas d'Actes médicaux et chirurgicaux (n=6)

Aucun cas BNPV n'a été identifié dans ce SOC.

Six cas issus du laboratoire ont été retrouvés.

Parmi ces cas, les effets indésirables codés par le laboratoire sont : transplantation hépatique, pontage coronarien, hospitalisation (n=3) et transplantation d'organe. Dans 5 cas, il est mentionné que le délai du schéma vaccinal n'avait pas été respecté en raison de l'effet codé. Cas succincts.

4. Présentation qualitative des cas notifiés des cas Affections des organes de reproduction et du sein (n=6)

Un cas BNPV et cinq cas (1 grave) issus du laboratoire ont été identifiés :

- une gêne mammaire et une lymphadénopathie à J [REDACTED] d'une D2 de SHINGRIX®. Les effets étaient en cours de rétablissement au moment du signalement.
- un cas de gonflement des seins associé à un zona.
- une douleur pelvienne et une mastodynie (associées à d'autres symptômes) à J [REDACTED] d'une D1 de SHINGRIX®. L'évolution était inconnue.
- un hématome mammaire et une lymphadénopathie axillaire à J [REDACTED] d'une D1 de SHINGRIX®. L'évolution était inconnue.
- une dysfonction érectile (cas grave) à J [REDACTED] d'une D1 de SHINGRIX®. Le patient n'était pas rétabli au moment du signalement.

5. Présentation qualitative des cas notifiés des Caractéristiques socio-environnementales (n=22)

Dans la BNPV, seul un cas grave d'incapacité de marcher dans un contexte de Syndrome de Guillain-Barré a été identifié.

Vingt-et-un cas ont été identifiés par le laboratoire.

Parmi ces cas, 12 mentionnent un alitement majoritairement dans un contexte fébrile (n=11, 92%). Sept (58%) sont survenus après la D1, 4 après la D2 (33%) et la dose est inconnue dans un cas (8%). Dans 4 cas le délai de survenue était dans les 24h suivant la D1 ; <15j après la D1 (n=1) ; <30j après la D2 (n=1), 82j après D2 ; et non précisé dans 5 cas. Un cas est discuté dans la partie « névrite vestibulaire ».

Six cas (dont 1 grave) rapportent des activités quotidiennes altérées.

Le cas grave concerne une patiente (âge inconnu) [REDACTED]. A J [REDACTED] de la D1 SHINGRIX®, elle présente fatigue, faiblesse, douleurs musculaires et articulaires intenses et frissons, [REDACTED]. L'évolution n'était pas favorable avec une persistance des symptômes [REDACTED].

Dans un cas, une patiente [REDACTED] a présenté des douleurs musculaires progressives, en particulier des douleurs au niveau des articulations, entraînant une perte d'autonomie [REDACTED].

Dans un cas, une réactivation d'une ancienne douleur inflammatoire [REDACTED] après la D1 par SHINGRIX® et a entraîné une incapacité à bouger le bras [REDACTED]. A noter que l'injection a eu lieu dans le ventre. L'évolution était inconnue.

Un cas grave rapporte une douleur localisée dans le bras dans un premier temps, puis des douleurs musculaires, une raideur et enfin une immobilité chez une patiente [REDACTED] ayant reçu une D1 de SHINGRIX®. L'évolution a été favorable.

Un cas grave d'altération de la capacité à conduire dans un contexte de perte de connaissance est décrit dans la partie correspondante.

6. Présentation qualitative des cas notifiés des Troubles du métabolisme et de la nutrition (n=22)

Parmi ces cas, ont été rapportés dans la BNPV: anorexie (n=2) dans un contexte fébrile, hyperventilation avec tétanie associée à des myalgies et tachycardie (n=1, cas succinct), hyperferritinémie avec myalgies, CRP et GGT augmentées (n=1). Deux cas graves ont été rapportés : un cas de malaise avec vomissements, hyperglycémie et hypotension ; et un cas d'hypokaliémie symptomatique [REDACTED] chez une patiente [REDACTED].

Seize cas (dont 6 graves) ont été identifiés par le laboratoire, majoritairement associés à d'autres symptômes : pertes d'appétit (n=12 dont un rechallenge positif ; 5 graves associées à des syncopes (n=3), tachycardie (n=1), paralysie (n=1)), déshydratation (n=2 ; 1 grave), hyponatrémie (n=1) et hypoglycémie (n=1).

7. Présentation qualitative des cas notifiés des cas de Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) (n=1)

Seul un cas succinct issu du laboratoire a été identifié sur la période étudiée.

Il s'agit d'un patient (âge inconnu), présentant des ATCD de zona. Il a reçu la D1 de SHINGRIX® et après un délai inconnu, un **cancer** (localisation inconnue) a été diagnostiqué.

8. Présentation qualitative des cas notifiés des cas Affections du rein et des voies urinaires (n=11)

Au total 11 cas d'affections du rein et des voies urinaires ont été identifiés (6 cas BNPV et 5 cas labo).

En dehors des cas décrits ci-dessous, il a été retrouvé : un cas de polyurie nocturne, deux cas de pollakiurie, un cas de dysurie (dans un contexte de syndrome de Guillain-Barré), un cas d'urines foncées, un cas d'incontinence et un cas d'anomalie urinaire (absence de sensation d'uriner).

Un cas grave de colique néphrétique, a été déclaré par un médecin. Il concerne une patiente de [REDACTED] aux ATCD de colique néphrétique ([REDACTED]) et traitée par LIPTRUZET®, LERCAN®, UVEDOSE® et KARDEGIC®, qui a présenté à J1 de la D2 de SHINGRIX® une colique néphrétique. L'évolution a été favorable après prise en charge aux urgences.

Trois cas d'insuffisance rénale :

- Un cas grave d'insuffisance rénale aiguë [REDACTED] qui a été mis à jour par la suite. Ce cas ayant ensuite fait l'objet d'un cas marquant, il est présenté dans la partie relative aux cas marquants.
- Un cas grave d'insuffisance rénale, chez un patient de [REDACTED] ans (sexe inconnu). Après une D1 de SHINGRIX® (délai de survenue inconnu), le patient présente une insuffisance rénale, qui n'était pas objectivée sur une analyse sanguine réalisée avant la vaccination. [REDACTED].
- Un cas grave (succinct issu du laboratoire) dans un contexte de traitement sous valaciclovir.

9. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections psychiatriques (n=26)

Au total, vingt-six cas d'Affection psychiatriques ont été rapportés sur la période. En dehors des troubles du sommeil, il s'agissait d'hallucinations (n=3 ; dans un contexte fébrile pour un cas), de troubles du sommeil (n=13), de désorientation temporo-spatiale (n=1), crise d'angoisse/de panique (n=2), anxiété (n=1), trouble de l'alimentation (n=1), état dépressif (n=1), état confusionnel (n=1), décompensation psychiatrique (n=1), personnalité hypocondriaque (n=1), agitation (n=1).

10. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n=30)

Parmi ces cas, ont été rapportés de la toux (n=7, dont un avec mal de gorge et un cas une sensation d'étouffement), une difficulté respiratoire (n=4), une détresse respiratoire (n=2 ; dont 1 décès décrit dans la partie relative aux cas de décès), un essoufflement (n=2, dont un cas avec oppression thoracique et fièvre), un trouble pulmonaire (n=2), une gêne respiratoire (n=1), une épistaxis (n=1), un asthme nocturne (n=1), une pneumopathie (n=1 ; cas grave décrit dans la partie « vertiges »), et 1 cas de rhinorrhée, éternuements, congestions pulmonaire et nasale.

11. Présentation qualitative des cas notifiés des Affections oculaires (n=32)

En dehors des cas décrits ci-dessous, il a été retrouvé : douleur oculaire (n=6 ; 1 cas grave), œdème palpébral (n=2), érythème des paupières (n=2), gêne oculaire (n=2), photophobie (n=1), rougeur oculaire (n=2), vision floue (n=1), gonflement oculaire (n=2), prurit des paupières (n=1), larmoiement (n=1), diminution de la sensibilité cornéenne (n=1), œil irrité (n=1), troubles visuels (n=1), vision diminuée (n=1), vision floue (n=1), œdème oculaire (n=1), douleur oculaire (n=1).

Un cas de picotements oculaires dans le contexte d'une exposition professionnelle par contact avec les yeux.

Dans 3 cas, une suspicion/diagnostic de zona ophtalmique était évoquée.

Autres cas rapportés :

Un cas non grave de troubles de la vision déjà décrit dans le SOC Affection de l'oreille.

Un cas non grave et non médicalement confirmé de perte transitoire de la vision unilatérale, chez un patient de [REDACTED] ans [REDACTED] après la D2 de SHINGRIX®, apparition d'un voile visuel suivi d'une perte progressive complète de la vision unilatérale, entièrement réversible en [REDACTED] minutes.

Un cas grave d'hémorragie sous-conjonctivale, déclaré par un pharmacien. Patiente de [REDACTED] ans, [REDACTED]. Elle a été vaccinée par la D1 de SHINGRIX®. Les [REDACTED] jours qui ont suivi ont été marqués par une hémorragie sous conjonctivale de l'œil gauche, une douleur au point d'injection et une fatigue. Elle rapporte également une [REDACTED].

Un cas grave de nouvel épisode d'endothélite cornéenne déclaré par un médecin (cas marquant). Il concerne une patiente de [REDACTED] ans, [REDACTED]. Environ une semaine avant la D1 de SHINGRIX®, la patiente consulte en urgence devant une rougeur de l'œil et le spécialiste suspecte une complication au niveau du greffon. Un traitement par [REDACTED] est mis en place, avec une bonne évolution en quelques jours. [REDACTED] à J8 de la vaccination, la patiente décrit une vision floue. A J [REDACTED], consultation [REDACTED]. Le clinicien suspecte une réactivation virale dans le greffon, antérieure à la vaccination, mais possiblement accélérée après celle-ci. Mise en place d'un traitement par [REDACTED].

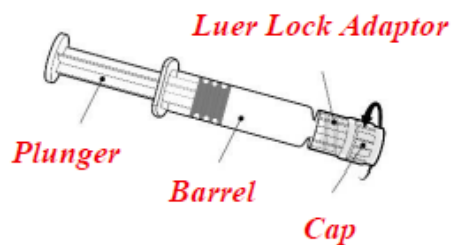
Use and Handling

(...)

Fully liquid formulation (pre-filled syringe)

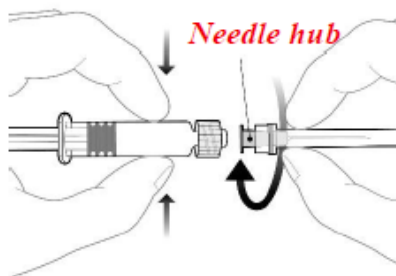
The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of appearance. If either is observed, do not administer the vaccine.

Instructions for the pre-filled syringe



Hold the syringe by the barrel, not by the plunger.

Unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.



To attach the needle, connect the hub to the Luer Lock Adaptor and rotate a quarter turn clockwise until you feel it lock.

Do not pull the syringe plunger out of the barrel. If it happens, do not administer the vaccine.

Annexe 3 : Analyse de la DAS envoyée par l'ANSM

IDX	PT_NAME	SOC_NAME	COUNT	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
1210	Zona	Infections et infestations	103	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
2847	Douleur au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	60	Listé en 4.8		
3245	Réaction au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	49	Listé en 4.8		
3361	Réaction au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	45	Listé en 4.8		
4052	Érythème au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	35	Listé en 4.8		
4961	Érythème au site de vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	30	Listé en 4.8		
5366	Fièvre	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	83	Listé en 4.8		
6057	Inflammation au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	22	Listé en 4.8		
6600	Syndrome de Guillain-Barré	Affections du système nerveux	18	Listé en 4.8	Signal confirmé	
7441	Gonflement au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15	Listé en 4.8		

7562	Rash vésiculeux	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	18	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
8185	Douleur au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	39	Listé en 4.8		
10320	Réaction à une immunisation	Lésions, intoxications et complications d'interventions	38	Non listé		
10410	Prurit au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	12	Listé en 4.8		
10489	Céphalée	Affections du système nerveux	78	Listé en 4.8		
10758	Réactivation de zona	Infections et infestations	7	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
10899	Myalgie	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	53	Listé en 4.8		
11165	Asthénie	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	64	Non listé		
11967	Syndrome grippal	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	54	Non listé		Demande d'ouverture d'un signal potentiel par le CRPV rapporteur
12849	Arthralgie	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	44	Listé en 4.8		
13958	Frissons	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	26	Listé en 4.8		
16481	Rash prurigineux	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	18	Non listé		
17868	Herpès buccal	Infections et infestations	8	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
18041	Zona ophtalmique	Infections et infestations	7	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)

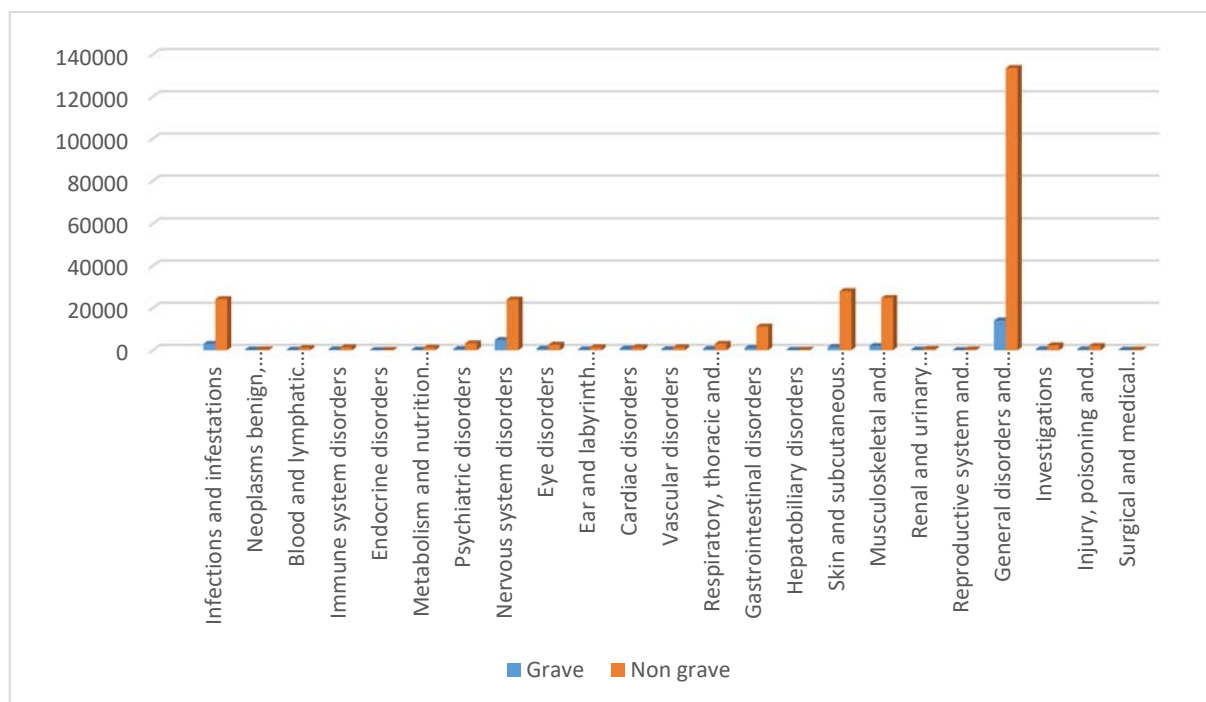
19413	Névralgie postherpétique	Affections du système nerveux	4	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
21067	Fatigue	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	41	Listé en 4.8		
22379	Extrémités douloureuses	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	20	Non listé		
23344	Rash au site de vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4	Listé en 4.8		
27489	Névralgie	Affections du système nerveux	7	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
29974	Oedème au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	Listé en 4.8		
30557	Réaction au site d'administration	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4	Listé en 4.8		
31586	Bulle	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6	Non listé		
31706	Érythème	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	37	Non listé		
31919	Cervicalgie	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	7	Non listé		
32418	Chaleur cutanée	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4	Non listé		
33089	Oedème au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	Listé en 4.8		
33107	Sensation de brûlure	Affections du système nerveux	8	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
33355	Érythème induré de Bazin	Infections et infestations	3	Non listé		
34645	Paralyse faciale	Affections du système nerveux	7	Non listé		Signal potentiel pour le CRPV rapporteur

36006	Complication de la vaccination	Lésions, intoxications et complications d'interventions	4	Non listé		
38343	Inflammation au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	Listé en 4.8		
39473	Bouffée congestive	Affections vasculaires	6	Non listé		
40599	Mobilité de membre injecté diminuée	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	Non listé		
41099	Zona cutané disséminé	Infections et infestations	2	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
43902	Sensation de chaud	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7	Non listé		
46019	Rash	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	44	Non listé		
47222	Altération de la couleur au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	Non listé		
52635	Nausée	Affections gastro-intestinales	38	Listé en 4.8		
54021	Tremblement	Affections du système nerveux	14	Non listé		
54260	Plaque au site de vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	Listé en 4.8		
58023	Hématome au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	Non listé		
58644	Douleur du flanc	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2	Non listé		

60418	Hyperes thésie	Affections du système nerveux	3	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
61146	Rash au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	Listé en 4.8		
62821	Gonflem ent au site d'une vaccinat ion	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	Listé en 4.8		
67099	Prurit	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	42	Non listé		
67408	Trouble s de la démarc he	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	Non listé		
67420	Herpès génital	Infections et infestations	2	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
71319	Polyneu ropathie	Affections du système nerveux	3	Non listé		EI à rapprocher du SGB
71895	Indurati on au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	Non listé	Signal clos -> risque identifié	
73314	Chaleur au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	Listé en 4.8		
76059	Gonflem ent étendu d'un membre vacciné	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	Non listé		
77326	Polyneu ropathie aiguë	Affections du système nerveux	2	Non listé		EI à rapprocher du SGB
78216	Tuméfa ction au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	Non listé		
81879	Gonflem ent périphé rique	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	Non listé		

83790	Rash papuleux	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6	Non listé		
84389	Pustule	Infections et infestations	2	Non listé		
85288	Périarthrite	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2	Non listé		
86855	Dysesthésie	Affections du système nerveux	3	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
89762	Hémorragie conjonctivale	Affections oculaires	2	Non listé		
95401	Pseudo polyarthrite rhizomélitique	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2	Non listé	Signal potentiel clos	EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
95579	Lymphadénopathie	Affections hématologiques et du système lymphatique	9	Listé en 4.8		
95639	Encéphalite	Infections et infestations	2	Non listé		EI à surveiller pour le CRPV rapporteur
100627	Ulcère au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Non listé		
100628	Radiculopathie herpétique	Infections et infestations	1	Non listé	Signal potentiel clos	Signal potentiel pour le CRPV rapporteur (cf rapport intermédiaire)
100770	Gêne thoracique	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	Non listé		
103520	Endothélite cornéenne	Affections oculaires	1	Non listé		

Annexe 4 : Répartition par SOC des effets indésirables rapportés par la notification spontanée survenus après vaccination par SHINGRIX® issus du PBRER



Annexe 5 : Analyse des données issues du PBRER

1- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC troubles généraux

Parmi les 270 710 effets indésirables rapportés en post AMM en notification spontanée, 147 588 (54 %) sont des effets indésirables du SOC « troubles généraux » dont 14056 (9,5%) sont codés comme graves.

La majorité des effets rapportés sont des réactions au point d'injection (n= 49246, 33%), de la fièvre (n= 24007, 16%), des frissons (n=6654, 4%), des échecs de la vaccination (n=10539, 7%), des douleurs, (n=10400, 7%), de la fatigue (n=9310, 6%). Ils arrêtée

Le nombre de décès rapportés en post AMM est de 309. La cause du décès n'était pas précisée dans 58,2 % (n=180) des cas, tandis que dans 41,7 % (n=129) la cause identifiable était : réactions allergiques, maladie de Parkinson, ADEM, mort subite inexpliquée, zona, maladies cardiaques (infarctus du myocarde, crise cardiaque, arythmie, choc cardiogénique, hypertension), embolie pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pneumonie, syndrome de Guillain-Barré, anasarque, Sclérose Latérale Amyotrophique, maladie de Creutzfeldt-Jakob, COVID-19, thrombocytopénie, choc septique, syndrome de défaillance multi-organes, leucémie myéloïde aiguë, cancer, suicide, etc. (page 149 du PBRER).

2- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC dermatologique

Un total de 29 437 (11%) effets indésirables cutanés a été rapporté dont 1458 (5%) sont codés comme graves.

- **La pemphigoïde bulleuse** : En cumulatif, 49 cas de dermatite bulleuse ont été rapportés, dont un cas de dermatose bulleuse survenue à J+8 de la vaccination et pour laquelle une biopsie confirme le diagnostic de pemphigoïde bulleuse (page 149 du PBRER). Parmi ces dermatoses bulleuses 5 pouvaient être considérées comme des zonas et 40 n'étaient pas suffisamment documentées pour être interprétables.

En cumulatif, 37 cas de dermatite auto-immune dont 30 sont en faveur d'une pemphigoïde bulleuse, 6 de pemphigus et 2 d'une pemphigoïde de la muqueuse (mucous membrane pemphigoid) ont été rapportés. Sur l'ensemble de ces cas, le laboratoire souligne des facteurs confondants ou une documentation des cas insuffisante pour pouvoir conclure.

- **La nécrose cutanée**

Ce sont 6 cas de nécrose cutanée qui ont été rapportés par la notification spontanée, 13 cas de nécrose sans plus de précision, 89 cas d'ulcère cutané et 3 cas d'ulcère au point d'injection.

3- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC infectieux

Un total de 27 165 (10%) effets indésirables infectieux a été rapporté dont 2973 (11%) sont codés comme graves. La table 17 ci-après mentionne les 10 effets indésirables infectieux les plus fréquents.

Table 17 Ten most common AEs (all and serious) under the MedDRA SOC 'Infections and Infestations' reported in serious spontaneous reports

	Period (n=2515)				Cumulative (n=12925)			
	Number of AEs		RR/1 000 000 doses distributed		Number of AEs		RR/1 000 000 doses distributed	
	All	Serious	All	Serious	All	Serious	All	Serious
Herpes zoster	2147	221			11366	766		
Ophthalmic herpes zoster	153	153			660	660		
Cellulitis	21	18			204	197		
Herpes zoster oticus	38	38			148	148		
Pneumonia	25	25			140	140		
COVID-19	14	3			121	26		
Encephalitis	26	26			84	84		
Herpes ophthalmic	23	23			83	83		
Oral herpes	13	4			75	28		
Nasopharyngitis	12	1			62	12		

De ces effets indésirables infectieux, le CRPV rapporteur souhaite souligner une nouvelle fois un nombre important de cas de réactivation du VZV, avec 18 854 cas rapportés après la commercialisation (tous cas d'herpès zona confondus). Pour rappel, le rapport intermédiaire portant sur la réactivation du VZV post vaccination SHINGRIX® rendu par le CRPV rapporteur en décembre 2025 avait conclu que cette réactivation constituait un signal fort de risque modéré (en dehors des cas de zonas ophtalmiques considérés comme risque fort).

Le CRPV rapporteur souhaite également souligner le nombre important de cellulites rapporté (en 3^{ème} position des effets indésirables infectieux les plus fréquents), des encéphalites infectieuses (en 7^{ème} position) et des rhinopharyngites (en 10^{ème} position).

- **Infections cutanées/ cellulite** (page 193 du PBRER) : Au regard des effets indésirables cutanés avec infection rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (2 cas d'érysipèle, 1 cas de dermo-épidermite, un cas d'ulcération cutanée infectée au site d'injection, 1 cas d'infection cutanée), le nombre de cas de cellulite issu du PBRER interpelle.

Un total de 406 cas de cellulite a été rapporté depuis l'AMM, correspondant à un taux de notification de [REDACTED] **notifications** pour 100 000 doses distribuées. Parmi ces cas, **56,4%** sont considérés comme graves. Le plus souvent d'autres effets réactogènes associés étaient rapportés (douleur, fièvre, céphalées, frissons). Le délai de survenue était majoritairement entre 0 et 7 jours. Le laboratoire indique que dans 67 cas le délai ne permet pas d'exclure le rôle du vaccin mais que ces cas sont insuffisamment documentés. Une cinquantaine de cas était en lien avec une erreur d'utilisation du produit. Aucun cluster de cas vis-à-vis de lots de vaccins n'a été identifié, écartant une problématique de lot.

- **Encéphalite infectieuse (page 115 du PBRER)** : Un total de 109 cas d'encéphalite possiblement infectieuse a été rapporté. Le délai de survenue était de 30 jours après la vaccination dans 49.1% des cas. Dans 36 cas, une étiologie virale est suspectée dont 8 cas avec le VZV (pour rappel, un cas d'encéphalite herpétique a été enregistré dans la BNPV). Dans 10 cas, un zona était associé. Dans moins de 9 cas, une autre étiologie a été mise en évidence (dengue, borréliose) peu en faveur de l'implication de la vaccination. Pour les cas restants, une étiologie infectieuse n'a pas été déterminée en raison d'informations insuffisantes.
- **Infections grippales et pseudo-grippales** : Concernant les infections grippales, un total de 448 cas a été rapporté soit environ 2% des effets indésirables infectieux. Il s'agit possiblement de syndrome pseudo-grippaux. En effet, dans le SOC troubles généraux, 3208 cas de « influenza like illness » ont été rapportés.

4- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC cardio-vasculaire

D'après les données post AMM de la notification spontanée, 1294 (0,4%) effets indésirables cardiaques ont été rapportés dont 679 (52%) sont codés comme graves et 1351 effets vasculaires dont 398 graves.

- **Tachycardie** : Si l'on regroupe l'ensemble des tachycardies (tachycardie, tachycardie, sinusale, palpitations) ce sont respectivement 185 cas, 10 et 347 qui ont été rapportés, soit un total de 542 cas (42%). Parmi ces cas 94 (17%) sont des cas graves.
- **Fibrillation auriculaire (arythmie)** : Un total de 118 cas (9%) de fibrillation auriculaire et de flutter a été rapporté. Parmi ces cas, 25% des patients présentaient un ATCD de FA et environ 17% présentaient un risque de FA (HTA, diabète, MI, insuffisance rénale). La plupart ont été décrits après la D1.
Pour rappel : Ce signal a été clos lors de la période couverte par ce PBRER sur les arguments suivants : Peu de données sur le mécanisme potentiel et l'incidence de la FA après la vaccination contre le zona sont disponibles. Dans les études pivotales ZOSTER-006 et ZOSTER-022, 2 grands essais randomisés de phase 3, un très léger sur-risque de FA a été mis en évidence plus de 30 jours après la vaccination mais qui n'est plus mis en évidence si l'on ne prend en compte que les 7 jours qui suivent la vaccination. L'analyse des données des 6 études menées chez des individus immunodéprimés n'ont montré aucune différence significative dans l'incidence de la FA entre les groupes VRZ et placebo dans les 30 premiers jours après administration du vaccin (VRZ : 0,0 % ; placebo : 0,13 %). De même, une revue de la littérature sur le risque de FA suite à la vaccination n'a pas été plus contributive.

Des études non cliniques n'ont pas mis en évidence d'effets cardiovasculaires notables après vaccination par SHINGRIX®. Les études de toxicité à doses répétées chez les lapins ont montré uniquement des effets locaux transitoires résolus en moins de 28 jours, sans changement histopathologique cardiaque observé. De même, des études réalisées chez le chien, évaluant la fréquence cardiaque, la pression artérielle, et l'ECG n'ont objectivé aucun effet cardiaque.

- **Hypertension artérielle** : Un total de 194 cas (15%) d'HTA ont été rapportés dont 45 graves. Les HTA ne sont pas analysées dans le PBRER.

- **Maladie auto-immune cardiaque** (page 256 du PBRER) :

- o **Myocardite** : Un total de 31 cas (2%) a été rapporté dont

- Un cas de myocardite associé à une histiocytose cellulaire de Langerhans.
- Un cas de myocardite, avec réaction locale [REDACTED], dans un délai non précisé après SHINGRIX®, vaccin pneumococcique et le vaccin COVID-19.
- Un cas de myocardite chez patient [REDACTED] [REDACTED] jours après infection VZV [REDACTED]. D'après le laboratoire, l'effet est plus probablement secondaire à l'infection par le VZV.
- Un cas de myocardite peu probable [REDACTED];
- Un cas de la littérature [REDACTED]. Cependant, des informations supplémentaires insuffisantes ont été fournies pour permettre une évaluation complète.

- o **Péricardite** (page 256) : Un total de 43 cas (3%) a été rapporté dont

- 5 cas dans un contexte d'infection pulmonaire
- 1 cas chez un patient ayant un ATCD de maladie auto-immune
- 1 cas dans [REDACTED]
- 8 cas, dans lesquels il est fait mention d'une aggravation de la maladie coronarienne préexistante et d'une péricardite 2 à 3 jours après la vaccination. Malgré les facteurs confondants, la causalité du vaccin ne peut pas être totalement exclue.
- 2 cas impliquant le même patient. Il s'agit d'une réintroduction positive. [REDACTED]. Une causalité avec le vaccin est possible même si d'autres étiologies telles que l'infection ou la maladie auto-immune sous-jacente ne peuvent pas être exclues.
- Dans 7 cas, la péricardite s'est développée à divers moments après la vaccination, [REDACTED] d'après le laboratoire, d'autres étiologies possibles, respectivement : [REDACTED]
- Pour un autre cas, le patient présentait des antécédents [REDACTED]
- Dans les cas restants, les données sont insuffisantes pour pouvoir interpréter....

Le laboratoire souligne que la plupart des épisodes de péricardite (80% à 90%) sont idiopathiques ou sont souvent d'étiologie virale.

- **Vascularite** (page 281, page 223 du PBRER) :

Un total de 108 cas (8%) de vascularite a été rapporté correspondant à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées.

o **Vascularite à gros vaisseaux : Artérite à cellules géantes**

Un total de 24 cas d'artérite à cellule géante (maladie de Horton) a été rapporté dont 3 dans un contexte de pseudopolyarthrite rhizomélisque [REDACTED] Parmi ces 24 cas :

- 3 cas, pour lesquels le délai de survenue est inférieur ou égal à 1 jour

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] sont insuffisantes pour pouvoir interpréter....

o **Vascularite de taille moyenne et/ou petite : vascularite cutanée**

Depuis l'AMM, 4 cas de vascularite cutanée ont été rapportés, correspondant à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées.

- 3 cas, pour lesquels le délai de survenue est inférieur ou égal à 2 jours
- 1 cas restant avec données insuffisantes pour pouvoir être interprété....

o **Autres vascularites**

Depuis l'AMM, 37 autres cas de vascularite ont été reçus, correspondant à un taux de notification de [REDACTED] pour 100 000 doses distribuées. Il s'agit de vascularite (sans plus de précision), de vascularites avec polyangéite microscopique, de vascularite avec ANCA positif, de vascularites rétinienne, de vascularites nécrosantes, de vascularites au site d'injection, d'éosinophilie granulomateuse avec polyangéite, de vascularites du système nerveux central, de vascularites occlusives rétinienne, de capillarites, de polyangéites microscopiques.

- 3 cas ont été rapportés dans le contexte de purpura de Henoch-Schönlein, GCD et polyangéite microscopique
- 4 cas pour lesquels le délai de survenue était très court (1 jour) ou au contraire très long (147 jours et 2 ans)
- 5 cas sont survenus dans le contexte du zona dont
 - Un cas de vascularite rétinienne/ zona ophtalmique
 - Un cas impliquant un patient porteur de la mutation du facteur V Leiden
 - Un cas chez un patient ayant présenté une crise convulsive partielle [REDACTED] semaines après la vaccination ; [REDACTED]
 - Un cas d'un patient qui s'est présenté [REDACTED] jours après la vaccination avec des ulcères aphteux, un érythème et des papules sur l'avant-bras gauche, une réaction cutanée, une éruption vésiculaire et bulle hémorragique.
- 31 cas restants avec des données insuffisantes pour pouvoir être interprété...

o **Purpura vasculaire (Purpura de Henoch-Shönlein)**

Un total de 12 cas de purpura vasculaire a été rapporté, correspondant à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées. Le laboratoire indique que les cas sont insuffisamment documentés pour être analysés.

Il convient de rappeler que le risque de complication grave en lien avec une vascularite (artérite temporale) ou une inflammation (neuropathie optique ischémique ou inflammatoire) est un risque potentiel important mentionné dans le RMP (Page 269).

5- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC hématologiques

• Thrombocytopénie immune

Depuis l'AMM, 24 cas de thrombocytopénie immunitaire ont été rapportés correspondant à un taux de déclaration de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées. Parmi ces cas :

- Une femme de [REDACTED] a présenté à J+1 [REDACTED] d'une D1 SHINGRIX® une thrombocytopénie pour laquelle un purpura thrombocytopénique idiopathique a été diagnostiqué [REDACTED]
- Un patient a développé des saignements et une thrombocytopénie environ 3 à 4 mois après la vaccination ;
- Pour les 22 cas restants, l'effet est survenu entre 2 jours et moins de 3 mois post-vaccination

• Anémie hémolytique auto-immune / Anémie auto-immune

Depuis AMM, 6 cas d'anémie hémolytique auto-immune (dont 1 cas d'anémie auto-immune) ont été rapportés, correspondant à un taux de déclaration de [REDACTED] par 100 000 doses distribuées.

- Quatre cas manquent d'informations suffisantes pour pouvoir statuer
- Un patient [REDACTED] a développé une anémie auto-immune dans un délai non précisé après la vaccination.
- Un patient a présenté une anémie hémolytique auto-immune à J+ [REDACTED] après la D1 SHINGRIX®. [REDACTED]

• Anémie hémolytique

Depuis l'AMM, 8 cas d'anémie hémolytique ont été rapportés, correspondant à un taux de notification de [REDACTED] pour 100 000 doses distribuées.

- 5 cas sont insuffisamment documentés
- 3 cas avec comme facteurs confondants une maladie des agglutinines froides, une anémie hémolytique aiguë, ou une leucémie lymphoïde aiguë avec transplantation de moelle osseuse.

6- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC neurologique

Depuis l'AMM, un total de 23 995 (9%) effets indésirables neurologiques a été rapporté, dont 4782 (20%) sont codés comme graves. Les céphalées représentent une grande majorité des effets indésirables neurologiques (35%)

La figure n°7 ci-après synthétise les principaux effets neurologiques rapportés (hors céphalées qui représentent 35% des effets indésirables neurologiques) :

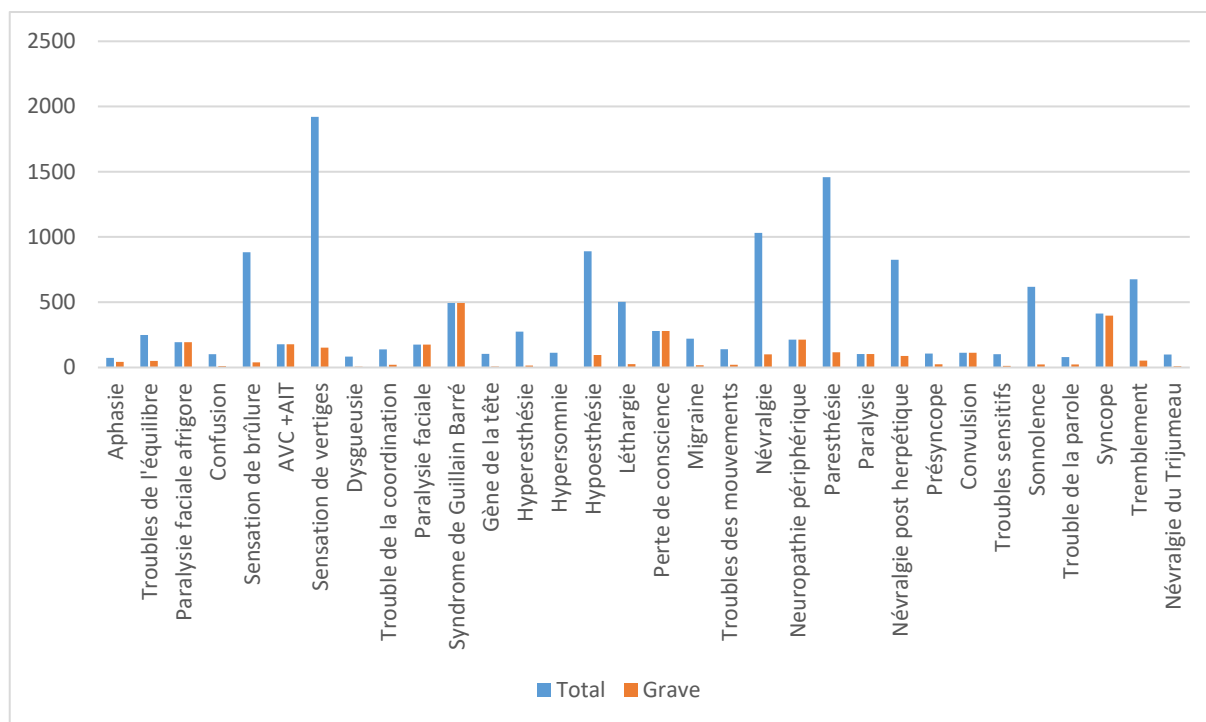


Figure 7 Principaux effets neurologiques rapportés (hors céphalées) issus du PBRER

Le CRPV rapporteur souhaite souligner les effets indésirables neurologiques suivants :

- Atteinte des nerfs (paralysie faciale ± a frigore, Syndrome de Guillain-Barré (B4), névralgie, neuropathie périphérique, paralysie (sans plus de précision), névralgie post herpétique, névralgie du trijumeau) : n= 3134, **13%**
- Sensations vertigineuses/troubles de l'équilibre : n=2170, **7%**

Les 297 cas de vertiges, les 11 cas de vertiges positionnels et les 7 cas de troubles vestibulaires codés dans le SOC ORL devraient également être pris en compte.

- Syncope/perte de connaissance/pré-syncope : n= 799, **3%**

Concernant les syncopes, parmi l'ensemble de cas rapportés, seuls les cas de syncope évoquant une réaction d'anxiété (c'est-à-dire survenus dans les 2 heures suivant la vaccination) ont été retenus pour leur analyse. Le laboratoire a ainsi exclu 84% des cas de syncope de son analyse, en raison de ce délai ! Seuls 120 cas ont donc été considérés comme des syncopes compatibles avec une réaction d'anxiété. Ce qui correspond à un taux de notification de XXXX cas pour 100 000 doses distribuées depuis l'AMM.

Le tableau 26 ci-dessous détaille les effets indésirables en lien possiblement avec une réactogénicité du vaccin SHINGRIX®.

Table 26 Distribution of adverse events (all and serious only) potentially linked to severe reactogenicity, by Event MedDRA PT

Event PT (MedDRA PT)	Period (N=1055)			Cumulative (N=5860)		
	Number of events*	Number of serious events*	% of serious events	Number of events*	Number of serious events*	% of serious events
Insomnia	155	5	3.2%	1016	36	3.5%
Mobility decreased	180	9	5.0%	977	65	6.7%
Injected limb mobility decreased	117	14	12.0%	797	38	4.8%
Loss of personal independence in daily activities	105	2	1.9%	748	35	4.7%
Bedridden	120	5	4.2%	566	24	4.2%
Extensive swelling of vaccinated limb	98	4	4.1%	541	17	3.1%
Syncope	105	105	100.0%	427	411	96.3%
Loss of consciousness	74	74	100.0%	290	290	100.0%

Le risque de syncope a été ajouté dans la rubrique « précautions d'emploi » : « Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Cette réaction peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques tels qu'un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement ».

Concernant les pertes de connaissances, un total de 284 cas a été analysé par le laboratoire, ce qui correspond à un taux de notification de [REDACTED] pour 100 000 doses distribuées depuis l'AMM. Le laboratoire estime qu'il s'agit soit de symptômes de réactogénicité (céphalées, nausées, douleur, fièvre), soit que les patients présentaient dans leurs ATCD des facteurs confondants possibles, soit encore que les cas étaient insuffisamment documentés.

Ces syncopes/pertes de connaissance sont à mettre en regard avec le nombre de chute (n=276) et de fractures qui ont été rapportés en post AMM. En effet, parmi les 1 929 effets indésirables du SOC lésions, intoxications et complications liées aux procédures, 69 (7%) effets indésirables à type de fracture ont été rapportés.

- **Encéphalite non infectieuse** (page 203 du PBRER) :

Pour rappel, l'encéphalite non infectieuse est un signal qui a été clôturé durant la période de ce PBRER. Le signal avait été ouvert suite à la publication de l'article de **Madani et al (2025)** qui décrivaient 2 cas d'encéphalite auto-immune survenue respectivement à J+7 et J+9 de la vaccination par SHINGRIX®.

Un total de 117 cas codés « encéphalite non infectieuse » a été rapporté, correspondant à un taux de déclaration de [REDACTED] cas pour 100 000 doses distribuées. 82.7% des cas ont été rapportés après la D1 SHINGRIX® (page 232 du PBRER).

Table 36 Distribution* of Noninfective Encephalitis events by MedDRA Preferred Term cumulatively (N=117) and for the period (N=36)

MedDRA Event Preferred term	Cumulative (N=117)*	Reporting rate (per 100 000)	Period (N=36)*	Reporting rate (per 100 000)
Acute disseminated encephalomyelitis	14		1	
Encephalitis	84		28	
Encephalitis autoimmune	7		3	
Encephalitis brain stem	3		1	
Encephalitis post immunisation	1		0	
Encephalomyelitis	5		1	
Immune-mediated encephalitis	1		0	
Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	2		0	
Noninfective encephalitis	8		3	

* A single report may describe more than 1 PT

Parmi les 117 cas rapportés, 25 cas ont été exclus en raison d'un diagnostic d'encéphalite infectieuse (à ajouter au nombre de cas d'encéphalite infectieuse déjà comptabilisée dans le SOC infectieux, même si d'autres vaccins concomitants étaient suspects (B4) ; vaccin ROR, vaccin contre l'hépatite A, vaccin contre l'hépatite B). Quinze autres cas étaient associés à un autre effet indésirable neurologique (SGB, AVC, AIT, SEP). Pour les cas restants, l'encéphalite est survenue majoritairement après la D1 SHINGRIX®. Après application des critères de diagnostic des cas d'encéphalite de « Brighon Collaboration », le laboratoire n'en retient plus qu'un seul de niveau 2 (celui de la publication de Madani et al) et 5 de niveau 3. De nombreux cas n'ont pas été retenus car insuffisamment documentés. Le laboratoire précise que cet effet n'a pas été mis en évidence dans les modèles animaux.

- **Encéphalopathies** : Un total de 15 cas d'encéphalopathie a été rapporté, ce qui correspond à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées.
 - Dans 2 cas, l'encéphalopathie est survenue 2 ans après la vaccination, peu en faveur de son implication
 - Deux cas étaient associés à une encéphalite virale/encéphalite.
 - Dans 1 cas, le patient présentait dans ses ATCD [REDACTED]
 - Dans 1 cas, la prise concomitante de méthotrexate pouvait constituer un facteur confondant
 - Les cas restants étaient insuffisamment documentés pour être interprétables.

7- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC gastro-intestinaux

Parmi les troubles gastro-intestinaux rapportés en post AMM (n=12 025, 4%), 1458 (12%) ont été considérés comme graves. Un total de 1365 (11%) cas de diarrhée (B4) a été rapportés.

- **Colite ulcéreuse** (page 247 du PBRER) : Un total de 16 cas a été rapporté correspondant à un taux de rapport de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées. Pour 10 cas, il s'agit de poussée de colite ulcéreuse préexistante. Pour 2 autres cas, le délai très court (J+1) semble ne pas être en faveur de la vaccination. Pour un cas, le lien de causalité ne peut être exclu. Enfin pour les 3 autres cas restants, les données sont insuffisantes pour être interprétées...
- **Aphte/ulcère buccal** : Parmi les troubles gastro-intestinaux rapportés en post AMM, 49 cas (0.4%) d'ulcère aphteux ont également été rapportés.

- **Colite (sans précision)** : un total de 19 cas de colite probablement non ulcéreuse a été rapporté dont 9 ont été codés comme grave. Aucune analyse concernant ces cas de colite n'a été réalisée par le laboratoire.
- **Pancréatite** : un total de 21 cas de pancréatite a été rapporté, tous codés comme graves. Aucune analyse concernant ces cas de pancréatite n'a été réalisée par le laboratoire.

8- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC musculo-squelettiques

Depuis l'AMM, un total de 25 765 (9,5%) effets indésirables musculo-squelettiques a été rapporté, dont 1 955 (7%) sont codés comme graves. Les douleurs des extrémités, les myalgies (B4) et les arthralgies (B4) représentent une grande majorité des effets indésirables musculo-squelettiques (avec respectivement n= 9 189, 36%, n=5279 (20%) et n=3661 (14%)).

- **Polymyalgie rhumatismale** : Un total de 87 cas a été rapporté correspondant à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées. Parmi ces 87 cas, un cas de réintroduction positive, peu documenté. Parmi les 80 cas *de novo* de polymyalgie rhumatismale, 21 cas présentaient un délai trop court ou trop long pour faire suspecter le vaccin et pour 56 cas, les données sont insuffisantes pour être interprétées....
- **Arthrite rhumatoïde** (page 245 du PBRER) : Un total de 130 cas a été rapporté correspondant à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées. Parmi ces cas, 56 ont été décrits comme une poussée possible de la maladie sous-jacente. Parmi les 59 cas *de novo*, 18 cas présentaient des délais soit trop courts soit trop longs pour être en faveur de l'implication de la vaccination. Enfin, comme à chaque fois, pour les cas restants, la documentation des cas est insuffisante pour pouvoir les analyser
- **Arthrite** : Un total de 289 cas a été rapporté correspondant à un taux de notification de [REDACTED] rapport pour 100 000 doses distribuées. Aucune analyse concernant ces cas d'arthrite n'a été réalisée par le laboratoire.

9- Données issues du PBRER concernant les effets indésirables du SOC ORL

Depuis l'AMM, un total de 1 298 (9,5%) effets indésirables ORL a été rapporté, dont 351 (7%) sont codés comme graves. Les effets indésirables ORL les plus fréquents sont les vertiges (tous confondus) (n=315, 24%), les bourdonnements d'oreilles/douleurs d'oreille (n=494, 38%). Les surdités rapportées (deafness + sudden hearing loss) sont au nombre de 229 soit **18%** des effets de ce SOC.

10- Données issues du PBRER concernant les exacerbations des maladies inflammatoires à médiation immune préexistantes

Lors de l'évaluation de l'AMM du vaccin SHINGRIX®, le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) a soulevé un risque potentiel d'exacerbation des maladies inflammatoires à médiation immune préexistantes.

Une étude post AMM ZOSTER-069 a été proposée pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin sur une période de 30 jours [REDACTED] chez les patients présentant des maladies inflammatoires à médiation immune préexistantes. Cette courte période est justifiée par le laboratoire pour diminuer le risque d'inclure des fluctuations propres à la maladie inflammatoire du patient (page 264 du PBRER).

Le laboratoire indique qu'une analyse post AMM des données disponibles à partir des données pré-AMM [ZOSTER-002, ZOSTER-006 (Etude pivot : essai randomisé de phase III), ZOSTER-022 (Etude pivot : essai randomisé de phase III), et

ZOSTER-056] a également été réalisée. Les résultats ne mettaient pas en évidence d'exacerbation de ces maladies inflammatoires à médiation immunitaire préexistantes. Néanmoins, il convient de souligner que

- Les études n'étaient pas initialement conçues pour analyser ce risque.
- Les patients atteints de ces maladies inflammatoires à médiation immunitaire préexistantes et sous immunosuppresseurs étaient exclus des études ZOSTER-006, ZOSTER-022 et ZOSTER-056 !!

Et, pour l'étude Zoster 002, elle ne concerne pas des patients atteints d'une maladie inflammatoire à médiation immunitaire préexistante. Pour rappel, elle suit une cohorte de 1 846 sujets receveurs d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH autologue) ayant reçu au moins une dose de SHINGRIX® (n = 922) ou de placebo (n = 924) 50 à 70 jours post-transplantation ; 21,3% (SHINGRIX®) et 20,5% (placebo) des sujets ont reçu au moins un traitement immunosuppresseur (IS) (pour une durée d'au moins un jour) à partir de la GCSH autologue et jusqu'à 30 jours après la dose 2 (cohorte totale de vaccinés).

b-2 Données issues des essais cliniques (issues également du PBRER)

Au cours des essais cliniques, l'exposition cumulative au vaccin SHINGRIX® est estimée à 38 173 participants dont 36 403 sont âgés de 50 ans ou plus et 1 770 de plus de 18 ans (inclus en raison de leur immunodépression).

La figure n°8 ci-dessous montre la répartition des effets indésirables graves par SOC survenus après vaccination par SHINGRIX® au cours des essais cliniques, ainsi que ceux survenus après administration du placebo.

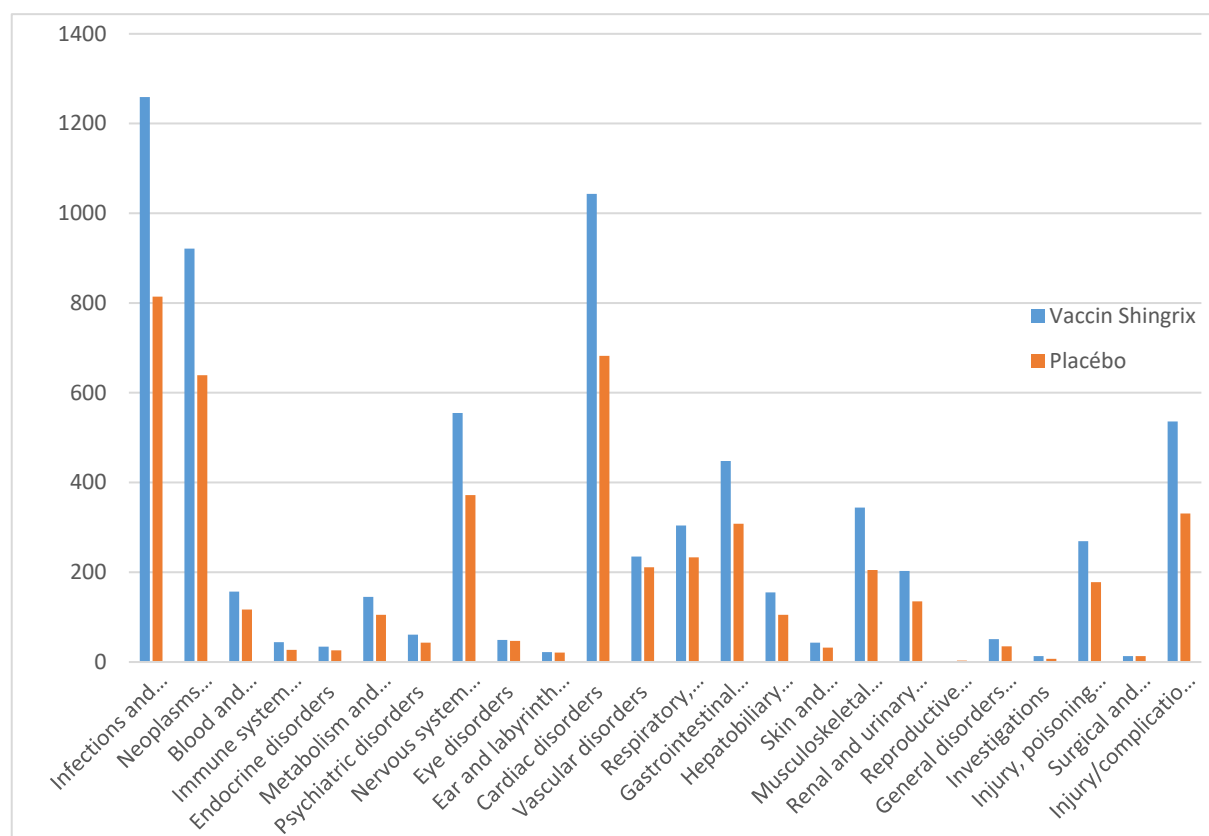


Figure 8 Répartition des effets indésirables graves par SOC survenus après vaccination par SHINGRIX® ou placebo au cours des essais cliniques

Le PBRER précise que ces données issues des essais cliniques n'étant pas associées à un dénominateur (nombre de personnes exposées), leur interprétation doit être prudente. La différence numérique dans le nombre d'effets indésirables graves entre patients traités et placebo ne traduit pas nécessairement une incidence ou une causalité accrue.



Rapport_denquête_
de_pharmacovigilan

Annexe 6 :

Annexe 7 : Demande d'informations complémentaires au laboratoire pour le prochain rapport

A noter que pour le prochain rapport, le CRPV rapporteur demande au laboratoire :

- d'inclure dans le tableau envoyé :
 - une colonne dans laquelle est renseignée le rang de la dose (D1, D2, UNK)
 - une colonne dans laquelle est renseignée le statut immunitaire des patients
 - une colonne dans laquelle est renseignée le délai de survenue des effets indésirables
 - un onglet mentionnant un effet indésirable par ligne
 - de traduire les effets indésirables et les narratifs en français
 - de supprimer les doublons
 - de pouvoir faire des modification de forme dans le tableau envoyé
 - plus particulièrement pour les cas de réactivation VZV, les regrouper en requêtant en plus avec les termes :
« blister », « vesicles », « pimples », « vesicular rash or eruption », « varicella-like rash »

Une analyse des 120 cas d'extrémités douloureuses est souhaitée.

De plus, il est demandé pour les prochains rapport au laboratoire de ne pas dédoublonner les cas lorsqu'il s'agit d'une réintroduction positive et de bien faire apparaitre cette réintroduction positive.

Par ailleurs, le laboratoire a adressé au CRPV rapporteur les résultats de sa recherche bibliographique en lien le vaccin SHINGRIX® sur la période du 02/12/2023 au 31/10/2025. Pour le prochain rapport, le CRPV rapporteur demande au laboratoire d'ajouter la période du 02/10/2023 au 01/12/2023 dans sa requête.