



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Évaluation des connaissances des Médecins Généralistes du Nord
Pas-de-Calais sur le vaccin contre le zona : Zostavax®**

Présentée et soutenue publiquement le 6 avril à 14 heures
Au Pôle Formation, salle 2

Par Baptiste FOURNIER

JURY

Président :

Madame le Professeur Florence RICHARD

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Boualem SENDID

Monsieur le Docteur Luc DAUCHET

Monsieur le Docteur Philippe MARCHANT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Philippe MARCHANT

**Travail du Département de Recherche Médicale du Groupement des
Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille**

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

1.	LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
2.	RÉSUMÉ	11
3.	INTRODUCTION	12
3.1.	Le virus de la varicelle et du zona.....	13
3.1.1.	Structure du virus	13
3.1.2.	Cycle du virus	14
3.1.3.	Transmission	16
3.1.3.1.	Par voie aérienne	16
3.1.3.2.	Par voie cutanée	16
3.1.3.3.	Par voie materno-fœtale.....	17
3.1.4.	Physiopathologie	17
3.1.4.1.	La primo-infection.....	17
3.1.4.2.	La latence.....	18
3.1.4.3.	La réactivation	18
3.2.	Le zona.....	19
3.2.1.	Épidémiologie	19
3.2.2.	Diagnostic positif	21
3.2.3.	Formes topographiques.....	22
3.2.4.	Complications	23
3.2.4.1.	Les douleurs post-zostériennes.....	24
3.2.4.2.	Les complications neurologiques	25
3.2.4.3.	Les complications vasculaires	26
3.2.4.4.	Les complications ophtalmiques.....	26
3.2.4.5.	Les surinfections cutanées bactériennes.....	26
3.2.4.6.	Chez le malade immunodéprimé.....	26
3.2.5.	Paraclinique.....	27
3.2.6.	Diagnostics différentiels.....	27
3.2.7.	Prise en charge	28
3.2.7.1.	Traitement local.....	28
3.2.7.2.	Traitement antiviral.....	28
3.2.7.3.	Prise en charge antalgique.....	29
3.2.7.3.1.	Traitement des douleurs à la phase aiguë	29
3.2.7.3.2.	Traitement des douleurs post-zostériennes	29
➤	Les antidépresseurs.....	30
➤	Les antiépileptiques	30
➤	Les traitements locaux	30

➤ Les autres traitements	31
3.3. Le vaccin Zostavax®	31
3.3.1. Historique	31
3.3.2. Composition.....	32
3.3.3. Indications	32
3.3.4. Contre-indications.....	33
3.3.5. Effets indésirables	33
4. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	35
4.1. Type d'étude	35
4.2. Objectifs.....	35
4.2.1. Objectif Principal.....	35
4.2.2. Objectifs Secondaires.....	35
4.3. Population étudiée	35
4.3.1. Critères d'inclusion	35
4.3.2. Critères d'exclusion	36
4.4. Questionnaire	36
4.5. Recueil des données	38
4.6. Statistiques	38
5. RÉSULTATS.....	40
5.1. Analyse descriptive des réponses au questionnaire	40
5.1.1. Description de la population	40
5.1.2. Connaissances sur le zona.....	42
5.1.3. Connaissances sur le Zostavax®	43
5.1.4. Expérience personnelle	45
5.1.5. Impact du questionnaire	46
5.2. Analyse bivariée	47
5.2.1. Données épidémiologiques	47
5.2.2. Connaissances sur le zona.....	48
5.2.3. Connaissances sur le Zostavax® et expérience personnelle	49
5.2.4. Impact du questionnaire	50
6. DISCUSSION	51
6.1. Généralités	51
6.1.1. Intérêt de l'étude.....	51
6.1.2. Limites	51
6.2. Connaissances	52
6.3. Informations reçues	53
6.3.1. Avis favorable	53

6.3.2.	Freins à la prescription	53
6.3.2.1.	Dimension socio-économique	54
6.3.2.1.1.	Coût du vaccin	54
6.3.2.1.2.	L'étude EPIZOD.....	54
6.3.2.1.3.	Rentabilité du Zostavax®	55
6.3.2.2.	Efficacité à long terme.....	57
6.3.2.2.1.	Étude de l'efficacité du vaccin : la Shingles Prevention Study .	57
6.3.2.2.2.	Étude de la persistance de l'efficacité à court terme : Short-Term Persistence Substudy (STPS)	58
6.3.2.2.3.	Étude de la persistance de l'efficacité à long terme : Long-Term Persistence Substudy (LTPS).....	58
6.4.	Autres enjeux.....	59
6.4.1.	Vieillessement de la population	59
6.4.2.	Difficultés de prise en charge des douleurs post-zostériennes.....	59
7.	CONCLUSION	60
8.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
9.	ANNEXES.....	65

1. LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
DPZ	Douleurs Post-Zostériennes
EPIZOD	Étude Épidémiologique sur le Zona et les Douleurs post-zostériennes
EMA	European Medicines Agency
GHICL	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
LTPS	Long-Term Persistence Substudy
MG	Médecin Généraliste
NST	NeuroStimulation Transcutanée
NPDC	Nord Pas-De-Calais
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PMSI	Programme Médicalisé des Systèmes d'Information
SPS	Shingles Prevention Study
STPS	Short-Term Persistence Substudy
URSSAF	Union de Recouvrement des cotisations de Sécurité Sociale et d'Allocations Familiales
QALY	Quality Adjusted Life Year
VZV	Virus de la Varicelle et du Zona
ZEST	Zostavax Efficacy and Security Trial

2. RÉSUMÉ

Introduction : En France la prévalence du zona est de 20% et le risque de douleurs post-zostériennes (DPZ) d'environ 20%. Sa prise en charge est délicate, l'impact socio-économique important. Depuis 2015, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la vaccination des patients de 65 à 74 ans par le Zostavax® pour la prévention du zona et des DPZ. L'objectif de l'étude était d'évaluer les connaissances des Médecins Généralistes (MG) du Nord-Pas-de-Calais sur le Zostavax®.

Méthode : Étude prospective et transversale. Questionnaire envoyé par e-mail. Analyses statistiques avec le Logiciel R.

Résultats : De mi-septembre 2017 à mi-novembre 2017, envoi de 2104 e-mails, 228 praticiens inclus. 69% ignoraient la prévalence du zona, 97,8% connaissaient les DPZ, 95,5% la population à risque de réactivation du VZV et 89,6% le Zostavax®, grâce aux visiteurs médicaux pour 60,6%. 40,1% n'avaient pas lu les recommandations de la HAS. 61,3% connaissaient la population cible du vaccin, 94,7% le schéma d'administration. 63,1% en avaient une opinion positive. L'exposition à un cas de DPZ modifiait l'opinion de 36,3% des médecins peu ou non favorables au vaccin. 60,6% indiquaient que ce questionnaire suscitait leur curiosité et 57,3% envisageaient rechercher d'autres informations. Pas de lien statistiquement significatif entre connaissance du vaccin et sexe, âge, mode et milieu d'exercice ($p < 0,05$), ni connaissance de la prévalence du zona ($p = 0,73$), ou sa complication principale ($p = 1$). Connaître le Zostavax® influencerait la connaissance de la population la plus à risque de développer un zona ($p < 0,001$).

Discussion : Les connaissances des MG sur le Zostavax® semblent solides, grâce aux visiteurs médicaux. Leur intérêt est moindre pour les recommandations de la HAS sur le zona, avec méconnaissance de sa prévalence.

3. INTRODUCTION

L'histoire du zona remonte à l'antiquité : étymologiquement zona, vient du grec ancien et signifie « ceinture », définissant des lésions suivant un tracé, limitées à une partie du corps.

Dermatose virale, il est la conséquence de la réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) latent dans les ganglions sensitifs. (1)

Sa symptomatologie est essentiellement dermatologique avec une éruption cutanée caractéristique, et neurologique avec des douleurs neuropathiques intenses à la phase aiguë et le développement potentiel de douleurs post-zostériennes (DPZ) après la disparition des lésions cutanées.

Le zona atteint 20 % de la population française (1) (2) (3), et le risque de développer des douleurs post-zostériennes varie de 5% à plus de 30%. (4)

La prise en charge des DPZ est un défi pour le corps médical tant elle est difficile. Le recours aux antidépresseurs et antiépileptiques est souvent nécessaire, en plus des antalgiques usuels.

L'impact socio-économique n'est également pas négligeable ; selon l'étude EPIZOD le coût de la prise en charge du zona et des DPZ en France sur l'année 2005 était évalué à 170 000 000 €, dont 61 000 000 € pris en charge par l'Assurance Maladie. (5)

Depuis 2013 en France, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) recommande la vaccination contre le zona chez les adultes de 65 à 74 ans révolus, *via* le vaccin Zostavax®, développé par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD. (6)

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer les connaissances des Médecins Généralistes du Nord et du Pas-de-Calais sur le Zostavax®.

Il s'agissait également d'évaluer leurs connaissances sur le Zona, de rechercher leurs outils d'information sur le Zostavax® et d'évaluer les facteurs influençant la connaissance de ce vaccin.

3.1. Le virus de la varicelle et du zona

3.1.1. Structure du virus

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un virus strictement humain. Il fait partie de la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, genre *Varicellovirus*.(1)

C'est un virus neuro-dermotrope et ubiquitaire.

La famille des *Herpesviridae* comprend environ 120 virus, dont huit infectent l'homme :

- Le virus de la varicelle et du Zona (VZV),
- Le cytomégalovirus (CMV),
- Le virus Epstein Barr (EBV),
- Le virus de l'herpès : type 1 et 2 (HSV 1, HSV2),
- Les 6^{ème}, 7^{ème} et 8^{ème} virus humains (HHV-6, HHV-7 et HHV-8).

Il s'agit d'un virus enveloppé dont le génome est constitué d'ADN bicaténaire (7) (à deux brins) et linéaire, de poids moléculaire élevé (125 000 paires de bases), codant un grand nombre de protéines, environ une centaine. Le génome viral a été complètement séquencé par Davidson et Scott en 1986. (8)

In vitro, la caractéristique principale du génome viral est sa stabilité, expliquant son caractère hautement infectieux et sa capacité à établir une infection latente.

Il possède une capsidie icosaédrique de 120 nm de diamètre, composée de 162 capsomères, qui entoure et protège le génome viral. (9)

Entre la capsidie et l'enveloppe se trouve le tégument, une structure amorphe riche en protéines. Il intervient lors du cycle répliatif du virus dans la cellule hôte.

Enfin l'enveloppe, ou péplos, est constituée de deux couches lipidiques, dérivant des membranes des cellules infectées. On retrouve à sa surface des spicules glycoprotéiques (glycoprotéines) permettant la pénétration intracellulaire du virus et le démarrage du cycle de répliation virale.

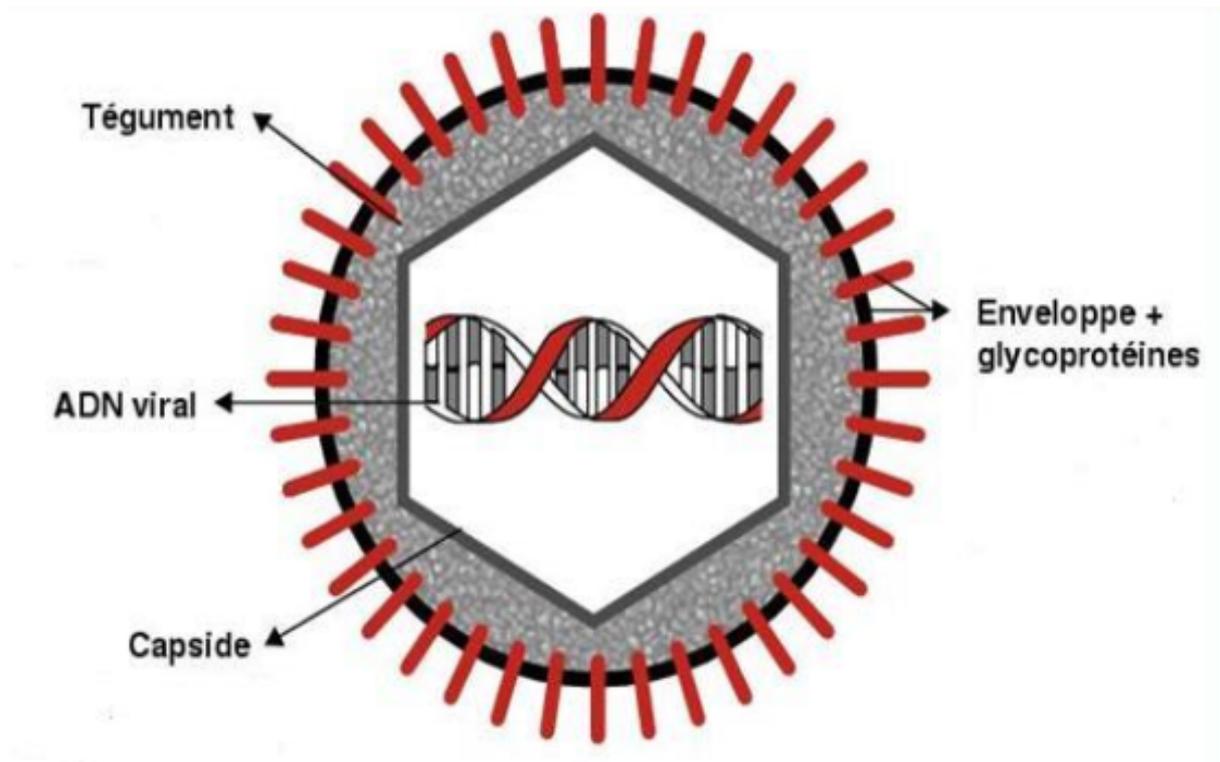


Figure 1 : Schéma simplifié de la structure du VZV (10)

3.1.2. Cycle du virus

Le VZV est capable de se répliquer et de se propager rapidement dans les cellules qui l'hébergent et de les détruire. Lorsqu'il pénètre dans les cellules nerveuses, il y établit une infection latente qui peut durer toute la vie de l'individu atteint.

Le cycle de réplication du VZV peut être divisé en trois phases :

- *1^{ère} phase : l'adsorption du virus.* Elle a lieu par fusion de l'enveloppe virale, *via* les glycoprotéines virales, avec les récepteurs de la membrane cellulaire. À ce jour les récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire n'ont pas encore été précisément identifiés.

Après la fusion, la capsid et le tégment sont libérés dans le cytoplasme de la cellule hôte.

Le virus est alors « déshabillé » : la nucléocapsid est transportée vers les pores nucléaires *via* le cytosquelette de la cellule hôte, où a lieu la libération de son ADN viral grâce à l'action d'enzymes cellulaires : c'est le début de la réplication.

- *2^{ème} phase : la transcription des gènes viraux et la traduction des transcrits en protéines virales.* Elle se déroule dans le noyau de la cellule hôte.

L'ADN viral est transcrit en ARNm par l'ARN polymérase afin de donner des protéines virales. L'expression des gènes viraux grâce à l'ARN polymérase cellulaire se déroule en trois étapes.(11)

Lors de la première étape, le tégment viral stimule la transcription du génome viral en alpha-ARNm (messenger). Ce dernier est transporté dans le cytoplasme cellulaire et est traduit en protéines précoces immédiates (IE). Une fois exprimées, ces protéines IE regagnent le noyau et vont y exercer leur fonction régulatrice.

La seconde étape voit la traduction des gènes Béta (béta-ARNm) en protéines précoces (E), grâce aux propriétés régulatrices des protéines IE.

Parmi ces protéines E, on retrouve les enzymes responsables de la réplication de l'ADN viral (thymidine kinase, hélicase, ADN polymérase), cibles des thérapeutiques anti-VZV. Ces enzymes interviennent dans la phosphorylation des nucléosides viraux, dans la polymérisation de l'ADN et dans sa progression le long de la matrice. Ce sont ces enzymes, exprimées par le génome viral, qui effectuent la réplication.

Un nouvel ADN viral est alors synthétisé, puis fragmenté. Ces fragments sont dissociés et conditionnés dans les nucléocapsides.

Lors de la troisième et dernière étape (après la réplication de l'ADN), les protéines tardives (L) sont exprimées à partir des gènes gamma (gamma-ARNm). Ces protéines sont essentiellement structurales et retrouvées dans la composition de la nucléocapside, du tégment et de l'enveloppe.

- *3^{ème} phase : l'assemblage viral et la sortie de la cellule.* Les nucléocapsides néoformés s'assemblent dans le noyau et acquièrent une enveloppe par bourgeonnement au niveau de l'enveloppe nucléaire (membrane nucléaire interne) et se retrouvent ensuite dans l'espace cisternal périnucléaire (cytoplasme).

Le virus acquiert ensuite son enveloppe définitive par bourgeonnement de la membrane de l'appareil de Golgi, modifiée par l'adjonction de glycoprotéines virales.

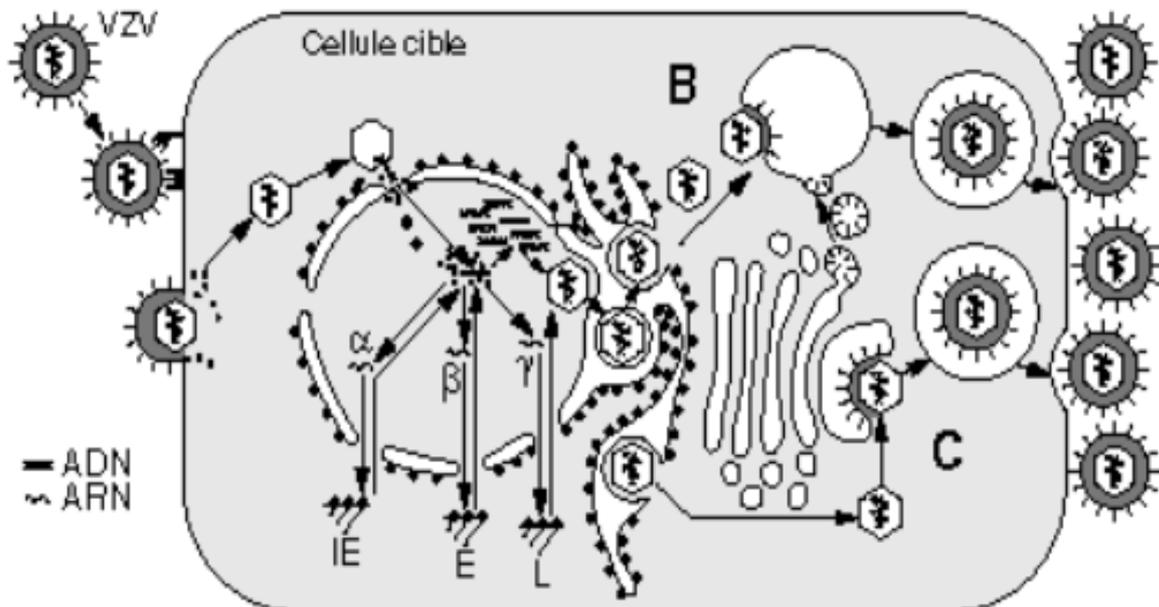


Figure 2 : Le cycle réplcatif du VZV. (12)

3.1.3. Transmission

3.1.3.1. Par voie aérienne

Les particules virales contenues dans les gouttelettes émises lors de la toux et des éternuements pénètrent dans le tractus respiratoire.

Également le risque de transmission existe lors du portage de mains infectées aux yeux, au nez et à la bouche, et bien sûr par contact direct avec la salive.

3.1.3.2. Par voie cutanée

Lors de la phase d'état de la varicelle et du zona, les vésicules cutanées renferment un liquide contenant le virus. La transmission se fait par contact direct avec les vésicules ou par inhalation du liquide qu'elles contiennent. La contagiosité persiste donc jusqu'à la fin de la phase de décrustation (assèchement des vésicules, apparition des croûtes et chute de ces croûtes).

Le malade varicelleux est quasi systématiquement contagieux (Il n'y a pas de « porteurs sains » du virus). En revanche il n'y a pas d'épidémie de zona, mais les

vésicules peuvent être responsables d'une épidémie de varicelle (exemple du grand-père à l'origine de la varicelle de ses petits enfants).

3.1.3.3. Par voie materno-fœtale

Une varicelle pendant la période pré-natale peut-être responsable de complications, tant pour la mère (pneumonie varicelleuse), que pour le fœtus (foetopathies et/ou varicelle néonatale) - la contamination se faisant par voie transplacentaire, lors de la virémie maternelle. (13)

Avant 20 semaines d'aménorrhée, le risque malformatif est d'environ 2 %, avec malformations viscérales sévères pouvant entraîner une mort fœtale *in utero*. C'est la foetopathie varicelleuse.

Après 20 semaines d'aménorrhée, le risque principal est le développement d'un zona lors de la première année de vie.

En revanche, si la mère développe un zona pendant la grossesse il n'y a aucun risque pour le fœtus, car lors de la réactivation du virus, il n'y a pas de virémie, et donc pas de passage transplacentaire du VZV.

3.1.4. Physiopathologie

3.1.4.1. La primo-infection

Le VZV pénètre dans le tractus respiratoire et se dissémine dans l'organisme par virémie (présence du virus dans le sang). (14)

4 à 6 jours après l'infection, au cours de la 1^{ère} virémie, le virus se multiplie localement dans l'appareil respiratoire, puis migre vers le foie et la rate.

Une 2^{ème} virémie survient entre le 12^{ème} et le 14^{ème} jour, plus intense, et dissémine le virus dans tout l'organisme. On observe alors de façon synchrone, l'apparition de lésions cutanées typiques, vésiculeuses ; c'est la varicelle.

L'incubation est donc silencieuse, et dure 14 à 16 jours. L'éruption cutanée survient après.

Les vésicules vont ensuite s'assécher, se résorber et laisser place à des croûtes : c'est le développement d'une immunité anti-VZV.

3.1.4.2. La latence

Elle fait suite à la guérison de la varicelle. Durant cette période, le virus persiste dans les ganglions sensoriels de certains nerfs rachidiens, ou crâniens.

Le virus gagne les ganglions sensoriels pendant la phase de primo-infection, via les axones afférents, et y reste dans un état de quiescence.

Pendant l'infection latente, le génome viral est présent dans la cellule neuronale, mais l'expression des gènes se limite à quelques protéines virales (non structurales : précoces et très précoces), ce qui n'entraîne pas de production de virions.

Il n'y a aucune manifestation clinique.

3.1.4.3. La réactivation

La réactivation du VZV resté latent dans les ganglions sensitifs correspond au zona.

Elle n'a lieu en règle générale qu'une seule fois dans la vie (une seule réactivation symptomatique).

Deux mécanismes interviendraient :

- L'immunité humorale permettrait de contenir de la VZV réactivé à un seul dermatome.
- L'immunité cellulaire, elle, serait en partie responsable dans le maintien de la latence.

La survenue du zona est donc liée le plus souvent à certains facteurs :

- L'immunodépression.
- Un âge avancé.
- La présence de plusieurs pathologies graves chez un individu.

Le virus gagne la peau par l'intermédiaire du flux axonal antérograde. Il y provoque des lésions cutanées, localisées à un dermatome. Ce dernier correspond au territoire innervé par le ganglion à partir duquel le virus s'est réactivé.

On peut ainsi dire que le zona est une poliomyélite postérieure aiguë.

3.2. Le zona

3.2.1. Épidémiologie

Le zona atteint 20 % de la population française ; sa prévalence peut aller jusqu'à 40 à 50 % après 80 ans. (1) (2) (3)

En France, le Réseau Sentinelle, en partenariat avec Santé Publique France, surveille et collecte des informations sur le zona depuis 2004. (15) (16)

Il y est défini comme : « Une éruption érythémato-vésiculeuse douloureuse au niveau d'un territoire métamérique (territoire nerveux radiculaire), accompagné éventuellement de nombreuses vésicules à distance du métamère concerné (zona disséminé) ».

En 2016, le Réseau rapporte une incidence de 277 910 cas de zona (intervalle de confiance à 95 % : 257 765 - 298 055), soit un taux d'incidence annuel à 427 cas / 100 000 habitants (IC à 95 % : 396 – 458).

En regardant la distribution des cas de zona selon l'âge, il est possible de remarquer un taux d'incidence stable globalement de 10 à 39 ans, autour de 195 cas pour 100 000 habitants, passant à 300 chez les 40-49 ans, à 517 chez les 50-59 ans, à 733 chez les 60-69 ans et à plus de 1000 chez les plus de 70 ans.

Ces chiffres montrent une des caractéristiques du zona : le risque de développement d'un zona se majore avec l'âge.

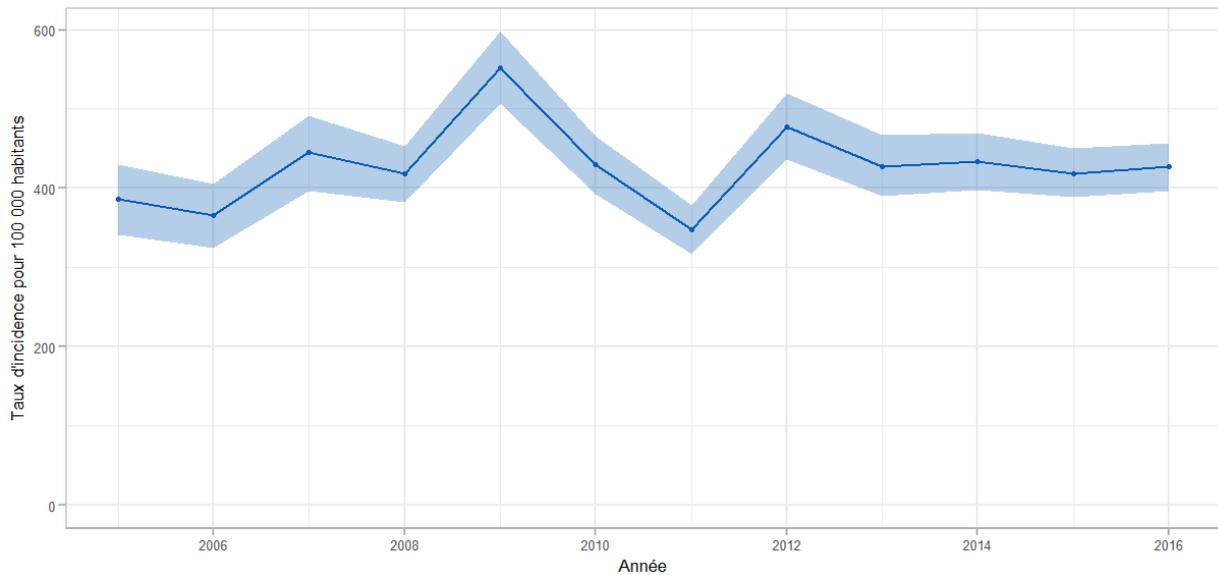


Figure 3 : Évolution du taux d'incidence annuel du zona entre 2005 et 2016, selon les relevés du Réseau Sentinelle (15) (16)

Classe d'âge (ans)	Incidence estimée	Taux d'incidence pour 100 000 habitants
< 9 ans	12 444	159
10 – 19	14 385	182
20 – 29	15 596	208
30 – 39	16 020	201
40 – 49	26 030	300
50 – 59	43 811	517
60 – 69	57 066	733
70 – 79	46 502	1012
80 – 89	36 843	1191
90 ans	9 213	1247

Tableau 1 : Distribution des cas de zona selon l'âge, estimation des incidences des cas de zona vus en consultation de Médecine Générale par tranche d'âge sur l'année 2016. Source Réseau Sentinelle, bilan 2016.

3.2.2. Diagnostic positif

Le Zona est l'expression clinique de la réactivation du VZV. Ci-après les différentes phases cliniques : (1)

- La phase prodromique.

La douleur est le premier symptôme et correspond à l'atteinte des ganglions et des racines nerveuses par le virus réactivé. Les douleurs sont neuropathiques, à type de paresthésies et de brûlures principalement.

Ces douleurs peuvent être absentes dans moins d'un quart des cas, notamment chez les sujets immunocompétents de moins de 35-40 ans.

Sont également associés des troubles objectifs de la sensibilité dans le territoire concerné.

- La phase d'état.

Elle associe une éruption cutanée, une fébricule et toujours les paresthésies et troubles sensitifs de la phase prodromique.

L'éruption est caractéristique (7) ; constituée initialement de lésions maculeuses érythémateuses, roses vifs, puis vésiculeuses, assemblées en bouquet.

Au 5^{ème} jour après le début de l'éruption, les vésicules deviennent érosives, avec évacuation d'un liquide clair.

Au 7^{ème} jour les lésions deviennent croûteuses, puis se dépigmentent, devenant blanchâtres vers le 10^{ème} jour.

L'éruption est monométamérique : la distribution des lésions est unilatérale, limitée au territoire de la racine nerveuse concernée.

L'on peut parfois observer une éruption sur plusieurs métamères contigus, mais sans dépasser la ligne médiane.

L'évolution se fait habituellement sur 2 à 3 semaines, avec poussées successives.

Les douleurs peuvent quant à elles persister plusieurs mois voire années, on parle de douleurs post-zostériennes (DPZ).

Le diagnostic positif est donc avant tout basé sur l'examen clinique.

3.2.3. Formes topographiques

Selon la localisation du ganglion sensitif dans lequel a lieu la réactivation, la symptomatologie clinique varie beaucoup.

Les différentes formes cliniques sont :

- Le zona intercostal : forme la plus fréquente, 50 % des cas, avec atteinte en hémi-ceinture.
- Le zona lombo-sacré : dans 20 % des cas.
- Le zona cervical : région cervico-occipitale (racines C1 à C3 : nuque, cuir chevelu, pavillon de l'oreille), région cervico-sus-claviculaire (racines C3 et C4), région cervico-brachiale (racines C4 à C7).
- Le zona des membres.
- Le zona lombo-abdominal (région inguinale, abdomen, organes génitaux externes).
- Le zona facial, par atteinte du ganglion géniculé associé au nerf de Wrisberg. Les signes cutanés siègent dans la zone de Ramsay-Hunt (conduit auditif externe, tympan et conque du pavillon de l'oreille).
Ce nerf est uniquement sensitif, mais se situe à proximité du territoire du nerf V2, moteur : il est donc possible d'observer une paralysie faciale périphérique douloureuse associée à une éruption des 2/3 antérieurs de l'hémi-langue homolatérale.
- Le zona ophtalmique : dans 10 à 25 % des cas ; plus fréquemment chez les sujets âgés. Il correspond à une atteinte du ganglion de Gasser, avec éruption dans le territoire du nerf ophtalmique (branche ophtalmique V1 de Willis du nerf trijumeau, Vème nerf crânien).
Il s'agit de la forme la plus grave des zones céphaliques, avec un risque de cécité définitive et de perte anatomique de l'œil.
La symptomatologie peut varier selon la branche terminale atteinte, mais reste uniquement sensitive.

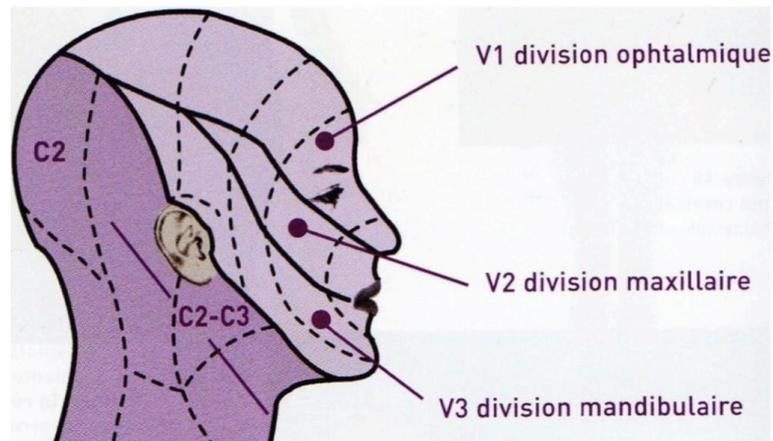


Figure 4 : Divisions du nerf Trijumeau (17)

La branche lacrymale : innervation du tiers externe de la paupière supérieure et de la conjonctive associée.

La branche naso-ciliaire : innervation sensitive de l'œil, de l'espace intersourcilier, du tiers interne de la paupière inférieure, du nez et de sa muqueuse.

La branche frontale : innervation du front et du cuir chevelu jusqu'au vertex, des tiers moyen et interne de la paupière supérieure et de la conjonctive associée.

3.2.4. Complications

La complication la plus fréquemment rencontrée dans les cas de zona, est la survenue de douleurs post-zostériennes (DPZ). Leur diagnostic et leur prise en charge est un réel défi pour le corps médical, tant leur impact sur la qualité de vie est important.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la santé est un « état de bien-être complet physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. »

De même, en 1994 l'OMS établit une définition de la qualité de la vie comme étant « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état

psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».

Il n'y a donc pas de définition consensuelle, la qualité de vie étant ainsi synonyme de bien-être, de santé perçue et de satisfaction de vie.

3.2.4.1. Les douleurs post-zostériennes

La névralgie post-zostérienne ou douleur post-zostérienne est une douleur neuropathique. Les DPZ sont limitées au territoire cutané dans lequel les vésicules du zona sont initialement apparues. On parle de douleur neuropathique localisée (DNL). Les douleurs sont décrites par les patients comme des « brûlures », des « élancements », des « piqûres ». Le simple contact avec un vêtement ou un effleurement avec la main suffit à déclencher ces douleurs, on parle d'allodynie : une douleur déclenchée par des *stimuli* normalement indolores.

Les DPZ surviennent avec l'éruption cutanée et persistent après la résolution de l'éruption. Communément on parle de DPZ lorsque les douleurs persistent 30 jours au moins après la cicatrisation. (1)(18)

Selon une étude parue sur le BMJ Publishing Group (4) en 2013, le risque de développer des DPZ après un Zona varie de 5% à plus de 30% (délai de 90 jours au minimum pour la persistance des douleurs après cicatrisation / DPZ retenu pour cette étude). Cette revue de littérature a inclus 130 études, menées dans 26 pays, sélectionnées via PubMed, EMBASE et la WHO Library.

Les facteurs de risque principaux de l'apparition de DPZ sont : (1)

- Un âge supérieur à 50 ans,
- Une localisation céphalique du zona,
- Une phase aiguë hyperalgique,
- Une éruption cutanée initiale majeure, avec un grand nombre de lésions.

Les DPZ disparaissent généralement au bout de 6 mois, mais peuvent persister et devenir définitives.

Elles sont alors invalidantes et altèrent sévèrement la qualité de vie ; responsables de complications anxio-dépressives, liées notamment aux difficultés de prise en charge thérapeutique, avec asthénie, amaigrissement, insomnie, isolement social et professionnel. (19)

Une étude prospective sur la qualité de vie des personnes atteinte de DPZ, menée en France, a été publiée en juillet 2001 dans le *Clinical Infectious Diseases*. (20)

Le questionnaire Medical Outcome Study Short Form-36 (MOS SF-36) avait été utilisé afin d'évaluer le retentissement des DPZ sur la qualité de vie des 7595 patients inclus. (21) Les résultats nous montrent que 40 % des patients de l'étude rapportent un retentissement familial, personnel et professionnel majeur.

Symptom or complaint	% of patients (n = 7595)
Herpes zoster responsible for pain	89.0
Pain characterized by burning sensations	59.8
Permanent pain	41.9
Severe to very severe pain	44.9
Marked decrease in physical activities	36.0
Marked decrease in walking time	28.6
Marked impact on social life	20.2
Impact on sleep	58.8
Anxiety	30.2

Tableau 2 : Données principales du questionnaire de qualité de vie de l'étude (20) : Douleurs, Douleurs à type de brûlures, Douleurs permanentes, Douleurs sévères à très sévères, Diminution de l'activité physique, Diminution du temps de marche habituel, Impact marqué sur les relations sociales, Impact sur le sommeil, Anxiété associée.

3.2.4.2. Les complications neurologiques

Rarement observées elles n'en restent pas moins d'une importante gravité. (22)

Peuvent survenir : des encéphalites, des myélites, des parésies et paralysies retardées.

Également, des cas de paralysie de l'hémi-diaphragme secondaire à une atteinte du nerf phrénique au cours d'un zona ont été décrit à plusieurs reprises. (23) (24)

3.2.4.3. Les complications vasculaires

Malgré une prévalence encore inconnue, le risque de vasculopathies et d'accidents vasculaires cérébraux liés au VZV est réel. Le virus migre le long des artérioles, entraînant des complications vasculaires cérébrales, anévrismales, hémorragiques, thrombotiques. (25)

3.2.4.4. Les complications ophtalmiques

En l'absence de traitement il est possible d'observer une conjonctivite (le plus fréquemment), une kératite, une uvéite ou plus rarement une névrite (26) ; associée(s) aux douleurs intenses lors du zona ophtalmique,

Une cécité définitive peut parfois s'installer dans les formes les plus sévères.

3.2.4.5. Les surinfections cutanées bactériennes

Elles sont la conséquence des lésions de grattage, fréquemment observées.

3.2.4.6. Chez le malade immunodéprimé

Lors d'une immunodépression, le risque de dissémination du virus est majeur.

Ainsi il est possible d'observer une forme bilatérale, ou étagée, atteignant plusieurs métamères à la fois.

Également des formes viscérales peuvent survenir, avec atteintes hépatiques, pulmonaires ou encéphaliques (myélites et encéphalites). (27)

Les terrains d'immunodépression les plus fréquemment retrouvés sont les hémopathies malignes (leucémies, lymphome en traitement), les pathologies auto-immunes (lupus), les malades greffés et/ou sous traitement immunosuppresseur et les patients sidéens.

3.2.5. Paraclinique

Le diagnostic est clinique, habituellement aucun examen paraclinique n'est nécessaire. L'anamnèse et l'examen clinique suffisent au diagnostic :

- Un antécédent ancien ou non de varicelle,
- Une éruption caractéristique, monométamérique,
- Une chronologie spécifique avec : douleurs, puis placard érythémateux, puis vésicules en bouquet.

Le recours à un examen complémentaire est possible en cas d'éruption atypique, d'incertitude diagnostique.

Un diagnostic virologique est réalisé avec prélèvement du liquide clair des vésicules, et recherche par PCR du virus. D'autres études s'intéressent à la détection du VZV par PCR dans la salive et le plasma, mais elles restent plus coûteuses. (28)

La PCR (amplification en chaîne par polymérase ou réaction en chaîne par polymérase) est une technique de biologie moléculaire consistant à dupliquer une séquence d'ARN ou d'ADN connue, à partir d'une petite quantité.

3.2.6. Diagnostics différentiels

Pendant la phase prodromique, les localisations notamment intercostales peuvent imiter une douleur cardiaque (syndrome coronarien aigu), gastrique (ulcère), urologique (colique néphrétique), viscérale abdominale (appendicite aiguë, cholécystite aiguë). Lors d'une atteinte du cuir chevelu, il faut également éliminer une maladie de Horton.

La biologie et l'imagerie apportent de précieuses informations afin d'éliminer ces autres diagnostics.

Également lors de la phase d'état, l'éruption peut être confondue avec d'autres pathologies dermatologiques vésiculeuses, notamment l'eczéma peu vésiculeux, l'herpès ou l'impétigo.

3.2.7. Prise en charge

3.2.7.1. Traitement local

Afin d'éviter toute surinfection bactérienne, un nettoyage pluri quotidien des lésions cutanées est recommandé :

- Nettoyage à l'eau et au savon,
- Antiseptiques locaux en cas de surinfection modérée (sans symptômes généraux).

3.2.7.2. Traitement antiviral

Le traitement antiviral par voie générale est indiqué en prévention des DPZ :

- Lors de douleurs intenses à la phase prodromique,
- Si le malade est âgé de plus de 50 ans,
- Si le zona est étendu (plusieurs métamères),
- En cas de zona ophtalmique,
- Chez le malade immunodéprimé.

Le traitement de référence est le Valaciclovir (Zelitrex® 500 mg) en prise orale pendant 7 jours.(29) Il est à démarrer le plus précocement possible, dans les 72 heures après le début de l'éruption, afin de limiter la réplication virale et la destruction nerveuse.

La posologie recommandée est de 1000 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours, chez l'adulte immunocompétent

Chez le sujet immunodéprimé, la posologie est de 1000 mg, 3 fois par jour, pendant au moins 7 jours, et pendant 2 jours après la formation des croûtes.

Chez l'enfant de moins de 12 ans, il n'y a pour le moment aucune étude ayant prouvé l'efficacité d'un traitement par Valaciclovir.

Une précaution d'emploi est relevée chez le sujet insuffisant rénal, avec une adaptation selon la clairance, devant le risque d'insuffisance rénale par cristallurie.

Clairance de la créatinine (en ml/min)	Posologie de VALACICLOVIR
≥ 50	1000 mg x 3 par jour
30 à 49	1000 mg x 2 par jour
10 à 29	1000 mg par jour
< 10	500 mg par jour

Tableau 3 : Posologie du Valaciclovir selon la clairance de la créatinine, selon les recommandations du VIDAL 2017.

Deux autres antiviraux ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

- L'Aciclovir (Zovirax® 800 mg), produit de la dégradation du Valaciclovir par voie hépatique, mais jusqu'à 5,5 fois moins biodisponible,
- Le Famciclovir (Oravir® 500 mg).

3.2.7.3. Prise en charge antalgique

3.2.7.3.1. Traitement des douleurs à la phase aiguë

Les antalgiques de palier II suffisent habituellement à la prise en charge des douleurs aiguës en phase prodromique : Tramadol, Codéïne.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent également être utilisés (AINS).

Rarement le recours aux morphiniques (palier III) est nécessaire.

3.2.7.3.2. Traitement des douleurs post-zostériennes

Réel défi de prise en charge, les DPZ peuvent persister plusieurs mois voire années. Les antalgiques usuels tels que la Codéïne, le Paracétamol, le Tramadol et les morphiniques se révèlent souvent peu efficaces.

L'étude menée en 2011 par Edelsberg JS et al. identifiait 8 traitements efficaces dans la prise en charge des DPZ (30) : l'Amitriptyline (Laroxyl®), la Gabapentine (Neurontin®), la morphine, la Pregabaline (Lyrica®), le Tramadol, la Nortriptyline (Nortrilen®, non commercialisé en France), le Valproate Semisodique (Depakote®) et la Capsaïcine.

➤ **Les antidépresseurs**

Leur efficacité est connue depuis plusieurs années. (31)

Parmi les antidépresseurs, les plus communément utilisées sont :

- Les antidépresseurs tricycliques : l'Amitriptyline (Laroxyl®), l'Imipramine (Tofranil®),
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : la Duloxétine (Cymbalta®), la Venlafaxine (Effexor®). (32)

➤ **Les antiépileptiques**

Les deux antiépileptiques utilisés à ce jour pour la prise en charge des DPZ sont :

- La Gabapentine (Neurontin®), (33)
- La Prégabaline (Lyrica®). (34)

Trop peu d'études à ce jour encouragent l'utilisation d'autres antiépileptiques.

➤ **Les traitements locaux**

Un seul traitement local possède actuellement l'Autorisation de Mise sur le Marché pour la prise en charge des DPZ : le Versatis 5%®. C'est un emplâtre à la lidocaïne agissant dès 30 minutes. Il est le seul à montrer une efficacité significative sur les douleurs, contre placebo. (35)

➤ Les autres traitements

Les autres molécules et prises en charge sont réservées à l'usage hospitalier :

- Patch de Capsaïcine,
- Injection intrathécale de corticostéroïdes,
- Neurostimulation transcutanée (NST)
- Neurolyse (notamment pour les zona de la face).

3.3. Le vaccin Zostavax®

3.3.1. Historique

Le Zostavax® a été initialement développé aux États-Unis par le laboratoire Merck & Co ; il y est disponible depuis mai 2006.

Le 19 mai 2006, l'Agence européenne des médicaments (EMA - European Medicines Agency) a délivré une première autorisation de mise sur le marché (AMM) au Zostavax®, sous forme congelée, *via* le laboratoire Sanofi Pasteur - MSD, dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les adultes de 60 ans et plus.

Depuis, plusieurs rectificatifs ont été apportés.

En janvier 2007 la forme réfrigérée apparaît sur le marché européen.

En juillet 2007, une nouvelle évaluation de l'EMA modifie la tranche d'âge concernée par le vaccin, à 50 ans et plus.

En 2008, l'AMM est modifiée avec une autorisation de vaccination des sujets ayant déjà un antécédent de zona.

Enfin, en 2012, l'administration du vaccin est autorisée en cas de corticothérapie à faible dose.

En France, il faudra attendre 2013 pour que le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) recommande la vaccination contre le zona chez les adultes de 65 à 74 ans révolus.

La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) d'octobre 2014 publie alors ses conclusions et donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des

spécialités remboursables aux assurés sociaux, et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, selon les modalités de l'AMM (posologie) et du Haut Conseil de la Santé Publique (population concernée). (6)

Selon la Commission de Transparence, le Service Médical Rendu par le Zostavax® est modéré et l'Amélioration de Service Médical Rendu est mineure (IV).

Le Zostavax® est donc inscrit sur la Liste I des médicaments, et est disponible depuis le 15 juin 2015 en pharmacie de ville. Son taux de remboursement est de 30 %, par l'Assurance Maladie, chez les assurés sociaux. (36)

3.3.2. Composition

Le vaccin Zostavax® est un vaccin vivant atténué contre le virus de la varicelle et du zona. Il est produit sur les cellules diploïdes humaines (MRC5), à partir de la souche OKA du virus varicelle-zona. (37)

Le principe actif est le même que celui du vaccin Varivax® utilisé en prévention de la varicelle, mais son titre est 14 fois plus important, après reconstitution.

Il se présente sous la forme d'un flacon en verre contenant la poudre et d'une seringue pré remplie en verre contenant le solvant.

Sa conservation se fait au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Avant l'injection le solvant doit être mélangé à la poudre contenue dans le flacon, dans la seringue pré-remplie.

L'injection doit être réalisée immédiatement après la reconstitution.

Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire étant établi lors de la période de latence, le but de la vaccination par le Zostavax® est de stimuler cette immunité afin de la maintenir au-dessus d'un certain seuil, permettant de conserver le virus à l'état latent.

3.3.3. Indications

L'indication du vaccin est la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les sujets de 50 ans et plus.

La vaccination par le Zostavax®, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, concerne les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus. (38)

Malgré une efficacité moindre, il était également possible, durant un an, c'est-à-dire jusqu'à la publication du calendrier des vaccinations 2017 (jusqu'au 28 février 2017), de proposer une vaccination aux personnes âgées de 75 à 79 ans révolus.

L'indication pour le remboursement par l'Assurance Maladie est donc plus restreinte que celle indiquée par l'AMM qui autorise la vaccination dès 50 ans.

Le schéma vaccinal se résume à une injection unique, par voie sous-cutanée ou intramusculaire, d'une dose de 0,65 ml - la nécessité d'une dose de rappel n'étant pour le moment pas connue.

Le Zostavax® peut être administré en même temps que le vaccin antigrippal inactivé, sur deux sites d'injection différents ; mais ne peut l'être en même temps que le vaccin anti-pneumococcique 23 valences (Pneumo 23®) au risque d'une diminution de l'immunogénicité du Zostavax® ; les deux injections devant être séparées d'au moins 4 semaines.

3.3.4. Contre-indications

Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés (leucémies aiguës ou chroniques, lymphomes, VIH – SIDA, Tuberculose, immunodépression cellulaire et autres affections de la moelle osseuses ou lymphatiques) ou sous traitement immunosuppresseur (corticostéroïdes à fortes doses par voie générale).

Également, la vaccination est contre indiquée pendant la grossesse – de même que le démarrage d'une grossesse l'est, moins d'un mois après la vaccination.

3.3.5. Effets indésirables

Les effets indésirables sont rares, ils ont été recherchés dans plusieurs essais cliniques, notamment dans l'étude de phase 3 SPS – Shingles Prevention Study (39), au cours de laquelle 38 546 sujets de 60 ans et plus ont été inclus. 19270 ont reçu une dose de Zostavax® et 19276 un placebo. Les effets indésirables graves au cours de

cette étude ont été dans le groupe Zostavax® : un cas d'exacerbation d'asthme et un cas d'exacerbation de pseudo-polyarthrite rhizomélisque. Dans le groupe placebo, il a été observé un cas de syndrome de Goodpasture, une réaction anaphylactique et un cas de pseudo-polyarthrite rhizomélisque.

Les autres effets indésirables notables étaient :

- Une réaction locale au point d'injection : chaleur, induration, hématome, œdème, prurit.
- Des céphalées.
- Des douleurs des extrémités.

L'étude ZEST : Zostavax® Efficacy and Safety Trial (étude d'efficacité et de tolérance de Zostavax®) montrait également une bonne tolérance du vaccin. Il était observé des effets indésirables systémiques graves chez 0,6% des patients du groupe Zostavax® (comparaison au groupe Placébo). (40)

4. MATÉRIELS ET MÉTHODES

4.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, transversale, faisant le bilan de l'état des connaissances des Médecins Généraliste (MG) du Nord Pas-De-Calais (NPDC) sur le Zostavax® et leur utilisation du vaccin.

4.2. Objectifs

4.2.1. Objectif Principal

L'objectif principal était d'évaluer les connaissances des Médecins Généralistes du Nord Pas-de-Calais sur le vaccin Zostavax®.

4.2.2. Objectifs Secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- L'évaluation des connaissances des MG du NPDC quant au Zona.
- La recherche des outils d'information sur le Zostavax®.
- La recherche des facteurs influençant la connaissance de ce vaccin :

4.3. Population étudiée

4.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Être médecin généraliste,
- Être installé en cabinet de ville, en libéral,
- Exercer dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais.

4.3.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Les médecins non thésés (internes),
- Les médecins ayant une activité hospitalière.

4.4. Questionnaire

Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire (annexe 1), testé préalablement auprès de médecins généralistes, de médecins hospitaliers, d'internes de Médecine Générale, d'infirmiers diplômés d'état hospitaliers et d'une psychologue hospitalière, afin de s'assurer de la bonne compréhension des questions.

Le questionnaire ainsi que le déroulé de l'étude avaient été approuvés par la Commission de Recherche des départements de Médecine Générale et de Maïeutique de la Faculté Libre de Médecine et de Maïeutique de Lille ; cette commission est composée de représentants du département de médecine générale, de représentants du département de maïeutique, de la référente hospitalière du département de médecine générale et si besoin de représentants du département de la recherche médicale du GH-ICL.

Une déclaration a été réalisée auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté).

Le questionnaire comportait 21 questions, à réponses uniques ou multiples rassemblées en cinq parties.

- La première partie était composée de questions visant à décrire la population de Médecins Généralistes. Ainsi, ont été recueillies les données concernant : le sexe, l'âge, le type d'exercice (seul ou en association), le milieu d'exercice (rural, semi-rural, urbain) et l'orientation de l'activité (aucune, pédiatrie, homéopathie, gériatrie, autre).
- La deuxième partie permettait d'évaluer les connaissances des Médecins sur le Zona. Trois questions ont été posées pour savoir s'ils connaissaient la

prévalence de la maladie, la complication la plus fréquente et la population à risque de réactivation.

- La troisième partie portait quant à elle sur le vaccin Zostavax®. Les médecins devaient tout d'abord répondre à la question « Avez-vous connaissance du vaccin Zostavax® ? ». Ceux ayant répondu « non » passaient directement aux questions de la cinquième partie alors que ceux ayant répondu « oui » pouvaient continuer à répondre aux questions concernant le vaccin. Les questions de cette partie permettaient de connaître les sources d'informations des Médecins sur le vaccin, de savoir s'ils avaient lu ou non les recommandations vaccinales 2017, s'ils se sentaient bien informés sur le vaccin, s'ils connaissaient la population concernée par le vaccin et le schéma d'administration et enfin de connaître leur opinion quant au vaccin.
- La quatrième partie concernait l'expérience personnelle des médecins. Comme pour la partie précédente, seuls les médecins ayant répondu « oui » à la question « Avez-vous connaissance du vaccin Zostavax® » pouvaient répondre à ces questions. Les questions posées permettaient alors de savoir s'ils avaient déjà été confrontés à un cas de zona compliqué de douleur post-zostérienne (DPZ), si leur opinion sur le vaccin avait changé après exposition à un cas, s'ils informaient leur patient sur l'existence du vaccin si ce dernier était confronté dans son entourage à un cas de zona et si non, pourquoi.
- Enfin, la cinquième partie portait sur l'impact du questionnaire. Deux questions étaient posées afin de savoir si répondre à ce questionnaire avait suscité leur curiosité et s'ils allaient rechercher de plus amples informations quant au vaccin Zostavax®.

4.5. Recueil des données

Le recueil de données avait été réalisé via le logiciel d'enquête statistique en ligne LimeSurvey. Ce logiciel est actuellement utilisé par la Faculté Libre de Médecine et de Maïeutique de Lille pour la réalisation de questionnaires, dans le cadre de thèses d'internes de Médecine Générale.

Un mail avait été envoyé à chacun des MG et comportait un message d'accueil avec présentation de l'étude, du sujet et des objectifs.

Il leur était expliqué qu'il s'agissait d'un questionnaire proposé dans le cadre d'un travail de thèse et de mémoire, que leur participation reposait sur le volontariat, que leurs réponses seraient rendues anonymes et que chaque participant avait le droit de se rétracter à tout moment jusqu'à la parution des résultats. Répondre au questionnaire prenait environ 3 minutes.

Les médecins qui avaient accepté de participer au questionnaire étaient alors dirigés vers la première question, *via* le logiciel.

Les réponses étaient stockées sur une session LimeSurvey, protégée par un mot de passe réinitialisé à chaque connexion, à laquelle seuls les investigateurs avaient accès. Initialement classées selon le Nom des participants, les réponses ont ensuite été anonymisées.

Les adresses e-mail des MG avaient été obtenues par le biais de Praticiens Hospitaliers du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille l'ayant déjà utilisé pour la réalisation de thèses. La liste comportait 2104 adresses e-mail.

Un rappel avait été réalisé à 1 mois (mi-octobre) pour les Médecins n'ayant pas répondu à la première sollicitation.

4.6. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.4.2).

Une analyse descriptive des données a tout d'abord été réalisée pour chacune des variables (questions). Les variables étant toutes qualitatives, les effectifs et fréquences ont été calculés.

Des analyses bivariées ont ensuite été réalisées. Les groupes de praticiens ayant connaissance de l'existence du vaccin *versus* ceux n'ayant pas connaissance du

vaccin ont été comparés par des tests de comparaison de proportions ; le test Khi-2 ou le test de Fisher, en fonction des effectifs.

Toutes les analyses ont été réalisées avec un seuil de significativité de 5%.

L'analyse statistique a été réalisée par la Cellule de biostatistiques du Département de Recherche Médicale du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL).

5. RÉSULTATS

L'étude s'est déroulée sur une durée de deux mois, de mi-septembre 2017 à mi-novembre 2017.

2104 e-mails ont été envoyés *via* le logiciel LimeSurvey. 198 réponses ont été obtenues après le premier envoi. Un rappel a pu être envoyé à tous les Médecins qui n'avaient pas répondu au questionnaire initialement, permettant d'obtenir 34 réponses supplémentaires.

5.1. Analyse descriptive des réponses au questionnaire

232 réponses au questionnaire ont été obtenues, dont 213 complètes. Ainsi, après étude auprès du Département de Recherche Médicale du GHICL, les questionnaires avec plus de 32 sur 36 données manquantes ont été exclus, et donc 228 praticiens ont été pris en compte dans l'analyse sur les 232 ayant répondu au questionnaire.

5.1.1. Description de la population

Sur les 228 participants, 161 (70,6 %) étaient des hommes, 67 (29,4 %) des femmes. La population la plus représentée était celle des 51-60 ans (82 praticiens, soit 36 %).

Figure 5 : Effectifs des Médecins Généralistes selon l'âge

93 praticiens, soit 40,8 %, exerçaient leur activité seul, contre 135, soit 59,2 % en association.

Le milieu d'exercice a également été recueilli ; il s'agissait pour le praticien de préciser s'il exerçait son activité en milieu rural, et/ou semi-rural, et/ou urbain (question à choix multiples). 29 (12,7 %) exerçaient leur activité en milieu rural, 69 (30,3 %) en milieu semi-rural et 133 (58,3 %) en milieu urbain.

Quant à l'orientation de l'activité médicale, 61 % des praticiens n'en avaient aucune.

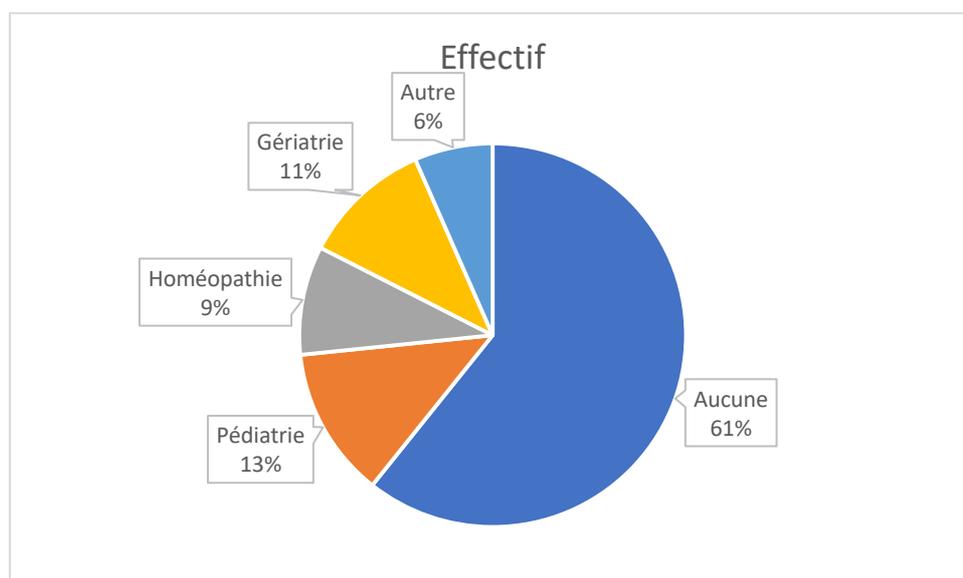


Figure 6 : Répartition des effectifs des Médecins Généralistes selon l'orientation de leur activité

15 praticiens avaient choisi la réponse « Autre » à cette question à choix multiples, sur l'orientation de l'activité. Ils pouvaient alors préciser leur orientation.

Autre orientation de l'activité :	Nombre de praticiens :
Acupuncture	5
Psychiatrie	2
Gynécologie	4
Médecin Régulateur	1
Médecine du sport	9
Médecin manuelle et ostéopathie	4
Souffrance au travail	1
Mésothérapie	2
Traumatologie	1
Médecin contrôle de la CPAM	1
Médecine du travail	1
Médecine vasculaire	1
Allergologie	1
Maître de Stage Universitaire (MSU)	1
Algologie	1
Troubles de la mémoire	1
Médecine agricole	1
Nutrition	1

Tableau 4 : Autres orientations rapportées par les praticiens ayant choisi la réponse « Autre ».

5.1.2. Connaissances sur le zona

Cette partie comportait 3 questions.

La première question concernait la prévalence du zona dans la population française ; 226 praticiens y avaient répondu. Sur ces 226 répondants, 70 praticiens (31 %) avaient la bonne réponse, « une prévalence de 20% ». Les 156 autres praticiens (69 %) avaient alors donné une réponse incorrecte ou avaient choisi de répondre « Ne sait pas », parmi les choix de réponses proposés.

La deuxième question concernait la complication principale du zona. Sur les 224 répondants, 219 (97,8 %) avaient répondu correctement en choisissant la réponse « Les douleurs post-zostériennes ». Les 5 autres praticiens (2,2 %) avaient donné une réponse inexacte : 4 avaient répondu « Les surinfections bactériennes » et 1 avait choisi de répondre « Ne sait pas ».

La troisième et dernière question s'intéressait à la population la plus à risque de réactivation du virus de la varicelle et du zona. 212 praticiens sur les 222 répondants (95,5 %) avaient répondu correctement, « Les sujets âgés de plus de 50 ans ». 9 praticiens avaient donné une mauvaise réponse : 4 avaient répondu « Les enfants ayant eu une varicelle », 1 « Les femmes enceintes », 3 « Les sujets déjà infectés par le virus Herpès Simplex 1 » et enfin 2 avaient choisi la réponse « Ne sait pas ».

5.1.3. Connaissances sur le Zostavax®

La 9^{ème} question du questionnaire était intitulée : « Avez-vous connaissance de l'existence du vaccin Zostavax® ? ». Les praticiens ayant répondu « Oui » pouvaient continuer le questionnaire dans l'ordre normal des questions. Ceux qui avaient répondu « Non » étaient dirigés *via* le logiciel à la question 20.

Sur les 221 répondants, 198 (89,6 %) connaissaient déjà le vaccin Zostavax® et pouvaient alors répondre à la suite des questions.

A la question 10 « Quelles sont vos sources d'information sur la vaccination par le Zostavax® ? », plusieurs réponses étaient acceptées.

Il en ressortait que la source d'information principale chez les 198 répondants était représentée par les visiteurs médicaux, avec une fréquence de 60,6 %.

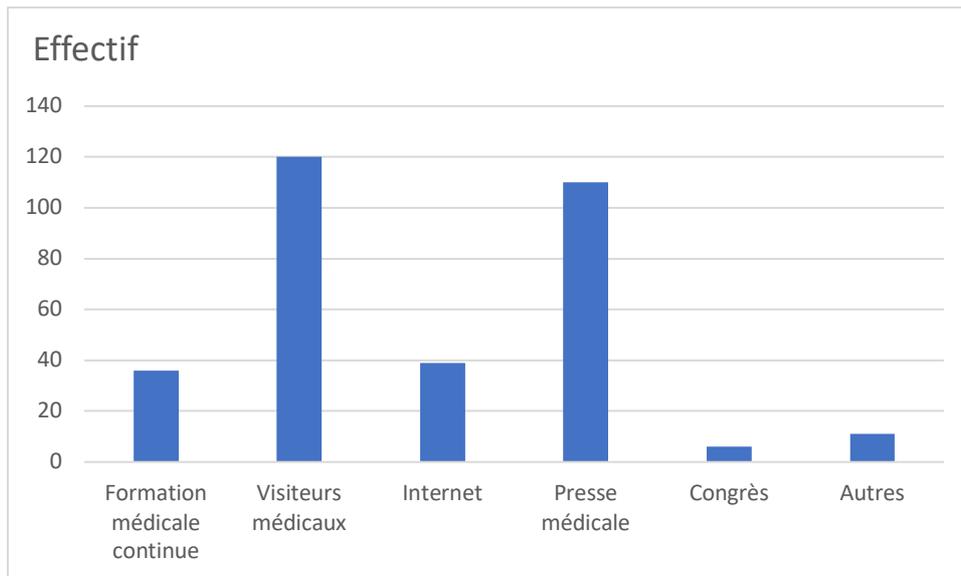


Figure 7 : Sources d'information sur le vaccin Zostavax® rapportées par les praticiens

La 11^{ème} question s'intéressait aux recommandations vaccinales de 2017 sur le zona de la Haute Autorité de Santé (HAS). Sur un effectif de 197, 104 praticiens, soit 52,8 %, n'avaient lu que partiellement les recommandations, et 79, soit 40,1 % ne les avaient pas plus du tout.

À la question 12, il était demandé aux répondants de préciser s'ils se sentaient bien informés sur les recommandations vaccinales pour le zona, sur le schéma d'administration du Zostavax® et sur les effets indésirables du vaccin. 197 réponses ont été recueillies pour chacune des 3 parties de cette question.

Pour les deux premières parties de la réponse, plus de la moitié des répondants se sentait bien informée avec 68,5 % de réponses positives (135 praticiens) pour les recommandations vaccinales, et 69,5 % (137 praticiens) pour le schéma d'administration.

En revanche 76,1 % des répondants, soit 150 praticiens, ne se sentaient pas correctement informés sur les effets indésirables du vaccin.

La question suivante interrogeait les participants sur la population cible de la vaccination par le Zostavax®, selon les recommandations de la HAS, et donc selon le calendrier vaccinal 2017. Sur les 194 répondants, plus de la moitié, c'est-à-dire 119

praticiens, soit 61,3 %, avaient donné la réponse correcte, « Les patients âgés de 65 à 74 ans révolus ».

À noter que 56 praticiens, soit 28,9 % avaient répondu « Les patients de 50 ans et plus », correspondant à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et non aux recommandations de la HAS.

À la 14^{ème} question les médecins généralistes interrogés devaient préciser le schéma d'administration du vaccin Zostavax®. Sur 190 répondants, 180, soit 94,7 %, avaient donné la réponse correcte, à savoir « Une injection unique ».

5.1.4. Expérience personnelle

La quatrième partie de ce questionnaire permettait d'évaluer l'expérience personnelle des praticiens ayant répondu qu'ils connaissaient l'existence du vaccin Zostavax® (réponse oui à la question 9).

120 praticiens sur 190, soit 63,1 %, se révélaient « Très favorables » ou « Favorables » à la vaccination par le Zostavax®, et 57, soit 30 %, peu favorables. Moins de 10 % se déclaraient « Non favorables ».

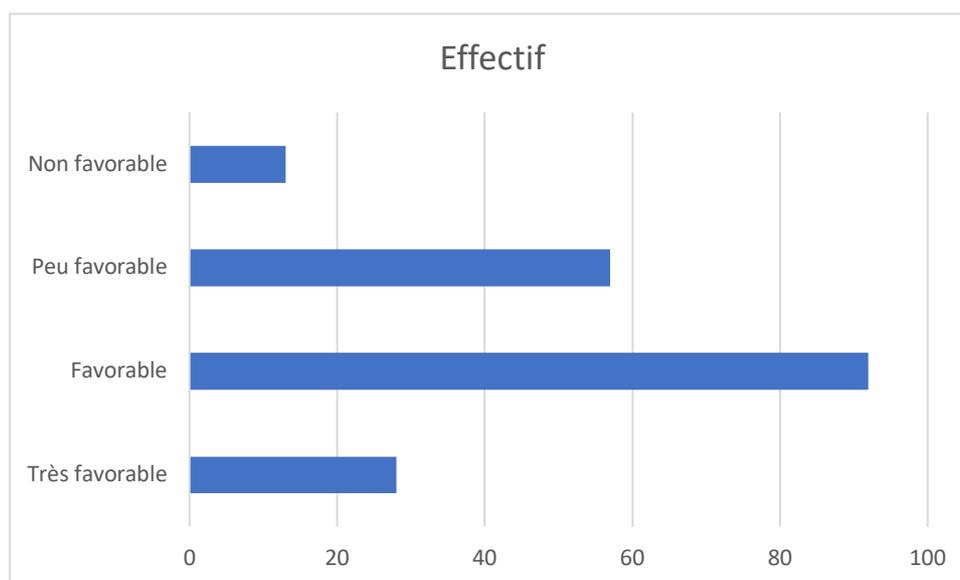


Figure 8 : Opinion des praticiens sur la vaccination par le Zostavax®

173 sur 190, soit 91,1 % avaient déjà été confrontés à un cas de zona compliqué de douleurs post-zostériennes (DPZ).

L'opinion des médecins « Peu favorables » ou « Non favorables » à la vaccination par le Zostavax® avait changé chez seulement 69 médecins, soit 36,3 %, après avoir été confronté à un cas de zona compliqué de DPZ.

Concernant la question 18 dont l'intitulé était le suivant : « Vous recevez en consultation un patient inquiet car il est confronté dans son entourage à un cas de zona (compliqué ou non). Vous l'informez quant au zona et ses complications. L'informez-vous sur l'existence du vaccin Zostavax® ? », 137 médecins sur les 190 répondants (72,1 %), informaient leur patient sur l'existence du vaccin.

30 praticiens avaient choisi la réponse « Ne se prononce pas ».

Parmi les 23 praticiens qui avouaient ne pas informer leur patient sur le vaccin, 10 (43,5 %) indiquaient ne pas les informer parce qu'ils n'y étaient pas favorables, 3 (13 %) parce qu'ils ne connaissaient pas le Zostavax® et 10 (43,5 %) avaient choisi la réponse « Autre », et avaient indiqué tout simplement « oublier » l'existence du vaccin au moment de la consultation.

5.1.5. Impact du questionnaire

Enfin, les deux dernières questions, auxquelles tous les participants (228 praticiens) étaient invités à répondre, portaient sur l'impact du questionnaire.

60,6% (129 sur 213 répondants) indiquaient que ce questionnaire avait suscité leur curiosité quant au Zostavax® et 57,3 % (122 sur 213) pensaient aller rechercher de plus amples informations sur le vaccin.

5.2. Analyse bivariée

Des analyses bivariées ont pu être réalisées. Les praticiens ayant répondu au questionnaire ont été divisés en 2 groupes en fonction de leur réponse à la question 9 :

- Groupe 1 : praticiens ayant connaissance de l'existence du vaccin Zostavax® (n = 198),
- Groupe 2 : praticiens n'ayant pas connaissance du vaccin Zostavax® (n = 23).

5.2.1. Données épidémiologiques

Il n'était pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre la connaissance du vaccin et le sexe, l'âge, le mode d'exercice et milieu d'exercice ($p > 0,05$).

L'analyse de la variable âge montrait également une différence à la limite du seuil de significativité ($p = 0,0503$). Au vu des résultats, il semble que les praticiens ayant connaissance du vaccin soient plus âgés (68,7 % ont plus de 50 ans) que ceux n'ayant pas connaissance du vaccin (52,2 % ont moins de 50 ans), sans que cette différence soit significative.

Pour ce qui est de l'orientation de la pratique, il était retrouvé un lien statistiquement significatif entre la connaissance du vaccin et le fait de n'avoir aucune orientation de pratique ($p = 0.012$) ; dans le groupe 1, 64,1% des praticiens n'ont pas d'orientation contre 34,8% dans le groupe 2.

Il existe une différence à la limite de la significativité pour ce qui est de l'orientation en homéopathie ($p = 0.0509$). Enfin à noter, qu'avoir une orientation gériatrique n'influence pas le fait de connaître l'existence du vaccin ($p = 0.73$).

Variable	Groupe 2 (n = 23)		Groupe 1 (n = 198)		p- valeur
	Effectif	Fréquence (%)	Effectif	Fréquence (%)	
Sexe					1
<i>Homme</i>	16	69,6%	140	70,7%	
Âge					0,0503
<i>< 40 ans</i>	2	8,7%	24	12,1%	
<i>40 - 50 ans</i>	10	43,5%	38	19,2%	
<i>51 - 60 ans</i>	4	17,4%	75	37,9%	
<i>> 60 ans</i>	7	30,4%	61	30,8%	
Activité					1
<i>Seul</i>	9	39,1%	81	40,9%	
<i>En association</i>	14	60,9%	117	59,1%	
Milieu d'exercice					
<i>Rural</i>	3	13,0%	26	13,1%	1
<i>Semi-rural</i>	7	30,4%	60	30,3%	1
<i>Urbain</i>	14	60,9%	114	57,6%	0,94
Orientation de l'activité					
<i>Aucune</i>	8	34,8%	127	64,1%	0,012
<i>Pédiatrie</i>	2	8,7%	25	12,6%	0,75
<i>Homéopathie</i>	5	21,7%	16	8,1%	0,0509
<i>Gériatrie</i>	3	13,0%	22	11,1%	0,73
<i>Autre</i>	4	17,4%	10	5,1%	0,04

Tableau 5 : Comparaison des données épidémiologiques des 2 groupes

5.2.2. Connaissances sur le zona

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre avoir connaissance du vaccin et connaître la prévalence de la maladie ($p=0.73$). Il en était de même pour la connaissance de la complication principale ($p=1$). Par contre, il apparaissait que connaître le vaccin Zostavax® influencerait la connaissance de la population la plus à risque de développer un zona ($p<0.001$).

Variable	Groupe 2 (n = 23)		Groupe 1 (n = 198)		p- valeur
	Effectif	Fréquence (%)	Effectif	Fréquence (%)	
Épidémiologie					0,73
5%	6	26,1%	47	23,7%	
10%	7	30,4%	54	27,3%	
20%	5	21,7%	63	31,8%	
30%	0	0,0%	6	3,0%	
Ne sais pas	5	21,7%	28	14,1%	
Complications					1
Surinfection bactérienne liées aux lésions de grattage	0	0,0%	4	2,0%	
Myélites et encéphalites	0	0,0%	0	0,0%	
Douleurs post- zostériennes	23	100,0%	194	98,0%	
Complications cardio- vasculaires	0	0,0%	0	0,0%	
Ne sais pas	0	0,0%	0	0,0%	
Réactivation					< 0,001
Sujets âgés > 50 ans	17	73,9%	194	98,0%	
Enfant ayant eu une varicelle	1	4,3%	3	1,5%	
Femmes enceintes	1	4,3%	0	0,0%	
Sujets déjà infectés par le virus Herpès Simplex 1	3	13,0%	0	0,0%	
Ne sais pas	1	4,3%	1	0,5%	

Tableau 6 : Comparaison des connaissances sur le zona dans les 2 groupes

5.2.3. Connaissances sur le Zostavax® et expérience personnelle

Les tests de comparaison de proportion n'ont pas pu être réalisés pour les questions des parties 3 et 4. En effet, seuls les praticiens ayant connaissance du vaccin (ayant répondu « Oui » à la question 9) ont pu répondre aux questions.

5.2.4. Impact du questionnaire

Il existait un lien significatif ($p = 0,039$), entre la connaissance du vaccin et la curiosité suscitée chez les praticiens après avoir répondu à ce questionnaire. Le questionnaire avait donc suscité plus de curiosité chez les praticiens n'ayant pas connaissance du vaccin (groupe 2).

Variable	Groupe 2 (n = 23)		Groupe 1 (n = 198)		p- valeur
	Effectif	Fréquence (%)	Effectif	Fréquence (%)	
Curiosité					0,039
<i>Oui</i>	19	82,6%	110	57,9%	
<i>NA</i>	0	-	8	-	
Recherche					0,3
<i>Oui</i>	16	69,6%	106	55,8%	
<i>NA</i>	0	-	8	-	

Tableau 7 : Comparaison de l'impact suscité par le questionnaire dans les 2 groupes

En revanche, les praticiens ne connaissant pas le vaccin n'iraient pas chercher de plus amples informations après avoir répondu à ce questionnaire que les praticiens connaissant le vaccin ($p = 0,3$).

6. DISCUSSION

6.1. Généralités

6.1.1. Intérêt de l'étude

Nombreuses sont les études sur le Zostavax®, ses intérêts en santé publique, sur le zona, ses complications et traitements. En revanche peu d'études se sont intéressées aux connaissances des médecins généralistes sur le vaccin. Ces derniers en sont néanmoins les principaux prescripteurs.

Cette étude permet d'évaluer les connaissances générales des Médecins Généralistes du Nord et du Pas-de-Calais sur le zona, sur le Zostavax® et de faire préciser leur expérience personnelle quant à cette pathologie.

Elle pourrait susciter la curiosité des médecins ayant répondu au questionnaire quant au vaccin.

6.1.2. Limites

Cette étude comporte ses limites et biais.

Le premier biais à relever est un biais de sélection de l'échantillon. Il s'est avéré difficile de recueillir une liste d'adresses e-mail actualisée, malgré les sollicitations auprès du Conseil de l'Ordre des Médecins du Nord, de l'URSSAF, des associations de médecins.

La liste utilisée pour l'étude a été obtenue grâce à l'aide de praticiens hospitaliers du CHRU de Lille, mais datait de 2014 et n'avait pas été actualisée. Depuis, un certain nombre de médecins n'exerçaient plus.

De surcroit les praticiens sélectionnés exerçaient uniquement dans le Nord et le Pas-de-Calais.

Également, le taux de réponse s'est avéré décevant : 232 réponses sur 2104 sollicitations ont été obtenues, à peine plus de 10% de réponses, malgré le rappel envoyé.

De surcroît, les analyses bivariées manquent de puissance, les groupes 1 et 2 n'étant pas équilibrés.

6.2. Connaissances

Concernant l'objectif principal de l'étude ; il apparaissait que les praticiens interrogés connaissaient l'existence du vaccin Zostavax® pour la plupart (89,6 %).

Ces mêmes praticiens semblaient également bien connaître la population cible du vaccin ainsi que son schéma d'administration

Leurs connaissances leur étaient apportées en majeure partie par les visiteurs médicaux et la presse médicale (respectivement chez 60,6 % et 55,6 % des praticiens).

Les résultats de l'étude montrent que les connaissances des MG sont satisfaisantes sur le zona et ses complications, et sur la population concernée par le risque de réactivation du virus.

Ces résultats coïncident avec ceux de l'étude menée par Hurley et publiée en 2008 aux USA (41) ; 79 % des Médecins Généralistes interrogés connaissaient le zona et les douleurs post zostériennes, et considéraient que le poids de la maladie et de ses complications n'étaient pas négligeables pour le malade.

En revanche, seulement 31 % des praticiens interrogés connaissaient la prévalence du zona en France : 20 %.

Ce pourcentage traduit-il un manque de connaissances épidémiologiques sur la maladie zona ?

La question numéro 11 portant sur les recommandations vaccinales vient conforter ces hypothèses ; en effet, 40,1 % des praticiens interrogés n'ont pas lu les recommandations vaccinales sur le zona de la Haute Autorité de Santé (HAS), et 52,8

% ne les ont lues que partiellement. Y aurait-il un désintérêt des MG interrogés pour les recommandations vaccinales ? Ou un manque d'information sur le calendrier vaccinal et les recommandations vaccinales de la HAS ?

6.3. Informations reçues

6.3.1. Avis favorable

Les résultats nous montrent un avis plutôt positif, favorable, des médecins quant à la vaccination par le Zostavax®, avec 14,7 % d'opinions « Très Favorable » et 48,4 % d'opinions « Favorable », soit au total plus de 63 % d'opinions en faveur du vaccin.

6.3.2. Freins à la prescription

En revanche, chez les médecins interrogés qui n'étaient initialement pas ou peu favorables au vaccin, l'exposition à un cas de zona compliqué de DPZ ne modifie pas leur opinion. En effet, seulement 36,3 % d'entre eux avaient changé d'opinion. Ce résultat pourrait-il traduire une réticence des médecins quant au vaccin ?

Montag Schafer et Reidt en 2016 (42) retrouvaient plusieurs freins à la prescription du vaccin, liées à son prix ainsi qu'au manque de preuves scientifiques et d'études sur son efficacité à long terme (après 4 ans).

Ces freins étaient déjà rapportés dans l'étude de Hurley et al. 6 ans auparavant, en 2010. (41)

6.3.2.1. Dimension socio-économique

6.3.2.1.1. Coût du vaccin

Par comparaison au prix de commercialisation de nombreux autres vaccins, le Zostavax® coûte jusqu'à 5 à 20 fois plus cher. Selon la source VIDAL 2017, il coûte 126€27, avec un taux de remboursement par la sécurité sociale à 30 %.

Vaccin	Prix
Hexyon®	37€49
Infanrix Hexa®	38€76
Boostrix Tetra®	23€85
Repevax®	23€37
Revaxis®	8€88
Vaxigrip® 2017 -2018	5€18
Influvac® 2017 - 2018	5€18
Prevenar 13®	54€54

Tableau 8 : Prix des vaccins les plus communément prescrits en France

6.3.2.1.2. L'étude EPIZOD.

Une étude épidémiologique sur le zona et les douleurs post-zostériennes avait été menée en 2010 (étude EPIZOD) (5) au sein d'un échantillon de Médecins Généralistes. Il s'agissait d'une étude rétrospective, déclarative à partir d'informations recueillies sur les dossiers médicaux des médecins.

Les patients avaient été sélectionnés au hasard, ils devaient être immunocompétents, avoir 50 ans ou plus et être atteints d'un zona, diagnostiqué entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2005. L'ensemble des complications survenues était relevé.

Les coûts avaient été analysés sur un sous échantillon de participants tirés au sort, selon les informations suivantes, concernant le zona ou les DPZ : nombres de consultations chez le médecin (généraliste et spécialiste), examens paracliniques

réalisés, traitements pharmacologiques reçus, nombre d'hospitalisations et nombres de jours d'arrêt de travail.

Le coût des médicaments et celui engendré par les hospitalisations avaient été estimés via le PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'Information. Le coût annuel avait été calculé selon le nombre de cas incidents de zona et de douleurs post zostériennes en France, sur la base du coût moyen de prise en charge.

L'estimation sur le versant de la Sécurité Sociale (coûts médicaux et arrêts de travail) du coût moyen de prise en charge d'un zona était de 182 € 92, et de 339 € 84 pour la prise en charge des douleurs post-zostériennes.

Une autre estimation avait été réalisée, sur un plan sociétal, évaluant les coûts médicaux directs mais aussi les coûts à la charge du patient et les coûts indirects en termes de productivité. Les chiffres moyens observés étaient de 346 € 78 pour la prise en charge du zona, et de 555 € 56 pour la prise en charge des DPZ associées.

D'où, sur les 182 500 cas de zona diagnostiqués en France au cours de l'année 2005, 81 500 s'étaient compliqués de DPZ, et le coût de la prise en charge totale avait été évalué à 170 000 000 €, dont 61 000 000 € pris en charge par l'Assurance Maladie.

D'autres études avaient pu être menées dans d'autres pays et corroborent les résultats de l'étude EPIZOD (43). Par exemple le coût global de la prise en charge du zona et des DPZ a été estimé à 41 000 000 € en Italie sur l'année 2005 (44), à 31 600 000 € en Suède en 2011 (45).

6.3.2.1.3. Rentabilité du Zostavax®

La rentabilité de la vaccination par le Zostavax® en France a été évaluée par Bresse X et al (46). Les auteurs avaient sélectionné une population âgée de 70 à 79 ans (à l'époque le Zostavax® n'avait pas l'AMM en France, il s'agissait donc de la population cible au Royaume Uni) et une population de 65 et plus (population cible en France pour la vaccination antigrippale), puis ils avaient évalué le rapport coût du vaccin / efficacité. Ce rapport avait été estimé *via* l'indice ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), correspondant au rapport entre la différence des coûts moyens

et la différence des effets moyens de la vaccination et de la non vaccination dans les 2 populations.

Les coûts en euros avaient été exprimés en QALY (Quality Adjusted Life Year) gagnés : l'indicateur QALY étant une mesure des années de vie en parfaite santé (durée et qualité de vie), obtenues grâce à une intervention médicale. Une intervention médicale permettant d'obtenir une année de vie supplémentaire en parfaite santé équivaut à 1 QALY.

Par exemple : si un vaccin ou un traitement coûtant 1000 € par patient permet d'obtenir 1 QALY additionnel, le coût du traitement sera 1000€/QALY.

Pour une vaccination de 20 % des 70-79 ans : il était observé une réduction du nombre de cas de zona de 24 416 et du nombre de DPZ de 15 453, pour 5 749 QALY additionnels. L'ICER était de 9513 € / QALY gagné sur le versant de l'Assurance Maladie.

Pour une vaccination de 20 % des plus de 65 ans : on observait une réduction de 49 538 cas de zona et de 29 875 cas de DPZ, pour 10 672 QALY additionnels. L'ICER était de 12 304 € / QALY gagné.

Ces ICER confirmaient donc, selon les auteurs, un rapport coût / efficacité en faveur de la vaccination, dans les deux groupes.

D'autres études corroborent l'étude française, notamment l'étude canadienne de Najafzadeh et al. réalisée chez les 60 -75 ans, qui montrait une réduction des coûts et dépenses de santé chez les sujets vaccinés, par comparaison aux sujets non vaccinés, en termes de coûts médicaux directs, et en indice QALY. (47)

6.3.2.2. Efficacité à long terme

Montag Schafer et Reidt de 2016 montraient un autre frein à la prescription du vaccin, à savoir le manque de preuves scientifiques d'efficacité du Zoostavax® dans le temps.

6.3.2.2.1. Étude de l'efficacité du vaccin : la Shingles Prevention Study

Cette étude menée à l'AMM avait contribué à la mise sur le marché du vaccin Zostavax®. (39) (2)

Elle s'était déroulée entre novembre 1998 et septembre 2011, aux États-Unis, sur 22 sites. 38 546 personnes avaient été incluses dans l'étude, puis séparées en deux groupes : les plus de 70 ans et les 60 – 69 ans.

Les participants étaient suivis jusqu'à 4 ans après vaccination.

Dans chaque groupe, deux sous-groupes étaient constitués : ceux ayant reçu le vaccin, ceux ne l'ayant pas reçu. Le diagnostic de zona était clinique et paraclinique *via* une analyse par PCR au laboratoire.

Les résultats de l'étude montraient de façon égale chez les plus de 70 ans et chez les 60- 69 ans vaccinés :

- Une diminution de l'incidence du zona de 51,3 % ($p < 0,001$).
- Une diminution des conséquences de la maladie (« burden of illness score » - fardeau de la maladie) de 61,1 % ($p < 0,001$).
- Une diminution des DPZ de 66,5 % ($p < 0,001$).
- Une diminution de la durée des douleurs et de l'inconfort chez les sujets atteints : 21 jours chez les sujets vaccinés, 24 jours ceux non vaccinés ($p = 0,03$).

6.3.2.2. Étude de la persistance de l'efficacité à court terme : Short-Term Persistence Substudy (STPS)

Il s'agissait d'une étude dans le prolongement de la Shingles Prevention Study (SPS). Les participants à la SPS étaient suivis à partir de 5 ans après la vaccination, jusqu'à 7 ans. (2)

Les résultats étaient, dans le groupe de sujets vaccinés :

- Une diminution de l'incidence du zona de 48,7 %, $p < 0,05$.
- Une diminution des conséquences de la maladie (« burden of illness ») de 58,6 %, $p < 0,05$.
- Une diminution de l'incidence des DPZ de 64,9 %, $p < 0,05$.

6.3.2.2.3. Étude de la persistance de l'efficacité à long terme : Long-Term Persistence Substudy (LTPS)

L'objectif de cette 3ème étude était d'évaluer la persistance de l'efficacité du vaccin de 5 à 11 ans après l'injection.

Les résultats étaient comparés à ceux de la SPS et de la STPS. (48)

L'efficacité du Zostavax était :

- 59 % plus basse sur l'incidence du zona, que dans la SPS et 47 % plus basse que dans la STPS.
- 39 % plus basse sur les conséquences de la maladie (« burden of illness »), que dans la SPS et 26 % plus basse que dans la STPS.
- 47 % plus basse sur l'incidence des DPZ, que dans la SPS et 41 % plus basse que dans la STPS.

Il résulte de ces différentes études que l'efficacité du Zostavax® décroît de façon significative à partir de la 7^{ème} année après la vaccination.

A l'heure actuelle, l'intérêt d'un rappel de vaccination n'a pas été évalué. De nouvelles études paraissent nécessaires afin de rechercher les moyens de rendre l'efficacité de la vaccination stable dans le temps, voire d'évaluer l'utilité d'un éventuel rappel.

6.4. Autres enjeux

6.4.1. Vieillesse de la population

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), entre 2015 et 2050, la proportion des 60 et plus dans la population mondiale, aura quasiment doublé et passera de 12 à 22 %. (49)

Or l'incidence du zona augmente avec l'âge, à partir de 50 ans, avec un maximum après 60 ans. La prévalence du zona est estimée à 20 % dans la population globale, et à 50 % chez les plus de 85 ans. (1)(50)

La vaccination contre le zona pourrait alors devenir un enjeu de Santé Publique au vu des coûts que le zona et les DPZ engendrent.

6.4.2. Difficultés de prise en charge des douleurs post-zostériennes

Comme décrit dans l'introduction, les douleurs post-zostériennes (DPZ) peuvent durer de quelques mois jusqu'à plusieurs années.

Elles représentent un réel challenge thérapeutique pour les professionnels de santé, tant elles sont difficiles à prendre en charge.

Bien souvent, malgré les traitements instaurés, les DPZ persistent et se répercutent sur la qualité de vie des malades, causant dépression, isolement social, altération physique et cognitive.

En 2011, Edelsberg et al. avaient identifié 8 médicaments efficaces, lors d'une revue systématique. Malheureusement le manque de puissance des essais étudiés ne permettait pas de conclure à une efficacité significative. (51)

Actuellement les recommandations de prise en charge des DPZ reposent sur des extrapolations des prises en charge d'autres douleurs neuropathiques, telles que les neuropathies diabétiques, alcooliques et autres névralgies (Trijumeau ...).

7. CONCLUSION

Les connaissances sur le Zostavax® apparaissent donc satisfaisantes dans cette étude, sans qu'il ait été retrouvé de facteur les influençant. Il était observé en revanche un manque de connaissance des médecins sur la prévalence du zona en France, et un manque d'intérêt porté aux recommandations de la HAS sur le zona.

Les conséquences du zona, et notamment la gravité potentielle des douleurs post-zostériennes seraient-elles sous-estimées ?

Cela traduirait-il une carence d'information des Médecins Généralistes en Médecine de Prévention et de Santé Publique ? Les outils d'information actuels sur la vaccination sont-ils encore adaptés ?

Le rôle des visiteurs médicaux semble prépondérant car ils apportent en premier lieu les informations sur le Zostavax®.

Y-aurait-il un intérêt à développer un système de visiteurs médicaux dépêchés par la Haute Autorité de Santé, et/ou l'Assurance Maladie venant apporter une information plus personnalisée sur les recommandations vaccinales, les vaccins disponibles, expliquer les enjeux de Santé Publique ?

Pour l'heure le manque de connaissances sur l'efficacité à long terme du Zostavax® semble encore être un frein supplémentaire à sa prescription. De nouveaux essais cliniques devraient se révéler indispensables dans les années à venir, notamment en évaluant l'intérêt d'un rappel vaccinal à 5 ou 7 ans, et en évaluant l'évolution de l'efficacité du vaccin au cours du temps.

Depuis 2015, une équipe américaine étudie un nouveau vaccin inactivé (HZ/su) ; afin d'améliorer l'efficacité vaccinale contre le zona et les DPZ. Les résultats à court terme sont concluants et ce vaccin pourrait permettre une réévaluation du prix du Zostavax® devant cette concurrence nouvelle.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CMIT, Pulcini C, Rapp C, Tattevin P. ECN Pilly 2016 : Maladies infectieuses et tropicales. 4ème édition. Alinéa Plus; 2015. 324 p.
2. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med*. 2 juin 2005;352(22):2271-84.
3. Frazer IH, Levin MJ. Paradigm shifting vaccines: prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer. *Curr Opin Virol*. 1 oct 2011;1(4):268-79.
4. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 1 juin 2014;4(6):e004833.
5. Mick G, Gallais J-L, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, et al. [Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia: Incidence, proportion, and associated costs in the French population aged 50 or over]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. déc 2010;58(6):393-401.
6. Commission De La Transparence. Avis du 15 octobre 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf
7. Wollina U. Variations in herpes zoster manifestation. *Indian J Med Res*. mars 2017;145(3):294-8.
8. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol*. sept 1986;67 (Pt 9):1759-816.
9. Virologie. Université Pierre et Marie Curie – Sorbonne Universités. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/Virologie.pdf>
10. Sadzot-Delvaux C, Valentin ED, Bontems S. Le virus de la varicelle et du zona : un alphaherpesvirus pas vraiment comme les autres.... *Virologie*. 1 mai 2006;10(3):219-32.
11. Ng TI, Keenan L, Kinchington PR, Grose C. Phosphorylation of varicella-zoster virus open reading frame (ORF) 62 regulatory product by viral ORF 47-associated protein kinase. *J Virol*. mars 1994;68(3):1350-9.
12. Huraux J-M, Nicolas J-C, Agut H, Peigue-Lafeuille H. *Traité de virologie médicale*. ESTEM; 2003. 699 p.

13. Vauloup-Fellous C, Bouthry E, Grangeot-Keros L. Infections materno-fœtales : difficultés diagnostiques et prise en charge maternelle. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 nov 2013;71(1):5-18.
14. Swinger GH. Chickenpox. *BMJ Clin Evid*. 1 août 2007;2007. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943770/>
15. Flahault A, Blanchon T, Dorléans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res*. oct 2006;15(5):413-21.
16. Valleron AJ, Bouvet E, Garnerin P, Ménarès J, Heard I, Letrait S, et al. A computer network for the surveillance of communicable diseases: the French experiment. *Am J Public Health*. nov 1986;76(11):1289-92.
17. Alain S, Blanchon T, Chassany O, Chiliac C. Le zona de Z à A. Med-Line Editions. 2008. (Collection guide pratique).
18. Cohen JI. Herpes Zoster. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1302674>
19. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med*. 21 juin 2010;8:37.
20. Chidiac C, Bruxelles J, Daures J-P, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplège A, et al. Characteristics of Patients with Herpes Zoster on Presentation to Practitioners in France. *Clin Infect Dis*. 1 juill 2001;33(1):62-9.
21. Medical Outcome Study Short Form - 36 (MOS SF-36). Disponible sur : <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/ECH.1.11.1.MOSSF.pdf>
22. Johnson RW, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother*. mars 2004;5(3):551-9.
23. Oike M, Naito T, Tsukada M, Kikuchi Y, Sakamoto N, Otsuki Y, et al. A case of diaphragmatic paralysis complicated by herpes-zoster virus infection. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(10):1259-63.
24. Stowasser M, Cameron J, Oliver WA. Diaphragmatic paralysis following cervical herpes zoster. *Med J Aust*. 5 nov 1990;153(9):555-6.
25. Kang J-H, Ho J-D, Chen Y-H, Lin H-C. Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack. A Population-Based Follow-Up Study. *Stroke*. Disponible sur : <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2009/10/08/STROKEAHA.109.562017>
26. Opstelten W, Zaal MJW. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care.

BMJ. 16 juill 2005;331(7509):147-51.

27. Stratman E. Visceral zoster as the presenting feature of disseminated herpes zoster. *J Am Acad Dermatol*. mai 2002;46(5):771-4.

28. Park SY, Kim JY, Kim J-A, Kwon J-S, Kim S-M, Jeon NY, et al. Diagnostic Usefulness of Varicella-Zoster Virus Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of DNA in Saliva and Plasma Specimens From Patients With Herpes Zoster. *J Infect Dis*. 27 déc 2017;217(1):51-7.

29. VIDAL - ZELITREX 500 mg cp pellic - Posologie et mode d'administration Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/zelitrex-18064-posologie_et_mode_d_administration.htm

30. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy, Safety, and Tolerability Data from Randomized Controlled Trials of Drugs Used to Treat Postherpetic Neuralgia. *Ann Pharmacother*. 1 déc 2011;45(12):1483-90.

31. Jeon YH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment. *Korean J Pain*. juill 2015;28(3):177-84.

32. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 juill 2005;(3):CD005454.

33. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 avr 2014;(4):CD007938.

34. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 juill 2009;(3):CD007076.

35. Haslam C, Nurmikko T. Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons. *Clin Interv Aging*. mars 2008;3(1):111-20.

36. Haute Autorité de Santé - ZOSTAVAX, vaccin zona vivant atténué. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1774169/fr/zostavax-vaccin-zona-vivant-attenué

37. VIDAL - ZOSTAVAX pdre/solv p susp inj en ser – Synthèse. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/zostavax-74474.htm>

38. Calendrier des vaccinations 2017. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2017.pdf

39. Shingles Prevention Study - Tabular View - ClinicalTrials.gov Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00007501>

40. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al.

Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2012;54(7):922-8.

41. Hurley LP, Lindley MC, Harpaz R, Stokley S, Daley MF, Crane LA, et al. Barriers to the use of herpes zoster vaccine. *Ann Intern Med.* 4 mai 2010;152(9):555-60.
42. Montag Schafer K, Reidt S. Assessment of Perceived Barriers to Herpes Zoster Vaccination among Geriatric Primary Care Providers. *Pharmacy [Internet].* 18 oct 2016;4(4). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419371/>
43. Panatto D, Bragazzi NL, Rizzitelli E, Bonanni P, Boccalini S, Icardi G, et al. Evaluation of the economic burden of Herpes Zoster (HZ) infection. *Hum Vaccines Immunother.* 27 août 2014;11(1):245-62.
44. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: A retrospective, population-based study. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921387/>
45. Nilsson J, Cassel T, Lindquist L. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Sweden. *BMC Infect Dis.* Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493830/>
46. Bresse X, Annemans L, Préaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost–effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 1 juin 2013;13(3):393-406.
47. Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM. Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(12):991-1004.
48. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2015;60(6):900-9.
49. OMS | Vieillesse et santé. WHO. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr/>
50. Yoshikawa TT, Schmader K. Herpes Zoster in Older Adults. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2001;32(10):1481-6.
51. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother.* déc 2011;45(12):1483-90.

9. ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux Médecins Généralistes.

Question 1. Vous êtes :

Un homme / Une femme

Question 2. Votre âge :

< 40 ans

40 – 50 ans

51 – 60 ans

> 60 ans

Question 3. Comment exercez-vous votre activité ?

Seul / En association

Question 4. Dans quel milieu exercez-vous votre activité ? Plusieurs réponses acceptées.

Rural

Semi-rural

Urbain

Question 5. Avez-vous une orientation particulière dans votre activité ? Plusieurs réponses acceptées.

Aucune

Pédiatrie

Homéopathie

Gériatrie

Autre

Si autre précisez :

Question 6. D'après vous, quel pourcentage de la population française est atteint le Zona ?

5 %

10 %

20 %

30 %

Ne sais pas

Question 7. D'après vous, quelle est la complication la plus fréquente du Zona ?

Les surinfections bactériennes liées aux lésions de grattage

Les myélites et encéphalites

Les douleurs post-zostériennes

Les complications cardio-vasculaires (infarctus du myocarde)

Ne sais pas

Question 8. D'après vous, quelle est la population le plus à risque de réactivation du virus Zona – Varicelle latent ?

Les sujets âgés de plus de 50 ans

Les enfants ayant déjà présenté une varicelle

Les femmes enceintes

Les sujets déjà infectés par le virus Herpès Simplex 1

Ne sait pas

Question 9. Avez-vous connaissance de l'existence du vaccin ZOSTAVAX ?

Oui / Non

Si vous avez répondu Non à la question 9, rendez-vous directement à la question 20 (Saut automatique via le logiciel LimeSurvey).

Question 10. Quelles sont vos sources d'information sur la vaccination par le ZOSTAVAX ? Plusieurs réponses acceptées.

Formation Médicale Continue (FMC)

Les visiteurs médicaux

Les sites internet spécialisés (HAS et autres)

Les presse médicale

Les congrès

Autre

Si autre précisez :

Question 11. Avez-vous lu les recommandations vaccinales 2017 de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant le Zona ?

Oui entièrement

Oui partiellement

Non

Question 12. Concernant le ZOSTAVAX ; vous sentez-vous bien informé(e) sur :

- 1) Les recommandations vaccinales ? Oui / Non
- 2) Le schéma d'administration ? Oui / Non
- 3) Les effets indésirables ? Oui / Non

Question 13. Selon les recommandations de la HAS, quelle est la population ciblée par la vaccination par le ZOSTAVAX ? Une réponse acceptée.

Les patients de plus de 75 ans

Les femmes en prévention d'une éventuelle grossesse

Les enfants pour la prévention de la varicelle

Les patients âgés de 65 à 74 ans révolus

Les patients de 50 ans ou plus

Question 14. Quel est le schéma d'administration du vaccin ZOSTAVAX recommandé par la HAS ?

Une injection la première année avec un rappel à 1 an

Une injection avec rappel au 3^{ème} mois, au 6^{ème} mois et entre 12-18 mois

Une injection unique

Une injection, puis une 2^{ème} à 6 semaines, sans autre rappel nécessaire

Question 15. Quelle est votre opinion sur la vaccination par ZOSTAVAX pour les patients concernés par les recommandations de la HAS ?

Très favorable

Favorable

Peu favorable

Non favorable

Question 16. Avez-vous été confronté à un cas de Zona compliqué de douleurs post zostériennes (DPZ) ?

Oui / Non

Question 17. Si vous n'étiez pas ou peu favorable à la vaccination par le ZOSTAVAX (question 15) et que vous avez été confronté à un cas de zona compliqué de DPZ (question 16) votre opinion quant au vaccin a-t-elle changé ?

Oui / Non

Question 18. Vous recevez en consultation un patient inquiet car il est confronté dans son entourage à un cas de Zona (compliqué ou non). Vous l'informez quant au Zona et ses complications. L'informez-vous sur l'existence du vaccin ZOSTAVAX ?

Oui

Non

Ne se prononce pas

Question 19. Si vous avez répondu Non à la question 18, est-ce :

Car vous n'êtes pas favorable au vaccin ZOSTAVAX ?

Car vous ne connaissez pas le ZOSTAVAX ?

Autre

Si autre précisez :

Question 20. Avoir répondu à ce questionnaire a-t-il suscité votre curiosité quant au ZOSTAVAX ?

Oui / Non

Question 21. Pensez-vous aller rechercher plus ample information via la HAS, les réseaux de médecins et autres sources d'information quant au vaccin ZOSTAVAX ?

Oui / Non

AUTEUR : Nom : FOURNIER

Prénom : Baptiste

Date de Soutenance : 6 avril 2018

Titre de la Thèse : Évaluation des connaissances des Médecins Généralistes du Nord Pas-De-Calais sur le vaccin contre le zona : Zostavax®

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Zostavax®, vaccin, zona, médecin généraliste, douleurs post-zostériennes

Introduction : En France la prévalence du zona est de 20% et le risque de douleurs post-zostériennes (DPZ) d'environ 20%. Sa prise en charge est délicate, l'impact socio-économique important. Depuis 2015, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la vaccination des patients de 65 à 74 ans par le Zostavax® pour la prévention du zona et des DPZ. L'objectif de l'étude était d'évaluer les connaissances des Médecins Généralistes (MG) du Nord-Pas-de-Calais sur le Zostavax®.

Méthode : Étude prospective et transversale. Questionnaire envoyé par e-mail. Analyses statistiques avec le Logiciel R.

Résultats : De mi-septembre 2017 à mi-novembre 2017, envoi de 2104 e-mails, 228 praticiens inclus. 69% ignoraient la prévalence du zona, 97,8% connaissaient les DPZ, 95,5% la population à risque de réactivation du VZV et 89,6% le Zostavax®, grâce aux visiteurs médicaux pour 60,6%. 40,1% n'avaient pas lu les recommandations de la HAS. 61,3% connaissaient la population cible du vaccin, 94,7% le schéma d'administration. 63,1% en avaient une opinion positive. L'exposition à un cas de DPZ modifiait l'opinion de 36,3% des médecins peu ou non favorables au vaccin. 60,6% indiquaient que ce questionnaire suscitait leur curiosité et 57,3% envisageaient rechercher d'autres informations. Pas de lien statistiquement significatif entre connaissance du vaccin et sexe, âge, mode et milieu d'exercice ($p < 0,05$), ni connaissance de la prévalence du zona ($p = 0,73$), ou sa complication principale ($p = 1$). Connaître le Zostavax® influencerait la connaissance de la population la plus à risque de développer un zona ($p < 0,001$).

Discussion : Les connaissances des MG sur le Zostavax® semblent solides, grâce aux visiteurs médicaux. Leur intérêt est moindre pour les recommandations de la HAS sur le zona, avec méconnaissance de sa prévalence.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Florence RICHARD

Asseseurs : Monsieur le Professeur Boualem SENDID, Monsieur le Docteur Luc Dauchet, Monsieur le Docteur Philippe MARCHANT