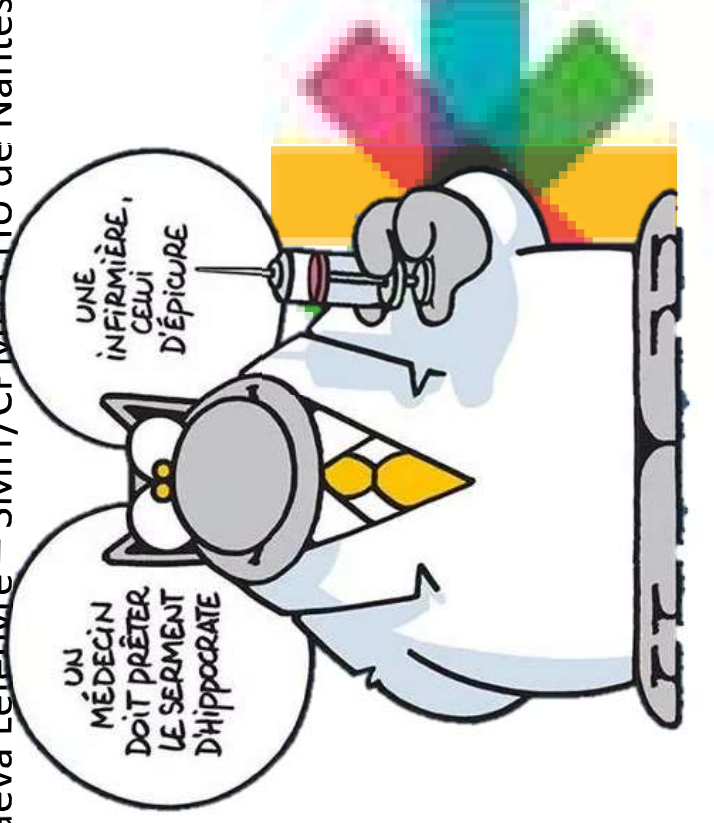


Zona ophtalmique après Shingrix

Journée du groupe Vaccination de la SPILF

Rennes – 21 novembre 2025

Dr Maeva Lefebvre – SMIT/CPMIT-CHU de Nantes

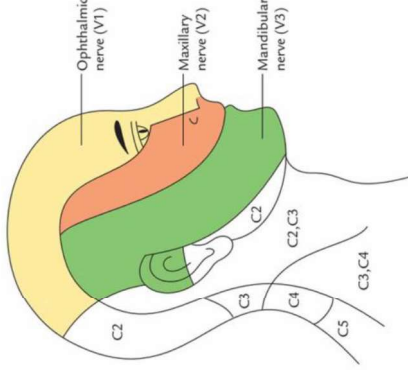
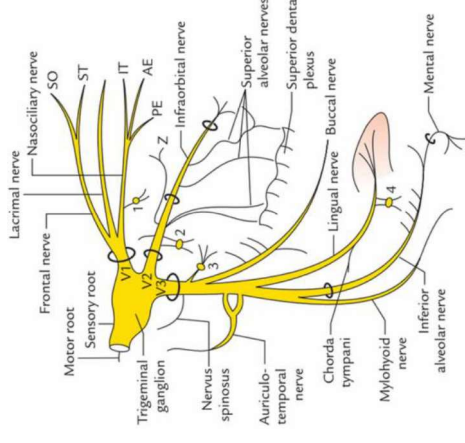


Zona ophtalmique (HZO)

- Réactivation du VZV dans le territoire V1 du trigéméminé
 - 10 à 20 % des zones
 - Réplication virale + réponse inflammatoire au virus
- Risque dépendant de la branche nerveuse atteinte
 - Branche frontale ++ innervant la peau de la paupière supérieure et du front
 - Branche nasociliaire : peau de la pointe du nez*, conjonctive, cornée, sclère, iris, choroïde

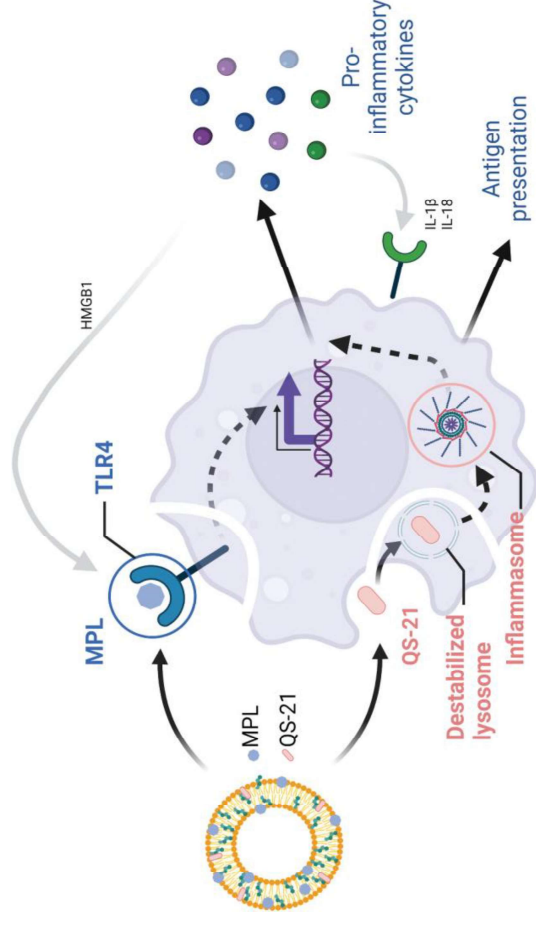
*Le signe de Hutchinson prédit un risque x 3-4 d'inflammation oculaire et de denervation cornéenne

- Conséquences ophtalmologiques
 - Conjonctivites, kératites épithéliales ou stromales, sclérites et épisclérites, voire uvéites
 - Hypo-esthésie cornéenne, dont le risque ultime est l'apparition d'une kératite neurotrophique
- Risque rare de névrite optique, de thrombophlébite du sinus caverneux (ID) et risque augmenté d'AVC dans l'année qui suit
- Récurrences inflammatoires oculaires : 5 % à 1 an, 25 % à 5 ans, plus fréquentes si uvéite



Shingrix (RZV), gE/AS01_B

- Efficacité contre zona et zona ophtalmique
 - EV > 90 % contre le zona (ZOE-50 &70)
 - EV > 85 % contre HZO (RS/MétaA en réseau)
 - EV = 65 % contre HZO à 2 ans (Medicare)
 - EV > 70 % contre le zona à 10 ans (ZOE-LTFU study)
 - Maintien de la protection à 20 ans (modélisations)
- Activation de l'immunité innée
 - Par une action combinée de MPL, QS-21 et liposomes, dans le muscle et le gg de drainage
 - Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, recrutement cellulaire, présentation de l'Ag
 - Signature IFN-g et expansion des cellules T spécifiques de gE
 - Interaction avec LB => forte réponse humorale – activité ADCC
 - Forte réponse LT CD4 et CD8 mémoires



Tricco AC. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines... *BMJ* 2018 ; Izurieta HS. RZV (Shingrix): real-world effectiveness in the first 2 years.... *Clin Infect Dis* 2021 ; Strezova A. Long-term Protection Against Herpes Zoster... *Open Forum Infect Dis* 2022 ; Hastie A. Immunogenicity of the Adjuvanted RZV: Persistence... *J Infect Dis* 2021 ; Roman F. Adjuvant system AS01: from mode of action to effective vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2024

Récidives d’HZO: case reports

- Commercialisation de Shingrix aux USA en 10/2017
- Case reports publiés
 - Délais variables entre l’épisode initial et la vaccination et entre la vaccination et la récidence
 - 1 seule série de cas, dont 1 seul était une réactivation d’uvéite d’origine virale

Lehmann A. *Ophthalmology* 2018 ; Jabbour S. *Cornea* 2021 ; Housel LA. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 ; Richards PJ. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021 ; Lu TJ. *Case Rep Ophthalmol* 2022 ; Mittal N. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2022 ; Altukhaim F. *Cureus* 2023 ; Trinco A. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2025

Hypothèses physiopathologiques

- Réactivation virale par ID cellulaire passagère
- Réaction inflammatoire à la présence d'Ag résiduels (« IRIS »)
- Coïncidence temporelle

Données de pharmacovigilance

- Aucunes données VSafe, VSD... disponibles
- European Union Risk Management Plan (EU-RMP) – 2025 : focus sur pIMD
- Données de pharmacovigilance passive
 - Françaises : au 18/11, 14 cas d’HZO, sans mention de récurrence, délais variables (1, 2, 3, 6, 14, 16 et 59 jours)
 - Analyse publiée du VAERS
 - Environ 150 cas d’HZO / 66 000 EI post-RZV, sans mention de récurrence
 - Indice de disproportionnalité proche de 5
 - Analyse publiée de la base nationale chinoise de PV : HZO non reportés (9 M vaccinés)
 - Base de données internationales Vigilyse
 - Au 18/11 : 1175 cas d’HZO après RZV seul, sans mention de récurrence
 - Indice de disproportionnalité = 5
- Donc signal de pharmacovigilance, mais incertitudes diagnostiques, absence de dénominateur et de comparaison à un groupe non vacciné

https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/shingrix-epar-risk-management-plan_en.pdf

Shu Y. Post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine (Shingrix) — VAERS analysis (Oct 2017–Apr 2024). *Prev Med Rep* 2025

Li Y. Post-Marketing Surveillance of Adverse Events Following Recombinant Zoster Vaccine - China, 2020-2023.. *China CDC Wkly* 2025

Étude de cohorte rétrospective

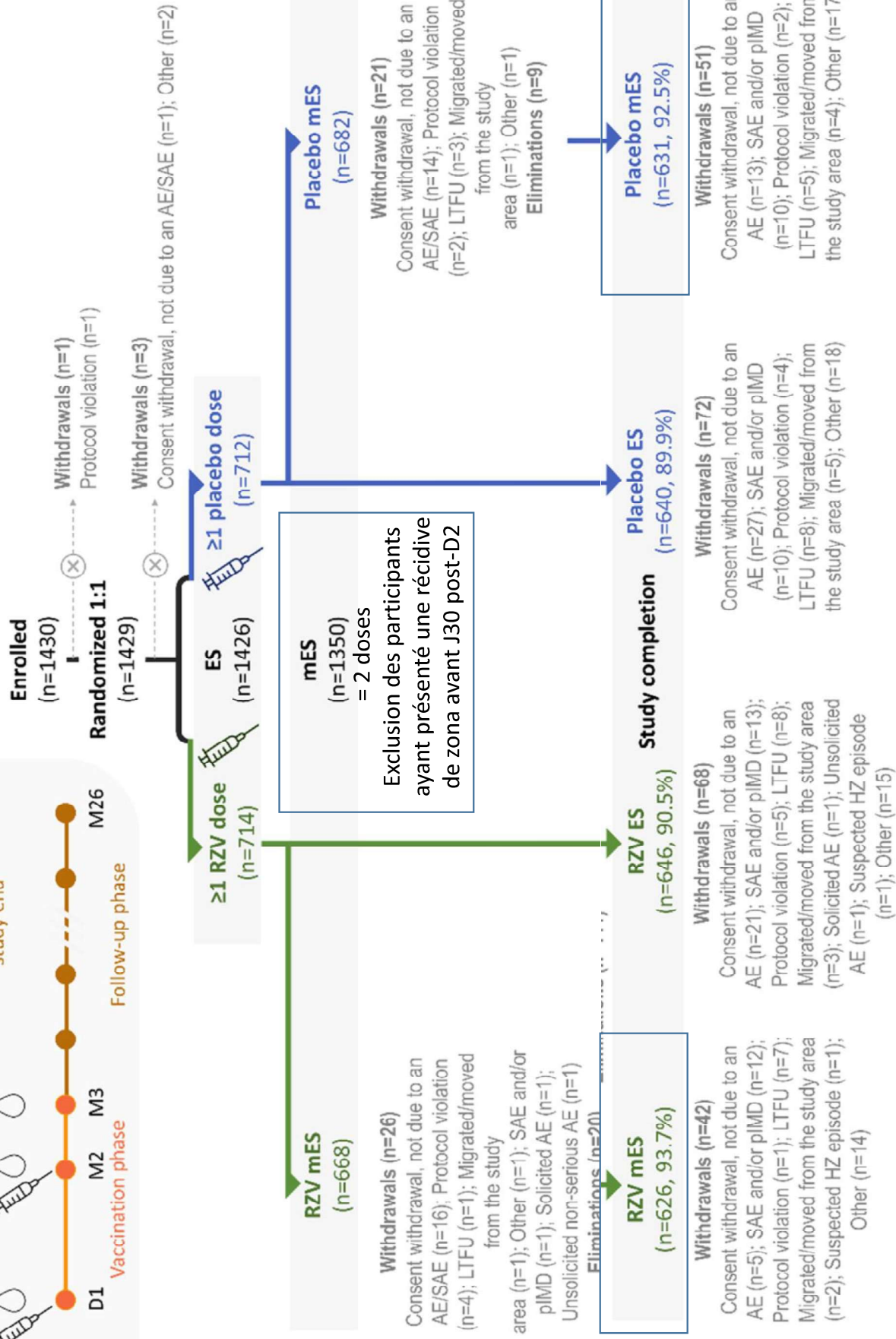
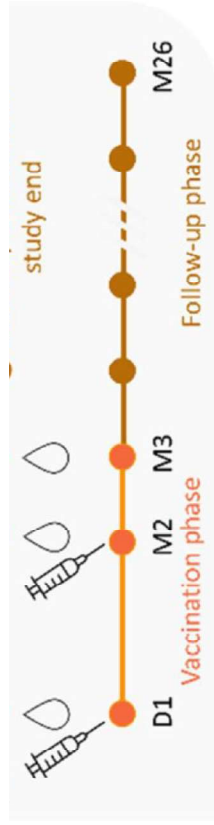
- Objectif : surrisque de récurrence de HZO dans la fenêtre de 56 jours (obj II : 28 ou 42 jours)
- Méthodes
 - Cohorte rétrospective appariée
 - Patients avec antécédent d'HZO entre 2010 et 2021 : vaccinés vs non-exposés (USA : vaccination des > 50 ans depuis 2017)
 - Délai précédent épisode d'HZO – vaccination : > 3 mois
 - Outcome : ttt ET cs + codage HZO dans les 7 jours précédant le ttt
 - Ajustement sur âge et année de l'HZO, atteinte oculaire, race/ethnie, hospitalisations, visites aux urgences, visites chez un ophtalmologue, vaccins concomitants, durée du suivi jusqu'à la vaccination ou non
- Résultat
 - 3646 vaccinés et 12762 non exposés
 - Délai médian HZO – vaccination : 661 jours (IQR, 292-1500)
 - Association entre exposition à RZV et récurrence d'HZO
 - Dans la fenêtre primaire de 56 jours après exposition à RZV : aHR = 1,64 (95 % CI 1,01–2,67)
 - 38 événements pour 1000 P-A parmi les vaccinés vs 26 dans le groupe non exposé
 - Même taux d'incidence après D1 et D2

Limites de l'étude

- Confusion par indication
 - Malgré l'appariement et l'ajustement, les patients vaccinés peuvent différer systématiquement des non-vaccinés
 - Impact : peut produire une association apparente si, par exemple, les patients à plus haut risque de récurrence sont plus susceptibles d'être vaccinés
- Facteur de confusion résiduel sociodémographique : accès au soin différent ?
- Biais de surveillance
- Biais de causalité inversée
 - Symptômes prodromiques ou une récurrence imminente au moment de la vaccination ?
 - Impact : surestimation d'un effet causal
- Erreurs de classification des événements ou de l'exposition
 - Les études claims utilisent des codes CIM et les ttt pour identifier HZO et récurrence
 - Impact : accroît l'incertitude
- Petit nombre d'événements / puissance limitée : imprécision, résultat fragile
- **Donc, causalité non certaine**

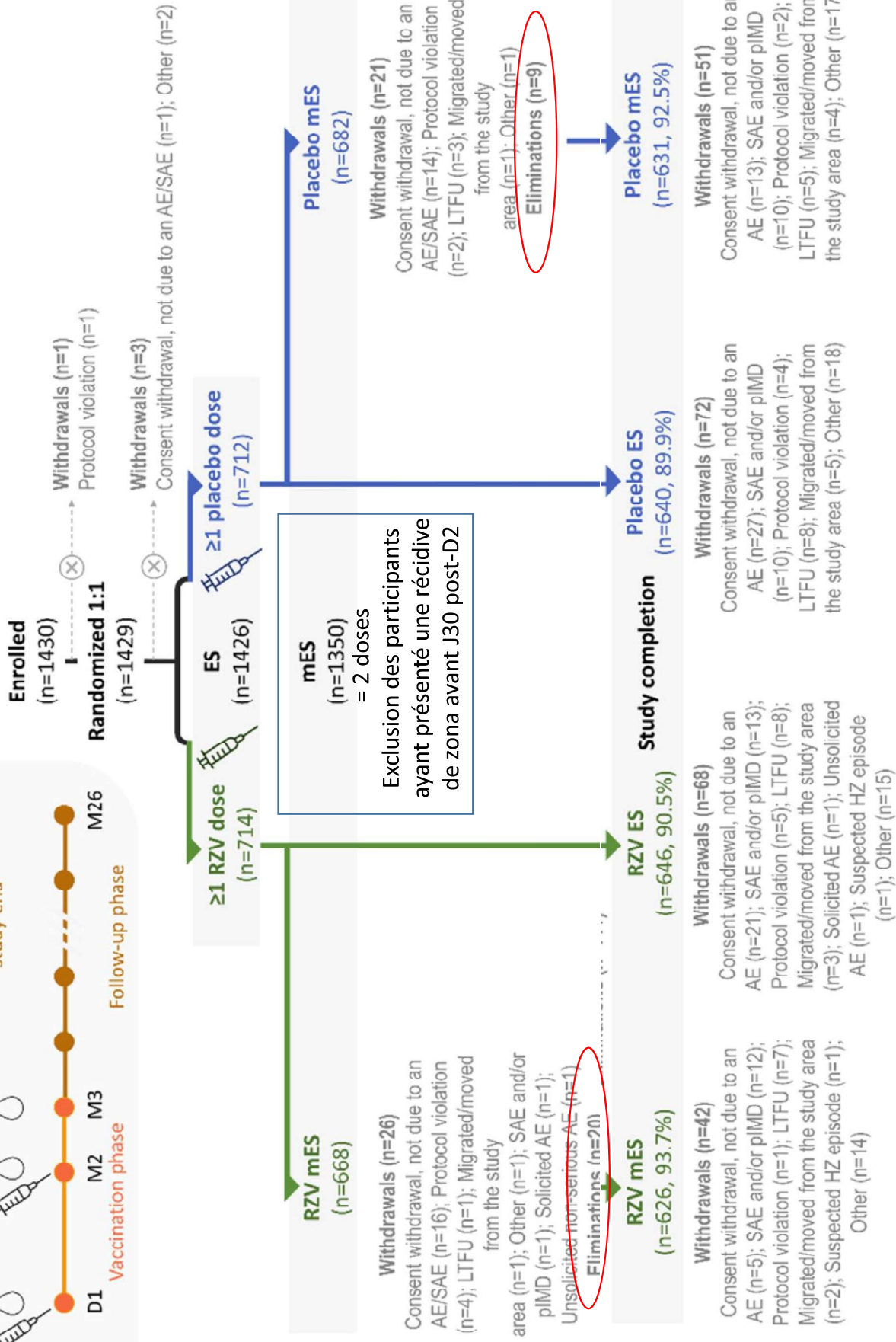
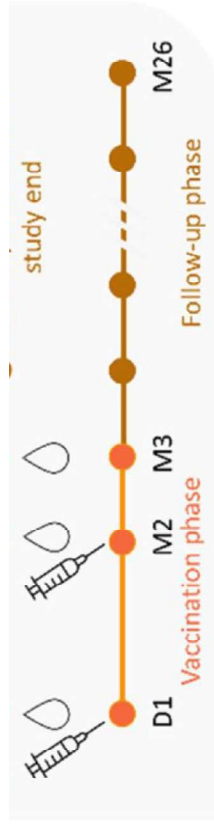
Essai randomisé Zoster-062

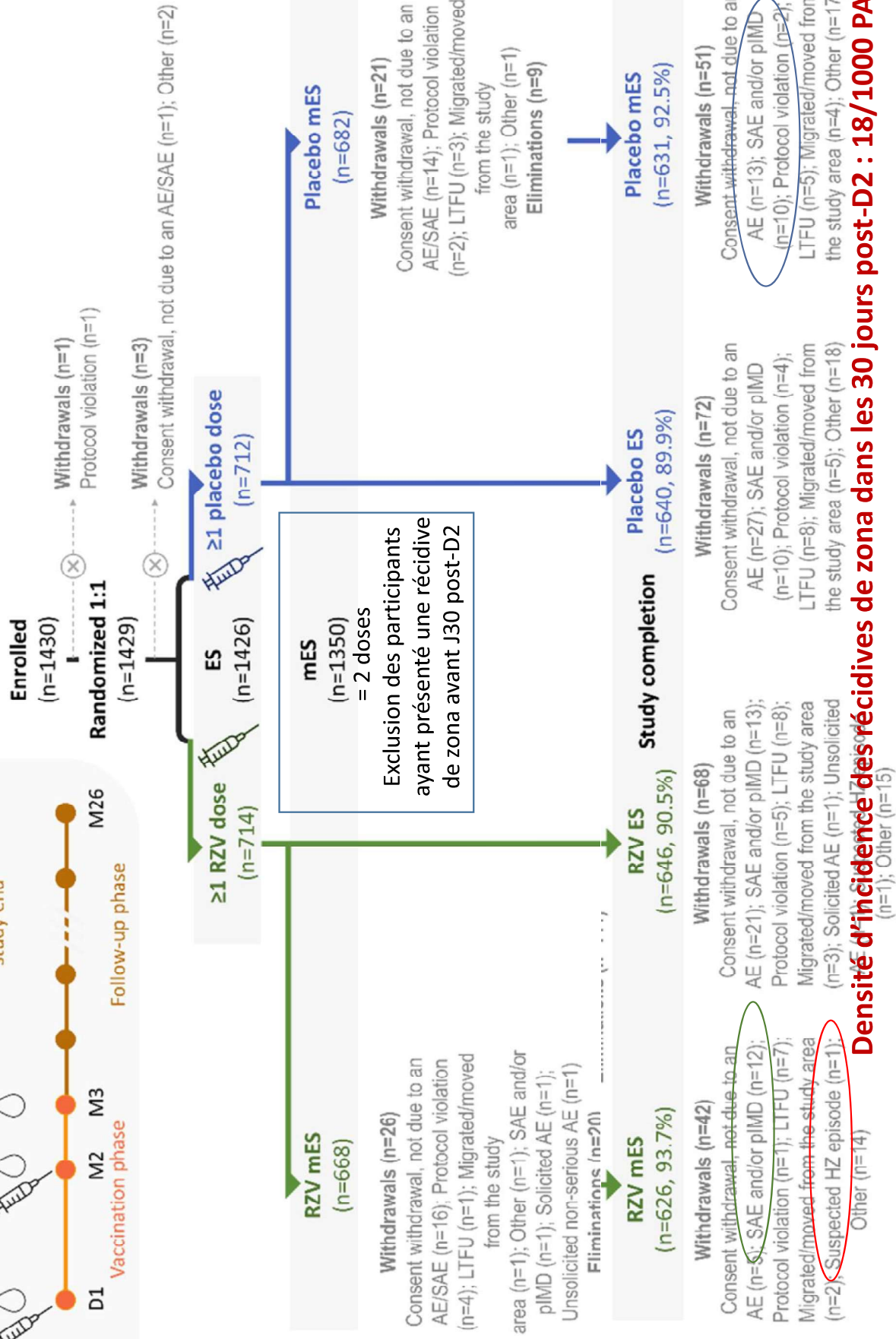
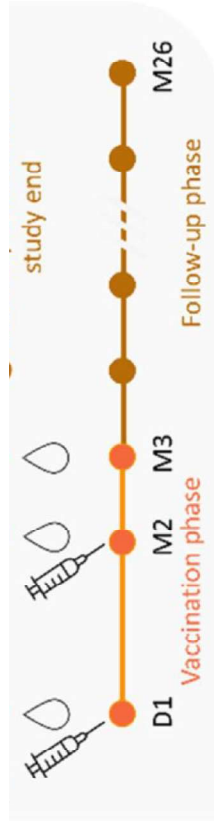
- Design : essai de phase III, multicentrique, randomisé, observer-blind, contrôlé placebo
- Population : adultes IC ≥ 50 ans ayant déjà présenté exactement 1 épisode de zona, > 6 mois avant, hors zona disséminé / atteinte neurologique, symptômes résolus
 - Stratification sur l'âge et sur l'ancienneté du zona (≤ 4 ans, 5-9 ans, ≥ 10 ans)
 - Pas de stratification sur d'HZO ou non
- Schéma vaccinal : M0-M2 (ou M0-M2 à 6 dans un 2nd temps)
- Objectif principal : comparaison du taux de récurrence de zona
 - Zona confirmé par PCR ou par évaluation d'un comité
 - Depuis J30 post-D2 de chaque participant jusqu'à 2 ans de suivi du dernier participant
 - Critère de succès de non-infériorité : borne sup de l'IC95% du ratio de l'incidence de récurrence IRR RZV/Placebo < 5
- Objectifs secondaires
 - Comparaison du taux de récurrence J1 de la vaccination jusqu'à la fin de l'étude
 - Évaluation de la tolérance et de la sécurité



Résultats

- Description des participants : HZO ou pas ?
- 8 cas confirmés de zona dans le set mES : tous dans le groupe placebo
 - Soit une densité d'incidence des récides de 4,1/1000 PA sur la période de l'étude (1.75–7.98)
- Critère de non-infériorité validé : IRR de récurrence étant 0.00 (95% CI: 0.00–0.46)
- Sécurité
 - SAEs : 44 participants (6.2%) dans le groupe vacciné vs 32 participants (4.5%) dans le groupe placebo
 - pIMDs : 4 participants (0.6%) vs 7 participants (1.0%)
 - 1 SAE/pIMD : DT1





Densité d'incidence des récurrences de zona dans les 30 jours post-D2 : 18/1000 PA

Au total

- Signal de pharmacovigilance, mais relation causale non certifiée
 - Quid des récurrences post Arexvy ?
- Les résultats de l'étude Z-063 ne permettent pas de l'éteindre totalement
- Mais le potentiel surrisque de récurrences post-vaccinales semble largement gommé par l'efficacité de la vaccination => balance bénéfique/risque
- En pratique pour les patients
 - Ne pas raccourcir le délai entre HZO et vaccination (délai médian de récurrence, 3 mois, délai moyen, 6 mois) ?
 - Informer les patients
 - Intérêt d'une cs ophtalmo pré-vaccinale ???
- Perspectives de recherche
 - Analyse pharmaco-épidémiologique ajustée / enquête nationale
 - Faisabilité d'une étude prospective ciblant les personnes avec antécédent d'HZO