

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 1er juin 2021

Par Sébastien COTIN

Né le 3 avril 1982 à Enghien-Les-Bains

Zostavax® une prescription fantôme ? Enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Corrèze

Thèse dirigée par le Professeur Sophie ALAIN

Examineurs :

Mme	le Professeur	Nathalie	DUMOITIER	Président
Mr	le Professeur	Sébastien	HANTZ	Juge
Mr	le Professeur	Daniel	BUCHON	Juge
Mme	le Professeur	Sophie	ALAIN	Directeur de thèse
Mr	le Docteur	Jean-Pierre	GUIONIE	Membre invité





Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 1er juin 2021

Par Sébastien COTIN

Né le 3 avril 1982 à Enghien-Les-Bains

Zostavax® une prescription fantôme ?

Enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Corrèze

Thèse dirigée par le Professeur Sophie ALAIN

Examineurs :

Mme le Professeur

Mr le Professeur

Mr le Professeur

Mme le Professeur

Mr le Docteur

Nathalie

Sébastien

Daniel

Sophie

Jean-Pierre

DUMOITIER

HANTZ

BUCHON

ALAIN

GUIONIE

Président

Juge

Juge

Directeur de thèse

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	-------------------------------------------------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	------------------------------------------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

A ma famille d'hier et d'aujourd'hui

Remerciements

A **Mme le Professeur Nathalie Dumoitier**, de me faire l'honneur de présider ce jury après avoir suivi mon long parcours depuis de nombreuses années et après avoir également jugé mon travail de DES. Elle a été pour moi à de nombreuses reprises une source de précieux conseils. Qu'elle trouve ici l'expression de tout mon respect.

A **Mme le Professeur Sophie Alain** pour m'avoir soutenu dans ce projet et avoir accepté de diriger ce travail de thèse. L'ensemble des pages de ce manuscrit ne suffiraient pas à décrire tout le respect, l'admiration et l'affection que je lui porte. Sa bienveillance, son humour, sa gentille, son humanité, sa générosité le tout dans un écrin de sagesse et de sérieux indéfectible sont à tout jamais gravés dans ma mémoire. Après avoir accepté depuis 15 ans d'être successivement ma directrice de stage de master, ma directrice de thèse de science, ma directrice de recherche sur un projet indépendant et ma directrice de thèse d'exercice, je ne souhaite plus maintenant, qu'elle accepte tout simplement, ma sincère amitié.

A **Mr le Professeur Sébastien Hantz** pour avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur et le plaisir de participer à ce jury de thèse. Depuis mes tous premiers débuts en recherche il a été pour moi, un référent, une source de conseils et d'inspiration. Compagnon de longue date qui a toujours su se rendre disponible, qu'il soit assuré de tout mon respect et de mon amitié.

A **Mr le Professeur Daniel BUCHON** pour avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de ce jury de thèse. Au-delà des cours en médecine générale, il a toujours su prêter une oreille attentive et bienveillante à mes demandes. Je garderai pour toujours les excellents souvenirs des groupes d'échange de pratiques de dernière année de DES dont il était l'excellent guide et arbitre. C'est un plaisir d'avoir deux médecins corréziens pour juger ce travail de recherche mené dans ce merveilleux département. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

A **Mr le Docteur Jean-Pierre Guionie** de me faire l'immense plaisir d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. En presque 3 ans de remplacements réguliers dans son cabinet j'ai eu le temps de peser la chance que j'ai eu que le destin le place sur mon chemin. Il représente tout ce que j'ai toujours imaginé de cette profession. Il représente tout ce que la profession aurait dû rester avec la juste pincée de ce qu'elle est devenue. Son départ en retraite imminent va laisser un grand vide dans le cœur de ses patients et de ses confrères. J'ai tant appris à ses côtés que les mots me manquent pour dire à quel point je l'aime et le respecte. Sa présence me comble de joie.

Un grand merci à ma famille :

Mes parents Chantal et Bob, pour avoir cru en mon projet de devenir médecin, depuis le début et m'avoir indéfectiblement soutenu moralement, matériellement. Si j'en suis arrivé là, c'est grâce à vous. Papa, j'espère que là-haut tu te délectes de ce moment, tu aurais été fier.

Mon épouse, Fida, pour ton soutien permanent, ta patience et toutes les choses positives qui sont le fruit de nos bientôt 11 ans de mariage.

Nos petits loups Nanou et Pierrot qui nous donnent tant de bonheur et dont les sourires viennent à bout de mes plus sombres pensées.

Mes grands-parents décédés, René et Denise qui ont toujours connu ma vocation et qui m'ont toujours apporté leur amour inconditionnel. Mon oncle Marcel et ma tante Raymonde.

Ma belle-famille au Liban (et au Kuweit), Maguy, Georges, Roy, Gaëlle, Chloé, Joujou, Michael, Chris, Reine, Jad, Rey, Marita, Doudou, Charbel et notre ange gardien Ralph qui aura 10 ans à tout jamais. Je vous aime. J'ai gardé le meilleur pour la fin, Fadi, mon ami du labo, devenu meilleur ami, puis beau-frère. Sans toi, je n'aurais probablement pas eu le moral suffisant pour aller au bout de la thèse de sciences, sans toi je n'aurais sans doute jamais voyagé au Liban et découvert ce merveilleux pays, sans toi je n'aurais pas rencontré, ta sœur, devenue ma femme. Tu me donnes ta confiance dans tous mes projets même quand c'est un peu fou... Bref, si mon univers a un centre, tu dois être ce qui s'en rapproche le plus.

Merci à mes maîtres. J'ai appris 98% de ce qu'il faut savoir pour exercer la profession en stage et au cours de mes remplacements et non sur les bancs de la faculté (malgré une grande assiduité) :

Dr Michel Pouget pour m'avoir accueilli tant sous votre toit qu'en tant que stagiaire, puis en tant que remplaçant. Merci pour l'amitié et la confiance que vous m'accordez.

Dr Carole Pecouyoul et Dr Vincent Périidieux pour votre encadrement, votre amitié et tous les bons moments passés ensemble à l'hôpital de Tulle comme en privé.

Dr Jean-Michel Grasset pour ta confiance et ton amitié.

Dr Philippe Coq, Dr Lionel Grandemange, Dr Martial Déliat, Dr Philippe Mader, Dr Emilie Boisseuil, Dr Stéphanie Boutot, Dr Sonia Chastagnier, Dr Séverine Bappel, Dr Charline Maillet pour votre confiance lors des remplacements.

Et aux quelques autres qui m'auront particulièrement marqué en bien, au cours de mon cursus : L'extraordinaire Dr Christine Coffin-Boutreux, l'hyperactif Dr Khalil Masri, le bienveillant Dr Philippe Jardel, le pédagogue Dr Philippe Dupuy et feu l'indescriptible Pr François Denis.

Enfin merci aux amis :

Si j'ai peu de considération et que j'ai peu apprécié ces bien trop longues et pompeuses années de médecine avant l'internat, elles m'auront au moins permis de rencontrer le Dr Rémi Foussat devenu le parrain de mon fils et le Dr Jean-Christophe Eyssartier avec qui je partage l'amour de la médecine rurale.

Ceux de longue date : Romain Savignac, Frédéric Tatarenko, Aurore Tabesse.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	23
I. Etude bibliographique.....	24
I.1. Le virus de la varicelle et du zona	24
I.1.1. Taxonomie.....	24
I.1.1.1. L'ordre des <i>Herpesvirales</i>	24
I.1.1.2. Origine des herpèsvirus	25
I.1.1.3. Caractéristiques communes aux <i>Herpesviridae</i>	26
I.1.1.4. <i>Alphaherpesvirinae</i>	27
I.1.2. Historique	27
I.1.3. Structure du virus	27
I.1.4. Cycle viral.....	28
I.1.5. Physiopathologie	29
I.1.5.1. La primo-infection.....	30
I.1.5.2. La latence	30
I.1.5.3. La réactivation.....	31
I.2. Le zona.....	31
I.2.1. Epidémiologie.....	31
I.2.2. Clinique	33
I.2.2.1. Manifestation.....	34
I.2.2.2. Topographie.....	34
I.2.2.3. Complications	35
I.2.3. Diagnostic	36
I.2.4. Zona et douleurs	36
I.2.4.1. Douleurs prodromiques et aiguës.....	36
I.2.4.2. Douleurs post zostériennes.....	37
I.2.4.3. Impact des douleurs.....	38
I.2.5. Traitement et prévention.....	39
I.2.5.1. Antiviraux.....	40
I.2.5.2. Traitement des douleurs.....	41
I.2.5.2.1. Phase aigüe	41
I.2.5.2.2. Douleurs post-zostériennes	41
I.2.5.3. Stratégie vaccinale.....	42
I.3. Vaccination	42
I.3.1. Zostavax®	42
I.3.1.1. Généralités.....	42
I.3.1.2. Efficacité	43
I.3.1.3. Sécurité.....	44
I.3.1.4. Rapport coût/efficacité	44
I.3.2. Shingrix®.....	45
I.4. Connaissances des MG quant au vaccin contre le zona	46
I.5. Limites à la prescription	46
II. Matériels et méthodes	48
II.1. Question de recherche.....	48
II.2. Objectif de l'étude	48
II.3. Type de l'étude	49

II.4. Population ciblée.....	49
II.5. Rédaction du questionnaire.....	49
II.6. Test du questionnaire.....	50
II.7. Recueil des données.....	51
II.8. Analyse des résultats.....	51
III. Résultats.....	52
III.1. Inclusion et taux de réponse.....	52
III.2. Caractéristiques générales des médecins inclus.....	53
III.2.1. Sexe.....	53
III.2.2. Age.....	53
III.2.3. Affect vis-à-vis du zona.....	54
III.2.4. Durée d'installation.....	54
III.2.5. Nombre d'actes par jour.....	55
III.2.6. Encadrement de stagiaires.....	55
III.2.7. Rencontre les délégués médicaux.....	55
III.2.8. Mode d'exercice.....	56
III.2.9. Lieu d'exercice.....	56
III.2.10. Lecture scientifique.....	57
III.3. Avis général sur les vaccins.....	58
III.4. Le vaccin contre le zona.....	59
III.4.1. Connaissance de l'existence d'un vaccin contre le zona.....	59
III.4.2. Connaissance du nom commercial du vaccin en France.....	59
III.4.3. Connaissance des recommandations.....	60
III.4.4. Avis sur le vaccin zona.....	60
III.4.5. Habitude de prescription.....	61
III.4.6. Freins à la prescription de Zostavax®.....	62
III.4.7. Zostavax® déjà prescrit ou non.....	63
III.4.8. Influence du passage au calendrier vaccinal sur la prescription.....	63
III.4.9. Intention de prescrire à la demande du patient.....	64
III.4.10. Perspective de sortie de Shingrix®.....	65
III.5. Analyses multivariées.....	66
III.5.1. Recherche de corrélation avec l'habitude ou non de prescription de Zostavax®.....	66
III.5.2. Recherche de corrélation avec le niveau de prescription de Zostavax®.....	69
IV. Discussion.....	73
IV.1. Principaux résultats.....	73
IV.1.1. Zostavax® Une prescription fantôme.....	73
IV.1.2. Freins à la prescription de Zostavax®.....	74
IV.1.3. Caractéristiques des non prescripteurs et des forts prescripteurs.....	76
IV.1.4. Autres remarques sur les résultats.....	78
IV.1.5. Perspectives dans l'amélioration de la prescription du vaccin.....	79
IV.2. Retour d'expérience sur le recueil de données en temps réel et en présentiel.....	79
IV.3. Forces et limites de l'étude.....	80
IV.3.1. Forces de l'étude.....	80
IV.3.2. Limites de l'étude.....	81
IV.3.2.1. Le manque de puissance.....	81
IV.3.2.2. Les biais.....	81
IV.3.2.2.1. Biais de sélection.....	81

IV.3.2.2.2. Biais de déclaration	82
IV.3.2.2.3. Biais de réponse	82
IV.3.2.2.4. Biais de mémoire	82
IV.3.2.2.5. Biais d'avis	82
Conclusion	83
Références bibliographiques	84
Annexes	90
Serment d'Hippocrate.....	97

Table des illustrations

Figure 1 : Structure des virions des <i>Herpesviridae</i>	24
Figure 2 : Taxonomie et phylogénie des principaux herpesvirus.....	25
Figure 3 : Le cycle réplcatif du VZV	29
Figure 4 : Forme clinique de la varicelle et lésions dermatologiques typiques	30
Figure 5 : Formes caractéristiques cliniques de zona	31
Figure 6 : Évolution du taux d'incidence annuel des cas de zona en France	32
Figure 7 :Divisions du nerf trijumeaux.....	35
Figure 8 : Evolution naturelle du zona et des douleurs associées.....	36
Figure 9 : Organigramme de prise en charge du zona d'après le Vidal®	39
Figure 10 : Diagramme de flux de l'étude	52
Figure 11 : Répartition selon le sexe des médecins.....	53
Figure 12 : Répartition des médecins par tranches d'âge	53
Figure 13 : Proportion des médecins ayant eu ou non des cas de zona dans l'entourage proche au cours des 3 dernières années.....	54
Figure 14 :Répartition des médecins par tranches d'années d'installation	54
Figure 15 : Répartition des médecins par tranches de nombre moyen d'actes par jour	55
Figure 16 : Répartition des médecins exerçant la fonction de maître de stage universitaire .	55
Figure 17 : Répartition des médecins recevant ou non les délégués médicaux	56
Figure 18 : Mode d'exercice des médecins.....	56
Figure 19 : Répartition des médecins en fonction du type de lieu d'exercice	57
Figure 20 : Répartition des médecins en fonction de la fréquence de lecture scientifique.....	57
Figure 21 : Sources principales de lecture scientifique	58
Figure 22 : Avis des médecins sur les vaccins en général.....	58
Figure 23 : Répartition des médecins selon leur connaissance ou non de l'existence d'un vaccin contre le zona.....	59
Figure 24 : Connaissance ou non du nom commercial du vaccin	59
Figure 25 : Répartition des médecins déclarant connaitre ou non les recommandations concernant le vaccin contre le zona.....	60
Figure 26 : Avis des médecins sur le vaccin contre le zona	60
Figure 27 : Répartition des médecins ayant ou non Zostavax® en habitude de prescription.	61
Figure 28 : Freins évoqués à la prescription de Zostavax® par les médecins ne l'ayant pas pour habitude de prescription	62
Figure 29 : Fréquence de prescription de Zostavax®	63

Figure 30 : Répartition des médecins selon l'influence ou non du passage de Zostavax® au calendrier vaccinal.....	63
Figure 31 : Répartition des médecins selon leur intention de prescrire ou non le vaccin contre le zona à la demande d'un patient.....	64
Figure 32 : Intention des médecins quant à la prescription de Shingrix® à sa sortie.....	66

Table des tableaux

Tableau 1 : Distribution des cas selon l'âge, et estimation des incidences des cas de zona vus en consultation de médecine générale par tranche d'âge	33
Tableau 2 : Posologie du Valaciclovir selon la clairance de la créatinine	40
Tableau 3 : Tableau de contingence entre l'influence du passage au calendrier vaccinal et l'intégration de Zostavax® dans les habitudes de prescription.....	64
Tableau 4 : Tableau de contingence entre l'intention de prescrire ou non Zostavax® et le fait ou non de l'avoir intégré aux habitudes de prescription	65
Tableau 5 : Tableau de contingence entre le fait d'avoir intégré ou non Zostavax® aux habitudes de prescription et les autres paramètres du questionnaire	68
Tableau 6 : Tableau de contingence entre le niveau de prescription de Zostavax® par les médecins et les autres paramètres du questionnaire.....	70

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Antiinflammatoire non-stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
ASMR	: Amélioration du service médical rendu
Av. J.-C.	: Avant Jésus-Christ
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BPI	: <i>Brief Pain Inventory</i> ou questionnaire concis sur les douleurs
CMV	: Cytomégalovirus
CSHPF	: Conseil supérieur de l'hygiène publique de France
DN-4	: Douleurs neuropathiques en 4 questions (questionnaire outil)
DPZ	: Douleurs post-zostériennes
E	: <i>Early</i> ou précoce (en rapport au cycle et aux protéines virales)
EBV	: Virus d'Epstein-Barr
EMA	: <i>European Medicines Agency</i> ou agence européenne du médicament
EPIZOD	: Etude épidémiologique du zona et des douleurs post-zostériennes
EPPI	: Eau pour préparation injectable
EVA	: Echelle visuelle analogique
Gp	: Glycoprotéine
GSK	: <i>Glaxo Smith Kline</i> (multinationale britannique de l'industrie pharmaceutique)
HAD	: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAS	: Haute autorité de santé
HCSP	: Haut conseil de la santé publique
HHV	: <i>Human herpes virus</i> ou Herpèsvirus humain
HSV	: <i>Herpes simplex virus</i> ou virus herpès simplex
ICTV	: <i>International committee on taxonomy of viruses</i>
IE	: <i>Immediate early</i> ou très précoce (en rapport au cycle et aux protéines virales)
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
Inserm	: Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRSNa	: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Iv	: Intraveineuse
Kpb	: Kilopaire de bases
L	: <i>Late</i> ou tardif (en rapport au cycle et aux protéines virales)
LPTS	: <i>Long-term persistence substudy</i>
McHV	: <i>Macacine herpes virus</i> ou Herpèsvirus de macaque
MG	: Médecin(s) généraliste(s)
NPSI	: Neuropathic Pain Symptom Inventory
NPZ	: Névralgies post-zostériennes
NST	: Neurostimulation transcutanée
OCF	: Office commercial pharmaceutique (entreprise française)
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i> ou réaction de polymérisation en chaîne
ROSP	: Rémunération sur objectifs de santé publique
RR	: Risque relatif
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SMR	: Service médical rendu
SNC	: Système nerveux central
SPS	: <i>Shingles prevention study</i>
STPS	: <i>Short-term persistence substudy</i>
UL	: <i>Unique long</i> ou segment unique long
UTP	: Uracile triphosphate
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	: <i>Varicella-zoster virus</i> ou virus de la varicelle et du zona
ZBPI	: <i>Zoster brief pain inventory</i> ou questionnaire concis sur les douleurs du zona
ZEST	: <i>Zostavax efficacy and safety trial</i>
ZIQ	: <i>Zoster impact questionnaire</i>

Introduction

L'incidence du zona en 2015, en médecine générale est estimée à 270 612 cas (Réseau Sentinelle). L'âge médian de survenue est estimé à 60 ans, l'incidence augmente avec l'âge et le pic se situe entre 50 et 89 ans. Environ la moitié des patients souffrent de névralgies post zostérienne un mois après le diagnostic avec une persistance à trois mois pour un tiers et à six mois pour 17.6% (étude EPIZOD) (1). Cette névralgie a un fort impact sur la qualité de vie, particulièrement chez les personnes âgées pouvant entraîner une baisse importante de l'autonomie (2).

Compte tenu des observations au cours de mes stages chez les praticiens, de mes deux années de remplacement en médecine générale et de mes échanges confraternels, j'ai pu constater que Zostavax®, le vaccin vivant atténué contre le zona actuellement disponible en France restait à ce jour un grand absent des ordonnances. Les connaissances en ce qui concerne ce vaccin par les praticiens est souvent limitée et les patients ignorent majoritairement jusqu'à son existence. Tout cela en dépit d'une AMM qui remonte à 2006 (source HAS) (3) et d'un ajout au calendrier vaccinal pour les 65-74 ans en juin 2015 (Journal Officiel Légifrance) (4).

Mes observations et mon hypothèse de départ ont été confirmées par les données de ventes obtenues par téléphone auprès des deux principaux fournisseurs en produits de santé de Corrèze : Alliance Healthcare et OCP. Ils totalisent à eux deux moins de 55 déstockages pour l'ensemble de l'année 2020. Au cours de mes recherches, j'ai également découvert le travail du Dr Céline POINAS sur le sujet : « Freins et leviers de la vaccination contre le zona en médecine générale : étude qualitative auprès des médecins généralistes installés dans la Loire » (5). Ce travail met en avant un certain nombre de facteurs interférents avec la prescription de ce vaccin et il serait intéressant de compléter ce travail par une étude quantitative que je me propose de réaliser sur l'ensemble des médecins généralistes libéraux installés en Corrèze.

L'objectif principal de ce travail est de quantifier les différents facteurs pouvant expliquer le défaut de prescription du vaccin contre le zona par les médecins généralistes libéraux en Limousin. Il sera aussi intéressant d'évaluer s'il existe chez les médecins prescripteurs un ou des facteurs favorisant chez les plus faibles prescripteurs et les plus forts prescripteurs afin de proposer des pistes éventuelles dans la perspective d'une amélioration de la prescription de ce vaccin.

I. Etude bibliographique

I.1. Le virus de la varicelle et du zona

I.1.1. Taxonomie (6) (7)

Ordre : *Herpesvirales* ; Famille : *Herpesviridae* ; Sous-famille : *Alphaherpesvirinae* ;
Genre : *Varicellovirus*.

I.1.1.1. L'ordre des *Herpesvirales*

Historiquement, l'appartenance d'un virus à la famille des *Herpesviridae* était relative à la structure des virions. Un virion caractéristique de cette famille étant composé, de l'intérieur vers l'extérieur : d'une capsid icosaédrique formée de 162 capsomères renfermant le génome viral qui se présente sous la forme d'une molécule d'ADN linéaire bi caténaire, longue de 124 à 230 kb ; d'une substance amorphe appelée téguent qui contient de nombreuses protéines virales et qui entoure la nucléocapside ; et d'une enveloppe phospholipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont enchâssées de nombreuses glycoprotéines (Figure 1). Avec cette classification, se sont retrouvés regroupés de nombreux virus infectants des organismes aussi variés que le bivalve ou l'humain. Aujourd'hui les progrès en matière de séquençage des génomes et en phylogénie ont permis aux experts du groupe d'étude sur les herpèsvirus de l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) de créer un nouvel ordre : les *Herpesvirales* qui compte trois familles parmi lesquelles on trouve les *Herpesviridae* qui regroupent les herpèsvirus de mammifères, oiseaux et reptiles, ainsi que deux nouvelles familles : les *Alloherpesviridae* qui sont des herpèsvirus de poissons et d'amphibiens, et les *Malacoherpesviridae* qui sont des herpèsvirus de bivalves (8).

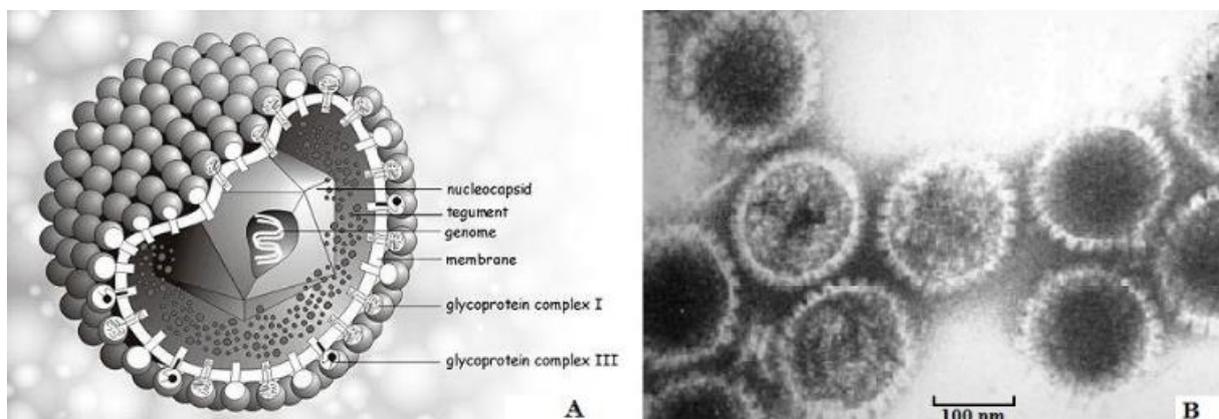


Figure 1 : Structure des virions des *Herpesviridae* (d'après Gandhi et Khanna (9) et photographie d'Howard Sochurek).

A : Représentation schématique de la structure d'un virion d'*Herpesviridae*

B: Virions de HSV-1 en microscopie électronique en transmission

I.1.1.2. Origine des herpesvirus

On trouve des herpesvirus de façon récurrente au sein du règne animal et pratiquement toutes les espèces sont susceptibles d'être infectées par au moins un herpesvirus. Ces virus partagent un certain nombre de caractéristiques structurales et génomiques avec, en particulier, un cycle de réplication court, une faible excrétion des virions qui demeurent associés aux cellules et une étroite spécificité d'hôte. Le nombre d'herpesvirus capables d'infecter plus d'une espèce animale est assez faible et en général, dans ce cas, le virus possède une espèce hôte naturelle chez qui il est peu pathogène (réservoir sauvage), et une espèce hôte domestique chez qui il provoque une maladie parfois grave. Par exemple, le McHV1 (herpesvirus 1 de macaque) est transmissible à l'homme et provoque dans la majorité des cas des encéphalomyélites fatales (10). D'autre part beaucoup d'espèces sont susceptibles de servir d'hôte à plusieurs herpesvirus. L'origine historique des herpesvirus demeure un sujet de controverse. Les similitudes avec les mécanismes de réplifications des phages à ADN ne peuvent s'expliquer uniquement par les théories d'évolutions convergentes et cela laisse penser que les ancêtres des herpesvirus datent des premières étapes de l'évolution dans l'histoire du parasitisme. S'ajoutent à cela certains éléments au sein des génomes des virus de cette famille qui sont très conservés, comme le gène codant la terminase UL15 de HSV-1 et pour lequel on retrouve des homologues chez tous les herpesvirus ainsi que des fonctions homologues codées au sein du génome de bactériophages de la famille des *Caudovirales* (11). De plus, il existe entre herpesvirus et bactériophages un autre point commun, en effet, ils partagent au niveau de leurs capsides une structure particulière unique composée de trois hélices- α et deux feuillettes- β (12). L'ancêtre commun à tous les herpesvirus a permis l'émergence de trois lignées très individualisées avec une première lignée comprenant les alpha-, beta- et gamma-herpesvirus. La deuxième comprenant les herpesvirus d'huîtres. La troisième celle des poissons et amphibiens (Figure 2).

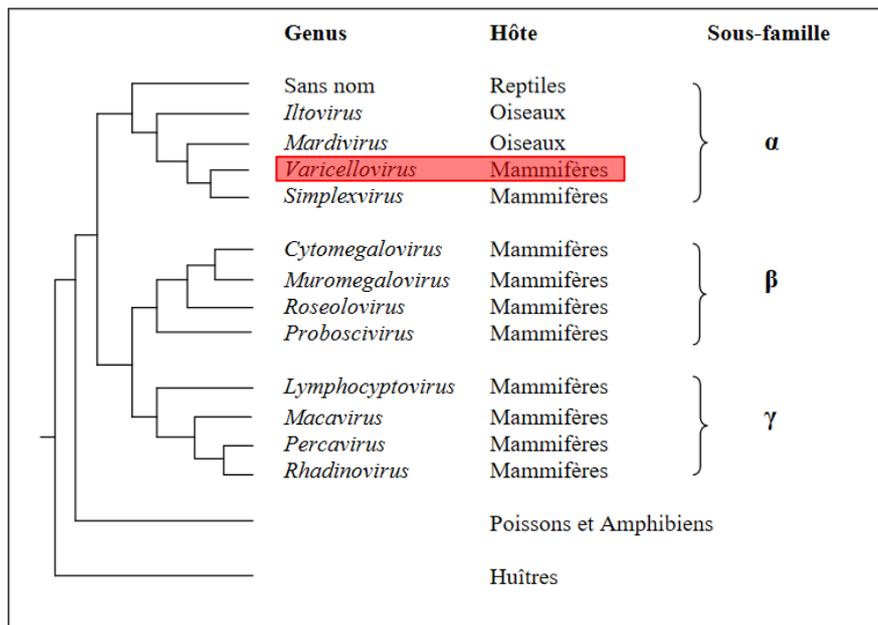


Figure 2 : Taxonomie et phylogénie des principaux herpesvirus (d'après Mocarski et al.) (7). (Les branches ne sont pas proportionnelles aux distances phylogéniques)

Les analyses phylogénétiques, bien que parfois complexes à interpréter, ont fait naître plusieurs théories quant à l'histoire des herpèsvirus. Certaines études tendent à démontrer que les virus de la première lignée, qui infectent les oiseaux et les mammifères, se seraient diversifiés en trois sous familles avant que ces espèces hôtes se soient répandues sur la planète et que les alpha-herpèsvirus seraient apparus en premier (13). Il a aussi été proposé que HHV-6 serait proche d'un éventuel ancêtre commun et que tous les alpha-herpèsvirus seraient apparus relativement récemment (14). Dans tous les cas, il est admis que la spéciation de tous les virus de cette famille s'est effectuée en parallèle de celle des espèces hôtes, la coévolution hôte-virus s'étendant sur plusieurs millions d'années.

I.1.1.3. Caractéristiques communes aux *Herpesviridae* (15) (16)

Les *Herpesviridae* comprennent 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 6ème, 7ème et 8ème virus humains (HHV-6, HHV-7 et HHV-8)

Les *Herpesviridae* partagent quatre propriétés biologiques communes :

- Ils partagent de façon spécifique, avec des différences minimales d'un virus à l'autre, un large éventail d'enzymes impliquées dans le métabolisme des acides nucléiques (thymidine kinase, thymidilate synthetase, dUTPase, ribonucléotide réductase), dans la synthèse de l'ADN (ADN polymérase, hélicase, primase) et dans la maturation protéique (protéine kinase).
- Pour tous ces virus la synthèse de l'ADN viral ainsi que l'assemblage de la capsid se font dans le noyau de la cellule hôte et la maturation finale du virion a lieu dans le cytoplasme de cette même cellule.
- La production de virions infectieux s'accompagne toujours de la destruction de la cellule hôte infectée, ce processus pouvant être plus ou moins rapide.
- Ces virus sont capables de persister de façon durable, à l'état latent dans certaines cellules de l'organisme animal hôte. Dans cet état latent, seuls quelques gènes viraux continuent de s'exprimer, mais le génome dans son ensemble garde la capacité de se répliquer et de causer une infection en cas de réactivation. Les mécanismes moléculaires de cette réactivation sont encore mal connus et semblent varier d'un virus à l'autre.

I.1.1.4. *Alphaherpesvirinae* (17)

La sous-famille des *aphaherpesvirinae* se caractérise par une multiplication rapide, avec lyse des cellules infectées, et par un neurotropisme avec une latence au niveau du système nerveux périphérique. Ils sont capables de se répliquer et de se propager rapidement dans les cellules qui les hébergent et de les détruire.

I.1.2. Historique

Les premières descriptions de maladies avec une symptomatologie dermatologique évocatrice remontent à l'antiquité. Le terme herpes « ἑρπης » en grec ancien était utilisé par Hippocrate (460 av. J.-C. – 370 av. J.-C.) pour désigner des zones inflammatoires avec ulcération. Ce terme dérivé de « ἑρπω » qui signifie : « se faufiler » ou « ramper » a été repris plus tard par Galien (entre 129 et 131 – entre 201 et 216) pour désigner de façon plus précise des plages inflammatoires cutanées avec ulcération superficielle (18). Le terme latin « zona » qui signifie « ceinture », apparaît quant à lui dans le vocabulaire médical dès le premier siècle dans les écrits du médecin Scribonius Largus (env. 1 – env. 50) et référencé comme tel par l'encyclopédiste Aulus Cornelius Celsus (25 av. J.-C. – env. 50) pour désigner une pathologie dermatologique ulcérate suivant un tracé et touchant l'abdomen ou le thorax. Depuis de nombreux noms ont été donnés à cette pathologie : zona ignea, erysipelas zoster (François Boissier de Sauvages en 1731), zona serpiginosa (Friedrich August Schwarz en 1745), erysipelas phlyctenodes (William Cullen en 1769), herpes zoster (Robert Willan en 1808), darte phlyctenoïde en zone (Jean-Louis Alibert en 1810), cingulam, shingles (19).

Pour rapprocher zona et varicelle, il faudra attendre le XX^{ème} siècle. La varicelle fut d'abord considérée comme une forme atténuée de la variole jusqu'en 1768 et la description précise des critères cutanés distincts des deux maladies. En 1892 Janus Von Bokay suggère le lien entre varicelle et zona suite à la survenue de cas de varicelle après contact avec des patients atteints de zona. Cela sera confirmé par Karl Kundratitz en 1925 qui prouve que l'inoculation du contenu des vésicules de zona chez un individu non immunisé provoque une varicelle. En 1952, grâce à la culture cellulaire, Thomas Weller isole le virus de la varicelle et démontre qu'il est identique à celui du zona (15).

I.1.3. Structure du virus

Comme tous les herpèsvirus, la particule virale du VZV est enveloppée et mesure entre 150 et 200nm de diamètre. L'information génétique est contenue dans une molécule d'ADN linéaire, bicaténaire, constituée de 125kpb codant environ une centaine de protéines. Le génome viral a été complètement séquencé par Davidson et Scott en 1986 (20). Son génome est très stable mais on peut tout de même classer les différentes souches en 5 clades selon leur origine géographique. Les souches des clades 1, 3 et 5 sont d'origine européenne, le clade 2 comprend les souches asiatiques y compris la souche vaccinale Oka. Les souches du clade 4 sont d'origine africaine.

La capside, le tégment et l'enveloppe ont une composition et une structure classique commune aux herpèsvirus (cf. I.1.1.1.).

I.1.4. Cycle viral (21) (22) (15) (Figure 3)

Le VZV se réplique et se propage rapidement dans les cellules qui l'hébergent. Il finit par les détruire. 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 est similaire à celui des virus herpès simplex et peut être divisé en trois phases :

- L'adsorption du virus :

La particule virale se fixe à la surface cellulaire par interaction avec les molécules de type héparanes sulfates. Puis, l'entrée du VZV a lieu par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire ou par endocytose. Ces phénomènes font intervenir les glycoprotéines virales gB, gH et gL ainsi que les récepteurs cellulaires. À ce jour, les récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire n'ont pas encore été précisément identifiés. Après la fusion, la capside et le tégment sont libérés dans le cytoplasme de la cellule hôte. Le virus est alors « déshabillé » : la nucléocapside est transportée vers les pores nucléaires via le cytosquelette de la cellule hôte. Après libération de son ADN viral grâce à l'action d'enzymes cellulaires, la réplication va pouvoir débuter.

- La transcription des gènes viraux et la traduction des transcrits en protéines viraux :

L'ADN viral, dans le noyau cellulaire, se circularise. L'expression des gènes viraux se fait grâce à l'ARN polymérase cellulaire qui transcrit l'ADN viral en ARNm et se déroule en trois étapes.

- Lors de la première étape, le tégment viral stimule la transcription du génome viral en alpha-ARNm. Ce dernier est transporté dans le cytoplasme cellulaire et est traduit en protéines très précoces (IE pour *immediate early*). 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 pour *early*), 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 pour *late*) sont exprimées à partir des gènes gamma (gamma-ARNm). Ces protéines sont essentiellement structurales et retrouvées dans la composition de la nucléocapside, du tégument et de l'enveloppe.
- 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.

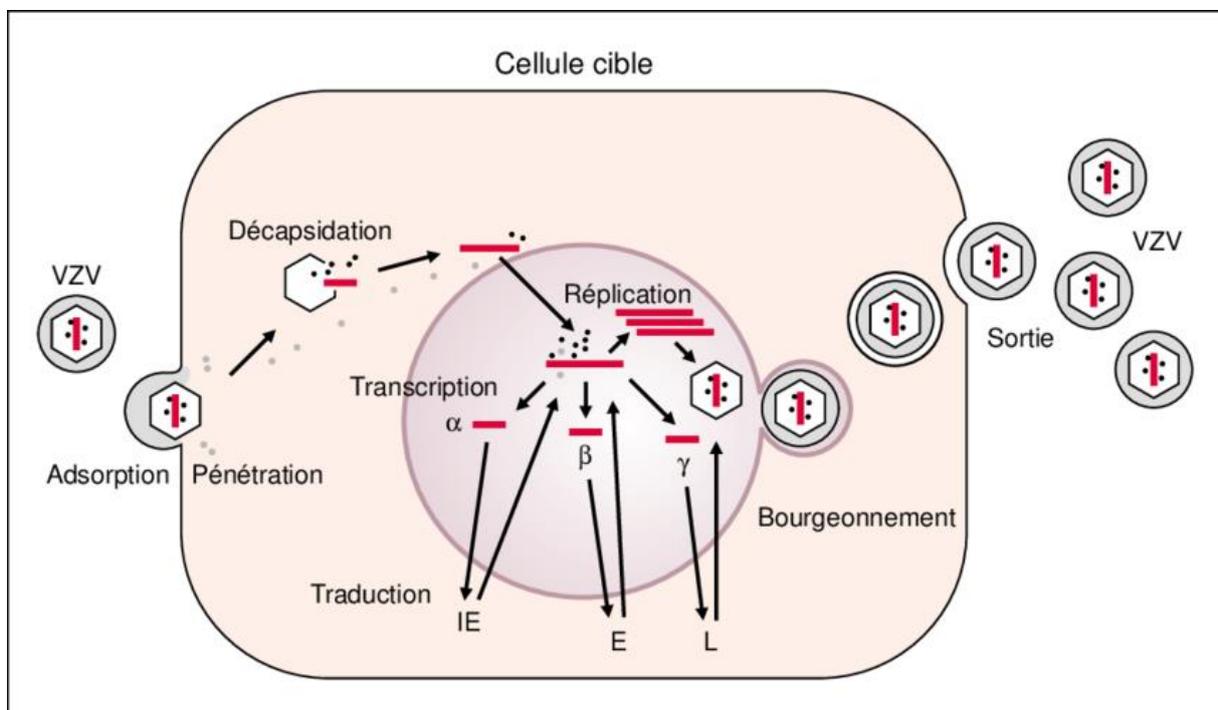


Figure 3 : Le cycle réplcatif du VZV (d'après Jacques Piette et al.) (23)

I.1.5. Physiopathologie (15) (23) (24) (25)

Le VZV est un virus ubiquitaire et l'être humain constitue le seul réservoir naturel. Lors de la primo-infection la manifestation clinique est celle de la varicelle puis le virus s'établit à l'état latent dans les ganglions nerveux sensitifs. La réactivation se limite à un seul ganglion sensitif et le virus rejoint alors le dermatome correspondant par voie neuronale antérograde centrifuge, c'est le zona.

I.1.5.1. La primo-infection

Lors de la primo-infection, la transmission se fait de façon interhumaine directe, via les virus se trouvant dans les gouttelettes des sécrétions des voies aériennes supérieures et bronchiques et plus rarement par le contact des muqueuses avec des mains souillées par le liquide des vésicules cutanées tant que celles-ci sont actives et non croûteuses. La transmission peut également se faire à partir d'un patient atteint de zona, principalement par l'intermédiaire des vésicules cutanées. Il existe enfin le mode de transmission materno-fœtale, la contamination se faisant par voie transplacentaire, lors de la virémie maternelle.

Dans l'infection classique, le VZV pénètre dans le corps par les voies respiratoires dont il infecte la muqueuse avant de migrer dans les ganglions lymphatiques para-pharyngés où il va se répliquer. Il se dissémine ensuite par voie sanguine dans tout l'organisme après 4 à 5 jours. Au cours de ce processus il poursuit sa multiplication dans les cellules hépatiques et du système réticulo-endothélial. Au cours d'une seconde virémie clôturant la phase d'incubation à J10 à J14, les virus gagnent les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses, provoquant l'apparition des lésions vésiculeuses typiques de la varicelle. C'est la ballonisation des kératinocytes lors de la multiplication virale qui induit une réaction inflammatoire provoquant la formation de vésicules intra-épidermiques (Figure 4). Chez l'individu immunocompétent, la réaction immunitaire de l'hôte permet de mettre fin à la réplication virale après trois jours. Le VZV présente également un tropisme pour les cellules d'autres tissus et en particulier en cas de défaillance immunitaire, il peut affecter le poumon, le système nerveux, le foie, la moelle osseuse et les surrénales. Dans le milieu extérieur, le virus a une courte période de survie de quelques heures et exceptionnellement d'un jour ou deux. Il est facilement inactivé par les solvants lipidiques, les détergents et les protéases (éthanol 30%, le propanol 20%, 200ppm d'hypochlorite de sodium, glutaraldéhyde 0,04%). Il est aussi facilement inactivé par une chaleur de 60°C, un stockage prolongé à -70°C ou moins, un pH inférieur à 6,2, supérieur à 7,2 et par les ultrasons.

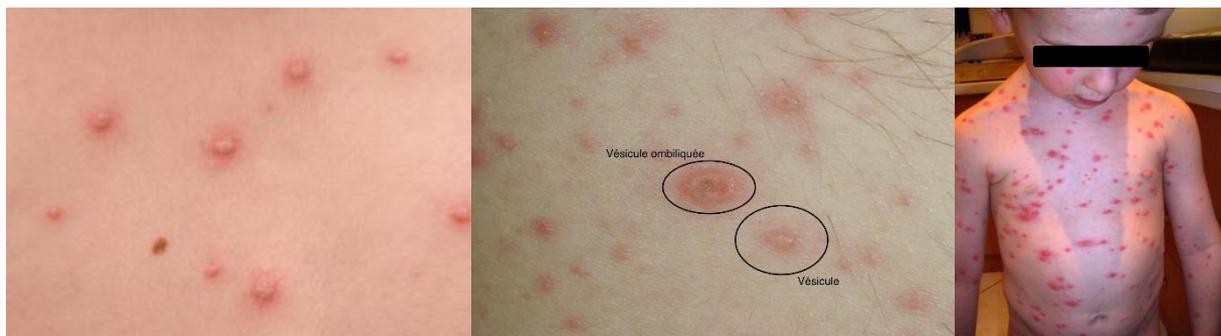


Figure 4 : Forme clinique de la varicelle et lésions dermatologiques typiques. On constate, à la différence de la variole, la coexistence de lésions d'âge différent, correspondant aux poussées successives.

I.1.5.2. La latence

Le virus rejoint ses sites de latence par voie neuronale rétrograde centripète à partir du territoire cutané-muqueux à la fin de l'éruption cutanée et de la phase de virémie. 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.

Pendant la phase de primo-infection, le virus gagne les ganglions sensoriels 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 donc pendant cette période aucune manifestation clinique.

I.1.5.3. La réactivation

La réactivation du VZV latent se manifeste cliniquement sous la forme d'un zona. Deux acteurs sont impliqués dans ce phénomène : l'immunité humorale, d'une part qui permettrait de contenir de la VZV réactivé à un seul dermatome et l'immunité cellulaire, d'autre part, qui 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 qu'elle soit d'origine pathologique ou consécutive à une thérapie immunosuppressive, l'âge avancé (immunosénescence) et la présence de plusieurs pathologies graves chez un individu mobilisant son immunité.

Le virus commence par se multiplier et se propager à de nombreux neurones à l'intérieur du ganglion puis par l'intermédiaire du flux axonal antérograde centrifuge gagne le territoire cutané périphérique et/ou la voie neuronale antérograde centripète vers le système nerveux central. En périphérie, la multiplication du virus dans les cellules épithéliales provoque une éruption vésiculeuse unilatérale, généralement limitée au dermatome innervé par le ganglion nerveux sensitif siège de la réactivation, c'est le zona (Figure 5).



Figure 5 : Formes caractéristiques cliniques de zona (A : thoracique droit ; B : fronto-ophtalmique gauche, C : vulvo-inguinal droit)

I.2. Le zona

I.2.1. Épidémiologie (22) (26) (27)

Depuis 2004, en France, le réseau Sentinelle surveille l'épidémiologie du zona. Ce réseau de recherche et de veille sanitaire en soins de premiers recours (médecine générale

et pédiatrie) a été créé en novembre 1984. Il est développé sous la tutelle conjointe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de Sorbonne Université. Il a pour objectif : la constitution de grandes bases de données en médecine générale et en pédiatrie, à des fins de veille sanitaire et de recherche ; le développement d'outils de détection et de prévision épidémique et sert à la mise en place d'études cliniques et épidémiologiques. Au 1er janvier 2018, le réseau Sentinelle était composé de 1 314 médecins généralistes libéraux (soit 2,1% des médecins généralistes libéraux en France métropolitaine) et de 116 pédiatres libéraux (soit 4,3 % des pédiatres libéraux en France métropolitains), bénévoles et volontaires répartis sur le territoire métropolitain français. Actuellement neuf indicateurs infectieux sont recueillis : les syndromes grippaux, l'urétrite masculine depuis 1984, les oreillons depuis 1985, la varicelle et la diarrhée aiguë (gastro-entérite) depuis 1990, le zona depuis 2004 (Figure 6), la borréliose de Lyme depuis 2009, la coqueluche et les Infections respiratoires aiguës depuis 2017. Il y a aussi un indicateur non infectieux : le suicide (ou tentative de suicide) depuis 1997.

Dans le cadre du suivi des cas de zona au sein de ce réseau, la définition retenue est : « Eruption aiguë érythémato-vésiculeuse douloureuse au niveau d'un territoire métamérique (territoire nerveux radiculaire), accompagnée éventuellement de nombreuses vésicules à distance du métamère concerné (zona disséminé) ».

Les données sont publiées annuellement et les dernières actuellement publiées concernent l'année 2019. Pour cette année 2019, le réseau estime le taux d'incidence à 375 cas pour 100 000 habitants (IC95%: 352 –398) ce qui correspond à une incidence annuelle estimée de 246 573 cas (IC95%: 231 564 –261 582). Depuis le début de la surveillance, le taux d'incidence est relativement stable, autour de 4 cas pour 1000 habitants. De même le taux d'incidence reste stable tout au long de l'année sans saisonnalité. Plus intéressant, on constate bien que l'incidence augmente avec l'âge. En effet, si on regarde l'incidence par tranche d'âge, tous les 10 ans, l'incidence de 0 à 40 ans est stable et va de 170 à 200 pour 100 000 habitants. En revanche elle augmente à 244 chez les 40-49 ans, à 451 chez les 50-59 ans, 616 chez les 60-69 ans, 853 chez les 70-79 ans, 950 chez les 80-89 et 1051 enfin chez les 90 ans et plus. On confirme donc une caractéristique connue et largement décrite du zona, à savoir que la probabilité de développer un zona augmente avec l'âge et on estime que 60% des cas surviennent après 45 ans. Si les chances de faire un zona sont de 20 à 30% dans la population générale, les personnes de plus de 80 ans sont à 50% (28).

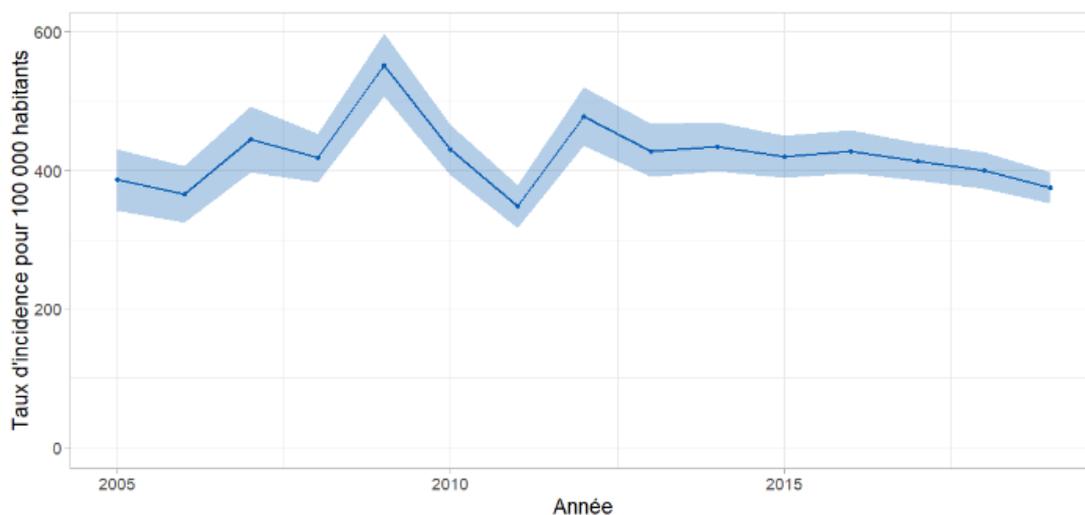


Figure 6 : Évolution du taux d'incidence annuel des cas de zona vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine de 2005 à 2019 (intervalle de confiance à 95%) (27)

Tableau 1 : Distribution des cas selon l'âge, et estimation des incidences des cas de zona vus en consultation de médecine générale par tranche d'âge (27)

Classe d'âge (ans)	Effectif	Proportion (%)	Incidence estimée et IC 95 %	Taux d'incidence pour 100 000 habitants et IC 95 %
< 9 ans	64	5,2	12 721 [9 272 ; 16 170]	170 [124 ; 216]
10 – 19	80	6,5	16 213 [12 365 ; 20 061]	204 [156 ; 252]
20 – 29	58	4,7	11 659 [8 353 ; 14 965]	160 [115 ; 205]
30 – 39	75	6,0	14 939 [11 232 ; 18 646]	186 [140 ; 232]
40 – 49	105	8,5	20 459 [16 200 ; 24 718]	244 [193 ; 295]
50 – 59	197	15,9	38 474 [32 584 ; 44 364]	451 [382 ; 520]
60 – 69	241	19,4	48 091 [41 453 ; 54 729]	616 [531 ; 701]
70 – 79	226	18,2	45 487 [38 985 ; 51 989]	853 [731 ; 975]
80 – 89	150	12,1	29 871 [24 652 ; 35 090]	950 [784 ; 1 116]
≥ 90	45	3,6	8 658 [5 918 ; 11 398]	1 051 [718 ; 1 384]
Total	1 241			

Valeurs manquantes : 0 sur 1241 (0,0%)

L'incidence du zona est similaire dans les autres pays d'Europe et une méta analyse de 2013 compare 21 études distinctes avec une incidence variant seulement de 2.0 à 4.6 pour 1000 habitants sans différences significatives entre les pays. Sont également mis en évidence : la faible incidence avant 40 ans, l'augmentation régulière jusqu'à 50 ans, et l'augmentation plus forte après 50 ans (29). Les différentes études montrent enfin une incidence légèrement plus élevée chez la femme et qui augmente avec l'âge. Dans le reste du monde toutes ces tendances sont aussi similaires (30).

Avec le vieillissement de la population, on attend encore une augmentation du nombre de cas de zona et les modèles ont établi une augmentation de l'incidence pendant la cinquantaine d'année suivant le début de la vaccination, et que cette incidence devrait diminuer ensuite si des couvertures vaccinales adéquates sont maintenues (31). D'autre part il n'y a pour le moment aucun impact démontré de l'introduction de la vaccination antivarielle sur l'incidence des cas de zona dans les pays concernés mais les données sont contradictoires.

I.2.2. Clinique (15)

Le Zona est l'expression clinique de la réactivation du VZV qui évolue en deux temps : une phase prodromique avec pour premiers symptômes, des douleurs de type neuropathiques qui correspondent à l'atteinte des ganglions et des racines nerveuses par le virus réactivé et qui peuvent précéder de 4 jours la phase d'état. Cette phase d'état associe le plus souvent une éruption cutanée, un fébricule et la poursuite des paresthésies et des troubles sensitifs de la phase prodromique.

I.2.2.1. Manifestation (7) (24) (26)

On rapproche souvent le zona de sa caractéristique clinique la plus évocatrice : l'éruption cutanée unilatérale se limitant au dermatome concerné par le ganglion siège de la réactivation du virus. Les lésions dermatologiques se manifestent par un aspect érythémateux qui prend progressivement une teinte rose vif puis par l'apparition dans la zone concernée de vésicules groupées en bouquet, puis en bulles polycycliques confluentes. Les bulles se flétrissent, forment des croûtes au bout de 5 à 7 jours qui vont finir par tomber vers le 10ème jour en laissant place à d'éventuelles cicatrices blanchâtres.

La clinique peut aussi être moins typique avec une éruption limitée à seulement une partie du dermatome concerné, l'absence de la formation de bulles ou de vésicules avec uniquement un aspect erythémato-papuleux. Au contraire, parfois, plusieurs dermatomes sont touchés et les lésions cutanées très étendues.

Chez certains patients, le VZV n'atteint pas la peau, définissant un tableau clinique de névralgie dans le dermatome concerné sans éruption cutanée. Cette forme est connue sous le nom de zona sine herpette.

Sans traitement antiviral, plusieurs poussées éruptives surviennent sur une période comprise le plus souvent entre 3 et 4 semaines.

I.2.2.2. Topographie (Figure 5) (2) (32) (33) (34)

Même si le zona peut potentiellement apparaître sur n'importe quel territoire du corps en fonction du ganglion concerné, il existe des localisations particulièrement fréquentes et des localisations potentiellement plus à risque de complications.

Les ganglions nerveux rachidiens sont le siège privilégié de la réactivation avec une atteinte des dermatomes thoraciques. Dans plus de 50% des cas le zona est intercostal ou dorso-lombaire avec l'éruption caractéristique en demi-ceinture. Les dermatomes cervicaux et lombaires sont touchés pour chacun dans 10 à 20% des cas alors que les dermatomes sacrés ne sont affectés que dans 2 à 8% des cas. Il existe aussi des formes circonscrites à un membre.

Même si la localisation aux ganglions nerveux crâniens est moins fréquente elle est plus spectaculaire par l'atteinte du visage et du crâne. Ainsi on décrit principalement :

- Le zona dit « 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 représente la seconde cause de paralysie faciale périphérique avec une fréquence de l'ordre de 4,5 à 8,9%.
- Le zona dit « ophtalmique » qui représente environ 10% des cas de zona et qui correspond à une atteinte du ganglion de Gasser, avec une éruption qui va se manifester dans le territoire du nerf ophtalmique (branche ophtalmique V1 de Willis du

nerf trijumeau, Vème nerf crânien). Le zona ophtalmique constitue 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 7).

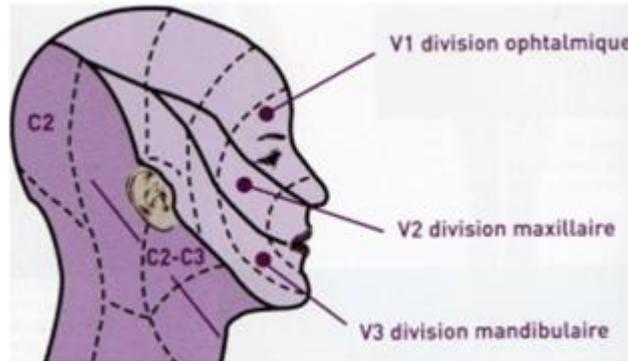


Figure 7 :Divisions du nerf trijumeaux (35)

I.2.2.3. Complications

Dans les cas de zona, la principale complication concerne la survenue de douleurs post-zostériennes (DPZ) (cf. I.2.4.2.) de par la fréquence de survenue de ces douleurs et l'impact considérable de leur survenue sur la qualité de vie des patients touchés.

Les complications neurologiques sont beaucoup plus rares mais peuvent être d'une extrême gravité avec possibilité d'encéphalites, de myélites, de parésies et de paralysies. La paralysie faciale zostérienne s'atténue généralement en quelques semaines mais peut aussi persister avec des séquelles dans 50 à 78% des cas (36). Les séquelles peuvent parfois être permanentes. Plusieurs cas de paralysie de l'hémi-diaphragme secondaire à une atteinte du nerf phrénique au cours d'un zona ont aussi été décrits (37) (38).

Peuvent survenir également des vasculopathies à la suite de l'inflammation artérielle provoquée par la migration du virus des fibres nerveuses vers les artérioles proches provoquant thromboses artérielles, dissection, anévrisme, hémorragie, avec un réel risque d'AVC (39).

Le zona ophtalmique est susceptible de provoquer de nombreuses complications ophtalmologiques, en absence de traitement antiviral, avec conjonctivites (le plus fréquemment), kératite, dans 50% avec un risque de baisse d'acuité visuelle durable, uvéite ou plus rarement une névrite ; associées aux douleurs intenses lors du zona ophtalmique. Une cécité définitive peut parfois s'installer dans les formes les plus sévères ce qui justifie que ces complications oculaires doivent faire systématiquement l'objet d'une prise en charge spécialisée (33).

Les complications infectieuses existent aussi et sont souvent consécutives aux lésions de grattage.

Enfin, chez le patient immunodéprimé, que l'immunodéficience soit d'origine maligne (leucémie, lymphome), auto-immune (lupus), infectieuse (SIDA) ou la résultante de traitements antirejet chez les patients greffés, le risque de dissémination du virus est beaucoup plus important. Il est ainsi fréquemment rapporté qu'il existe des formes bilatérales, ou étagées, atteignant plusieurs métamères à la fois. On décrit aussi des formes viscérales avec atteintes hépatiques, pulmonaires ou encéphalitiques (40).

I.2.3. Diagnostic (7)

Le diagnostic est dans l'immense majorité des cas cliniques. Le recours aux examens complémentaires doit rester exceptionnel et se limiter aux formes graves ou aux cas d'éruption atypique, en particulier lorsqu'il existe un doute diagnostique avec une infection herpétique. L'examen de référence est la quantification du génome viral par PCR en temps réel à partir d'un prélèvement vésiculaire. Le recours à la PCR ou à une sérologie peut aussi se justifier lorsqu'un contexte de grossesse ou d'immunodépression demande un diagnostic de certitude.

I.2.4. Zona et douleurs

La douleur est le premier symptôme du zona. Elle débute quelques jours en amont de l'éruption cutanée et fait partie intégrante de la phase prodromique. Elle se localise au niveau du dermatome atteint et est unilatérale. Elle est très variable selon les individus en termes de fréquence, d'intensité, de durée et de ressenti. La douleur se poursuit en général au cours de la phase éruptive et elle pourra se prolonger jusqu'à plusieurs années. La précocité de la mise en place d'un traitement adéquat est corrélée à un meilleur pronostic quant à l'évolution de cette douleur (Figure 8).



Figure 8 : Evolution naturelle du zona et des douleurs associées (26)

I.2.4.1. Douleurs prodromiques et aiguës

Les douleurs prodromiques sont présentes dans trois quarts des zonas. Elles précèdent l'éruption cutanée et sont provoquées par l'infection et l'inflammation du ganglion qui est concerné par la réactivation du VZV. Le type de douleur ressenti s'apparente à des douleurs neuropathiques avec brûlures, piqures ou paresthésies, mais peuvent aussi être plus

banales et être confondues avec de simples migraines, une névralgie du trijumeau, une appendicite ou autre affection douloureuse en fonction du territoire atteint (35) (41).

Les douleurs aiguës sont quant à elles des douleurs nociceptives qui apparaissent dans le mois suivant le début de l'éruption cutanée et concernent 95% des patients. A ce stade c'est l'inflammation du nerf et du dermatome associé qui vont stimuler de façon excessive les nocicepteurs périphériques. La douleur aiguë peut aller du simple picotement ou de la démangeaison, à la sensation de brûlure intense ou de paresthésies à type de décharges électriques ou de coup de poignard. Elle peut être permanente ou intermittente, fréquente ou sporadique. Le zona ophtalmique est décrit comme particulièrement douloureux avec des douleurs ressenties sur l'ensemble du visage, sous forme de maux de tête intenses, de douleurs au front, aux cheveux et à la bouche (42).

I.2.4.2. Douleurs post zostériennes (DPZ)

Les douleurs post zostériennes sont des douleurs de type neuropathiques qui se manifestent après la fin de l'éruption cutanée et qui perdurent au-delà de 3 mois dans le même territoire métamérique qui a été le siège de ces manifestations cutanées. On parle de névralgie post-zostérienne (NPZ). Il s'agit de la complication la plus fréquente des infections par le Zona mais c'est également la plus redoutée.

On distingue communément trois types de DPZ : les douleurs spontanées constantes de type sensation de brûlure, d'étau ou d'arrachement, les douleurs spontanées intermittentes représentées par des accès paroxystiques douloureux fulgurants à type de décharge électrique ou d'élancement en enfin les douleurs provoquées, de type allodynie, douleurs dues à des stimuli normalement indolores qui correspondent à une réponse nociceptive exagérée de type piquûre, pincement, chaleur élevée. Se mêlent aux douleurs, des paresthésies et des dysesthésies au niveau des territoires touchés avec picotements, fourmillements, engourdissement. On peut également observer une hypoesthésie ou plus rarement une anesthésie des zones concernées.

L'ensemble des symptômes résulte à la fois de lésions nerveuses périphériques et centrales causées par le virus VZV lors de sa réactivation. Elles sont la conséquence des processus inflammatoires, ischémiques et hémorragiques intra ganglionnaires ainsi que des dommages directs sur les neurones et sur la moelle lors de la réplication du virus (fibrose et atrophie de la corne postérieure, démyélinisation, perte axonale, inflammation). Les nocicepteurs deviennent exagérément actifs à la suite de l'hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière. La persistance de douleurs chroniques après le zona se produit comme si des nocicepteurs sensibilisés ne revenaient pas à leur état normal après l'activation. Un piégeage, au sein d'une fibrose cicatricielle, des axones en réparation après la lésion pourrait induire une activité neuronale anormale, avec un seuil de stimulation considérablement abaissé (35).

L'incidence des NPZ est de 8 à 12% mais si on prend les patients de plus de 70 ans on arrive jusqu'à 28% et dans une majorité de cas, après un zona ophtalmique (43). L'étude ARIZONA menée de 2007 à 2008 démontre que la prévalence des patients atteints de douleurs décroît pendant les 6 premiers mois après la phase aiguë. 80% des patients présentaient des douleurs à la phase aiguë, 30% après 1 mois et 8.5% à 3 mois. La prévalence

se stabilise ensuite avec 7.4% à 6 mois et encore 6% à 12 mois. La moitié des patients avec des douleurs au troisième mois ont donc toujours des douleurs au douzième (34).

Les principaux facteurs de risques de NPZ identifiés sont : l'avancée en âge qui est le principal facteur de risque avec augmentation du risque compris entre 1,22 et 3,21 tous les 10 ans, la présence d'un prodrome avant l'éruption cutanée, la sévérité de l'éruption cutanée, la sévérité des douleurs aiguës du zona, l'atteinte ophtalmique, les comorbidités et le stress psychologique (44) (45).

I.2.4.3. Impact des douleurs

Plusieurs outils permettent de mesurer l'impact des douleurs liées au zona. Parmi les échelles connues, le DN4 (pour Douleurs Neuropathiques en 4 questions) ou le NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) qui évalue la sévérité de 10 symptômes dans les douleurs neuropathiques, présentent toutes deux un intérêt dans l'étude de l'impact des douleurs zostériennes. Il existe aussi des outils plus spécifiques du zona comme le ZBPI (pour Zoster Brief Pain Inventory) qui est une échelle dérivée du Brief pain Inventory (BPI) et qui est spécifiquement dédiée au zona (Annexe 1). Elle permet d'évaluer la douleur zostérienne et post-zostérienne, son intensité et son retentissement (incapacité fonctionnelle, retentissement social, relationnel et détresse psychologique). Le ZBPI comprend, par rapport au BPI des items spécifiques au zona comme la gêne dans la zone de l'éruption cutanée, l'intensité du prurit et l'allodynie. De même, Le ZIQ (pour Zoster Impact Questionnaire) mesure l'interférence des douleurs avec les activités de la vie quotidienne. Le sujet entoure un nombre qui décrit au mieux, comment depuis la dernière visite, les douleurs ou l'inconfort liés au zona a interféré avec l'habileté ou le désir à effectuer une tâche quotidienne, non mesurée par le ZBPI. Il explore l'autonomie face aux tâches quotidiennes, l'hygiène, les déplacements, la concentration, les loisirs (46). Enfin, certaines échelles moins spécifiques peuvent aussi être utilisées : Les SF-36 et SF-12 qui sont deux échelles d'auto-évaluation de la qualité de vie, de même que l'EuroQoL (ou EQ5D) et l'HAD (pour Hospital Anxiety and Depression) qui est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs (47) (48).

Les DPZ sont particulièrement mal tolérées en raison des caractéristiques même des douleurs neuropathiques, à savoir, l'absence de répit, la survenue des symptômes même au repos et particulièrement la nuit, l'inefficacité des traitements antalgiques classiques, le caractère imprévisible et la chronicité. L'altération de la qualité de vie par ces NPZ est un fait admis et dans la plupart des études on s'aperçoit que les différentes facettes de la vie quotidienne sont impactées. Chez les personnes âgées, les DPZ ont montré leurs effets négatifs sur la capacité à rester indépendant, à vivre seul, sur le bien être psychologique et les interactions sociales. Les DPZ sont génératrices d'anxiété et de dépression. Elles sont responsables de modifications de l'humeur et affectent également le sommeil (62).

L'étude ARIZONA a étudié grâce aux différentes échelles et questionnaires les impacts du zona et des DPZ sur le quotidien des patients (2). Les principaux résultats mettent en avant : Deux tiers des patients estiment l'impact comme « modérément sévère » à « très sévère » et tout de même un quart comme « sévère » ou « très sévère ». Le score ZBPI chez ces patients montre que les douleurs affectent négativement l'activité générale de la personne, son sommeil et son humeur tout au long des 12 mois de l'étude. La qualité de vie physique, la

qualité de vie sociale et mentale calculées à partir du SF-12 sont significativement impactées sur toute la durée de l'étude. Enfin, les patients douloureux ont des scores d'anxiété et de dépression plus élevés au test HAD. Ces résultats confirment que le zona et les douleurs post-zostériennes ont un réel potentiel à affecter durablement (pendant des mois voire des années) la qualité de vie du patient dans toutes ses dimensions.

Si on s'intéresse maintenant aux douleurs aiguës du zona, une étude de 2007 a étudié l'impact de ces douleurs et l'inconfort de la maladie sur le statut fonctionnel et la qualité de vie (49). Tous les items du ZBPI sont affectés négativement lorsque les douleurs et la gêne augmentent mais les interférences sont supérieures avec le moral, le sommeil et l'activité générale. Le ZIQ montre une difficulté, une diminution pour les activités de loisirs, les sorties de la maison, les déplacements et pour faire des courses. L'impact est moindre pour se préparer, se doucher ou manger. L'EuroQoL et le SF-12 mental et physique diminuent quand la douleur et la gêne augmentent. Au cours de l'analyse des résultats de cette étude, aucune autre variable (sexe, ethnie, statut marital, niveau d'éducation ou de revenus) n'était significativement associée à une interférence avec les scores ZBPI, ZIQ ou avec la diminution de la qualité de vie liée à l'état de santé, sauf le fait d'être un homme qui impacte moins les activités quotidiennes mesurées par le ZIQ (26).

I.2.5. Traitement et prévention

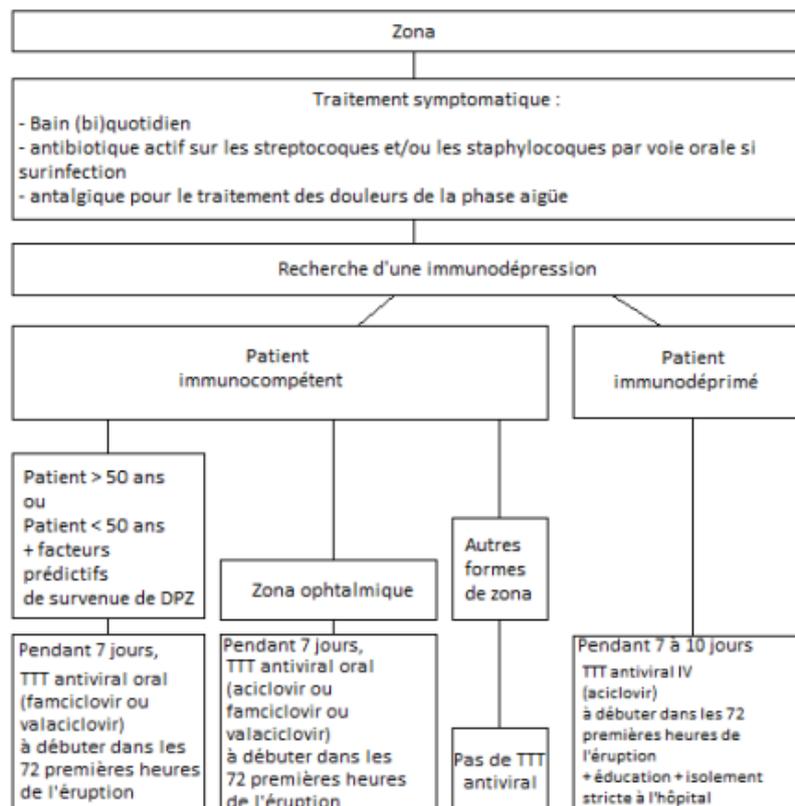


Figure 9 : Organigramme de prise en charge du zona d'après le Vidal® (53)

Les objectifs de la prise en charge dépendent du patient, de son âge et de de la clinique. La prise en charge de la douleur va se trouver au premier plan tant à la phase aigüe qu'après. Elle devra être la plus précoce et la plus efficace possible pour le confort direct du patient mais aussi pour diminuer la probabilité de survenue de NPZ et leur intensité. Pour agir directement sur la réplication du virus, Il faudra avoir recours aux antiviraux par voie générale, les traitements locaux antiviraux n'ayant pas d'indication. Afin d'éviter toute surinfection bactérienne, un nettoyage pluri quotidien des lésions cutanées est recommandé avec de l'eau et au savon et en cas de surinfection des lésions, les antiseptiques locaux et les antibiotiques généraux à action anti-staphylococciques et antistreptococciques ont leur place. Il faudra également penser à l'impact sur l'autonomie des patients âgés vivant seuls, en déclin cognitif et proposer le suivi le plus adapté. Enfin, la vaccination à maintenant sa place et devra être proposée à tous les patient de 65 à 74 ans ne présentant pas de contre-indication.

I.2.5.1. Antiviraux

L'objectif du traitement antiviral est de freiner rapidement la réplication virale et l'inflammation qui en résulte pour limiter la destruction nerveuse et accélérer la cicatrisation.

Si un traitement doit être mis en place et qu'on espère un effet optimal, le traitement doit débiter au plus tard dans les 72 heures suivant le début de l'éruption sachant qu'actuellement aucun bénéfice n'a été démontré quant à l'initiation d'un traitement antiviral au-delà de ce délai en particulier sur les DPZ. L'étude ARIZONA (2) ainsi qu'une méta analyse réalisée en 2009 (64) vont même au-delà et suggèrent que ces DPZ sont au moins aussi fréquentes chez les patients traités précocement que chez les patients traités tardivement ou non traités (63). Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que le virus se réactive et provoque des dommages sur les neurones et les cellules satellites avant que le rash cutané ne survienne. Ces dégâts peuvent être ressentis par le patient comme des prodromes, période pendant laquelle il n'est pas traité. Quand les lésions cutanées apparaissent, même un traitement antiviral précoce ne peut empêcher les symptômes futurs.

Le traitement de référence est le Valaciclovir (Zelitrex® 500 mg) en prise orale pendant 7 jours à la posologie 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 (53).

Tableau 2 : Posologie du Valaciclovir selon la clairance de la créatinine (53)

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

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 (Tableau 2).

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 et Le Famciclovir (Oravir® 500 mg).

I.2.5.2. Traitement des douleurs

I.2.5.2.1. Phase aigüe (22)

Le paracétamol est en général peu efficace et le plus souvent les antalgiques de palier II suffisent à une prise en charge satisfaisante des douleurs aiguës en phase prodromique : Tramadol, Codéïne.

Les AINS peuvent également être utilisés. Et dans certains cas le recours aux morphiniques (palier III) sera nécessaire.

I.2.5.2.2. Douleurs post-zostériennes

Les antalgiques classiques de palier I, II ou même III s'avèrent dans la majorité des cas peu ou pas efficaces sur les DPZ.

La seule étude comparant les différents traitements généraux sur les NPZ est une méta analyse qui date de 2011 et qui répertorie 8 traitements présentant une efficacité (66) : 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 (65). Les différences d'efficacité entre ces médicaments en fonction des études de cette méta analyse et les limites de certains essais n'ont pas permis de conclure sur un consensus et aujourd'hui les recommandations proviennent d'études faites sur les douleurs neuropathiques de façon générale.

On retrouve dans les traitements de premières lignes des médicaments par voie systémique et d'autres par voie locale. Par voie systémique :

- Les antidépresseurs (67) : Leur efficacité est avérée depuis les années 80 et les plus utilisés sont parmi les antidépresseurs tricycliques : l'Amitriptyline (Laroxyl®), l'Imipramine (Tofranil®). Plus récemment, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline en particulier la Duloxétine (Cymbalta®) et la Venlafaxine (Effexor®) ont montré une certaine efficacité mais plus modeste que les précédents. Aujourd'hui seule la duloxétine possède une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques, mais uniquement liées au diabète.

- Les antiépileptiques : Deux sont utilisés à ce jour pour la prise en charge des DPZ, la Gabapentine (Neurontin®) et la Prégabaline (Lyrica®). Ces deux molécules possèdent une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine périphérique dont les NPZ (66). La phénytoïne, ou le valproate de sodium sont plus sujet à controverse avec des résultats divergents.
- Les traitements locaux (53): Un seul possède actuellement l'AMM pour la prise en charge des DPZ : le Versatis® 5%. C'est un emplâtre à la lidocaïne agissant dès 30 minutes. Il s'applique sur peau saine, une fois par jour pendant 12h et seulement à partir du moment où les lésions sont cicatrisées.
- Autres traitements (22): Il existe d'autres molécules et prises en charge qui sont réservées à l'usage hospitalier : Les patch de Capsaïcine, les injections intrathécales de corticostéroïdes, la neurostimulation transcutanée (NST) et Neurolyse (notamment pour les zona de la face).

I.2.5.3. Stratégie vaccinale

Depuis 2006 aux Etats-Unis et depuis 2013 en France, après l'avis du haut conseil de santé publique (HCSP), est recommandée la vaccination par Zostavax® pour prévenir les infections par le Zona et ses complications. Cette vaccination s'adresse aux patients âgés de 65 ans à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Le Zostavax® est un vaccin vivant composé d'une souche virale atténuée qui contre-indique la vaccination chez les patients immunodéprimés.

I.3. Vaccination

I.3.1. Zostavax®

I.3.1.1. Généralités (54) (55)

Zostavax® a été développé aux États-Unis par le laboratoire Merck & Co au début des années 2000 et y est disponible depuis mai 2006. La même année l'Agence européenne des médicaments (EMA - European Medicines Agency) a délivré une première autorisation de mise sur le marché (AMM) 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. En janvier 2007 la forme réfrigérée apparaît sur le marché européen puis en juillet 2007, une nouvelle évaluation de l'EMA modifie la tranche d'âge concernée par le vaccin et le rabaisse aux patients de 50 ans et plus. En 2008, l'AMM est modifiée avec une autorisation de vaccination des sujets ayant déjà un antécédent de zona.

Mondialement, Il s'agit du premier vaccin indiqué pour la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les sujets de 50 ans et plus. Il est homologué dans plus de 60 pays dont la France. Il peut être administré sans problème en même temps que le vaccin antigrippal inactivé en 2 injections distinctes. Comme il s'agit d'un vaccin vivant, il est contre indiqué chez les personnes immunodéprimées. Il est également contre indiqué pendant la grossesse et le démarrage d'une grossesse est déconseillé moins d'un mois après la vaccination.

Zostavax® est actuellement en France le seul vaccin disponible contre le zona. C'est un vaccin vivant atténué contre le VZV produit sur cellules diploïdes humaines à partir d'une souche unique vaccinale (souche Oka), la même que le vaccin vivant atténué utilisé dans la prévention de la varicelle, avec un titre 14 fois plus élevé après reconstitution.

Sur le sol français l'AMM remonte au 19 mai 2006 et en 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma à une dose. En octobre 2014, l'avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) conclut que le service médical rendu (SMR) par Zostavax® est modéré et qu'il apporte une amélioration du service médical rendu mineur (ASMR IV) dans la prévention du zona et des DPZ, dans les populations recommandées par le HCSP. Depuis juin 2015, il est remboursé par la Sécurité Sociale dans ces indications : vaccin recommandé en prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ) de l'adulte âgé de 65 à 74 ans, non immunodéprimé), à hauteur de 30%.

Il coûte actuellement au 1^{er} avril 2021 103.72 euro hors remboursement, ce qui en fait depuis 2020 le deuxième vaccin le plus cher du calendrier derrière Gardasil® à 115,22 euro, loin devant tous les autres vaccins (50 euro pour Prevenar 13® et 10 à 34 euro pour tous les autres) (52) (53).

Zostavax® peut être administré en même temps que le vaccin antigrippal mais pas en même temps que le vaccin antipneumococcique 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.

I.3.1.2. Efficacité

Les premières évaluations de l'efficacité de Zostavax® remontent aux 2 études de phase III, l'étude ZEST (Zostavax Efficacy and Safety Trial) et l'étude SPS (Shingles Prevention Study) et sur 2 études de suivi, l'étude STPS (Short-Term Persistence Substudy) et l'étude LTPS (Long-Term Persistence Substudy) (28) (56) (57) (58).

L' étude SPS a permis de mettre en évidence que l'utilisation du vaccin contre le zona permettait de réduire le fardeau de la maladie due au zona de 61.1%, de réduire l'incidence des NPZ de 66.5% et de réduire l'incidence de zona de 51.3%. En revanche, l'étude LTPS vient moduler à la baisse l'efficacité du vaccin 7 à 11 ans après injection avec respectivement une diminution des résultats précédents à 37.3%, 35.4% et 21.1%. Comme attendu, l'efficacité de Zostavax® diminue avec les années (57) (58).

Au-delà des limites d'efficacité les limites d'utilisation interviennent également. On ne peut pas vacciner les patients fébriles ou porteur d'une infection modérée à sévère. Il n'est pas

possible non plus de vacciner un patient souffrant d'un zona au moment de l'injection. Enfin, le vaccin n'est pas autorisé chez l'immunodéprimé. Au contraire il est possible de vacciner les insuffisants rénaux et les patients souffrant de la plupart des maladies chroniques. C'est également possible avec les patients atteints du VIH, traités par antirétroviraux et avec un taux de CD4 supérieur ou égal à 200 cellules/mL mais avec 2 doses de Zostavax® (59) (60) (61).

I.3.1.3. Sécurité

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés : induration, hématome, chaleur, éruption cutanée au point d'injection, fièvre, céphalées, un risque légèrement accru de réactions allergiques dans les 7 premiers jours suivant la vaccination, arthralgies, myalgies et la très faible possibilité de développer un zona (53). Le profil de sécurité d'utilisation reste toutefois favorable (56).

La sécurité générale du vaccin chez les personnes âgées n'est pas altérée par un épisode de zona récent. Le vaccin reste immunogène et bien toléré chez les patients âgés sous corticoïdes au long cours (68).

Actuellement la co-administration avec le vaccin contre le pneumocoque est contre indiqué, mais une étude publiée en juillet 2018 montre qu'aucune interférence immunologique ni aucune complication n'ont été observées entre le vaccin contre le zona et le Pneumo 23® lors de la co-administration chez les adultes âgés de 50 ans et plus (69). De plus, l'administration du vaccin aux patients prenant des médicaments anti-TNF pour des maladies inflammatoires de l'intestin est relativement sans danger. Ceci est en faveur de l'utilisation du vaccin contre le zona dans cette population (70) et renforce l'idée que dans un futur proche les indications du vaccin puissent s'étendre aux patients immunodéprimés.

I.3.1.4. Rapport coût/efficacité

Le ratio coût/efficacité est acceptable par rapport aux seuils généralement admis et plusieurs études menées dans différents pays (Etats-Unis, Espagne, Royaume Unis, France) dès le début de la vaccination démontrent dès que l'on se place à une vaccination systématique des plus de 60 ans et même à partir de 50 ans (72) (73) (74).

En France, en 2015, le coût moyen d'un cas de zona était évalué en moyenne à 179 euro entre 60 et 64 ans, à 214 euro entre 70 et 74 ans, à 256 euro entre 75 et 79 ans, à 314 euro entre 80 et 84 ans et à 429 euros à partir de 85 ans. Le coût moyen des NPZ était estimé entre 313 euro pour les patients entre 60 et 65 ans, et 539 euro chez les plus de 85 ans.

Cette vaccination participe à réduire le fardeau lié au zona et l'impact pharmaco-économique semble positif (75), même en prenant en compte que chez les patients de 60 à 69 ans, il faut vacciner 50 personnes pour éviter un cas de zona. En France, la vaccination chez les personnes âgées de 65, 70 et 75 ans semble plus rentable que celle des patients de 60 ans. Le rapport coût/efficacité est compris entre 30 000 et 35 000 euros par année de vie ajustée en fonction de la qualité. Ces résultats ont largement contribué à la recommandation

d'inclure le vaccin dans le calendrier de vaccination français des personnes âgées de 65 à 74 ans (71).

Une revue générale de 2018 (77) et une étude de coût américaine de 2017 (76) démontrent en particulier à travers le montant des coûts surajoutés en dépense de soins des patients atteints de zona que cette maladie et le NPZ qui y sont associées représentent un coût non négligeable et qui augmente avec l'âge du patient. La vaccination réduirait significativement les coûts associés au zona et aux NPZ en évitant la survenue des cas.

I.3.2. Shingrix®

Le laboratoire Glaxo Smith Kline (GSK) a aussi développé un vaccin contre le zona avec une approche différente du laboratoire Merck. Si ce dernier a sorti un vaccin vivant atténué en utilisant la souche Oka du VZV, GSK a décidé de fabriquer un vaccin inactivé, sous-unitaire, en associant une sous-unité du virus, la glycoprotéine E à un adjuvant, le AS01B. La glycoprotéine E (gE) est la glycoprotéine la plus représentée dans l'enveloppe des virions et les membranes des cellules infectées par le VZV. Elle est aussi l'une des plus importantes cibles de la réponse immunitaire cellulaire et humorale (78).

Ce nouveau vaccin, nommé Shingrix®, serait plus efficace que le Zostavax® et pourrait être utilisé chez les patients immunodéprimés. Il est à l'heure actuelle approuvé en prévention du zona aux États-Unis, dans l'Union Européenne, au Japon, au Canada, en Australie et il est approuvé pour la prévention des NPZ en Australie et dans l'Union Européenne, chez les patients ayant 50 ans ou plus (79).

Le schéma de primo-vaccination comprend deux doses administrées à 2 mois d'intervalle. Il existe deux études de grande envergure : l'étude ZOE 50 (80) et l'étude ZOE 70 (81) sur l'efficacité clinique du vaccin chez l'adulte de plus de 50 ans et de plus de 70 ans respectivement. Shingrix® a une efficacité globale de 97,2 % chez les patients de 50 ans et plus et une efficacité globale de 91,3 % chez les patients de 70 ans et plus, avec une efficacité contre les NPZ de 88,8 %. Il est immunogène jusqu'à 9 ans après la vaccination à deux doses et serait plus efficace que le Zostavax® tout en étant moins coûteux (85).

Malgré un taux plus élevé d'effets indésirables, Shingrix® présente un profil de sécurité cliniquement acceptable (83)(84) et est rentable chez les personnes âgées de 60 ans et plus (85). La co-administration, en deux injections distinctes, avec le vaccin contre la grippe serait efficace et bien tolérée (86).

Ce vaccin présente un intérêt particulier pour les personnes immunodéprimés, non éligibles à la vaccination par un virus vivant.

Shingrix® est autorisé en Europe depuis le 21 mars 2018 chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Mais il ne devrait pas être disponible en France avant encore 2 ou 3 ans.

I.4. Connaissances des MG quant au vaccin contre le zona (22)

En 2018, le Dr Baptiste Fournier a réalisé dans le cadre de son travail de thèse, une étude quantitative sur questionnaire auprès des médecins généralistes du Nord Pas-de-Calais portant sur leur niveau de connaissance concernant le Zostavax®.

Dans cette étude, il retrouve que sur les 221 médecins inclus dans l'étude, 89.6% connaissaient l'existence du vaccin contre le zona et pour plus de la moitié d'entre eux, la source principale de connaissance de ce vaccin était les délégués médicaux.

Moins de 10% avaient lus les recommandations de la Haute Autorité de Santé portant sur le Zostavax® et seulement 61.3% connaissaient avec exactitude la tranche d'âge ciblée par la recommandation vaccinale, en revanche, 95% connaissaient le schéma vaccinal à une seule injection.

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

Un lien significatif a pu être établi avec 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 ($p = 0.012$) et également qu'une orientation gériatrique n'influçait pas le fait de connaître l'existence du vaccin ($p = 0.73$).

Dans l'ensemble, l'étude conclut sur des connaissances globales des MG satisfaisantes sur le zona, ses complications, sur l'existence d'un vaccin contre cette maladie. Il existe une lacune quant aux connaissances sur l'efficacité à long terme du Zostavax® qui peut constituer un frein supplémentaire à sa prescription.

I.5. Limites à la prescription (5) (22)

Les médecins généralistes dans leur grande majorité connaissent l'existence d'un vaccin contre le zona et la moitié d'entre eux connaissent également les recommandations le concernant. On ne peut donc pas imputer l'absence de prescription de ce vaccin à un manque de connaissance. Ce vaccin est maintenant systématiquement intégré aux calendriers vaccinaux et les recommandations le préconisent chez tous les patients de 65 à 74 ans ne présentant pas de contre-indication, pourtant, il apparaît dans les faits que Zostavax® est très peu ou pas prescrit par les médecins généralistes.

Dans son travail de thèse en 2017, le Dr Poinas a réalisé des entretiens semi-dirigés auprès de 10 médecins généralistes. L'ensemble des participants étaient favorables à la vaccination en général, connaissaient l'existence d'un vaccin contre le zona mais pas forcément les recommandations associées. Un seul des médecins était favorable à ce vaccin qui faisait partie de ses habitudes de prescriptions, 4 étaient opposés à ce vaccin et 5 étaient prêts à l'utiliser mais ne le proposaient pas à leurs patients.

Les principaux freins qui sont ressortis de cette étude et qui n'engagent que le ressenti des médecins interrogés sont les suivants :

- Une impression de faible prévalence du zona et de la névralgie post-zostérienne.
- Un caractère bénin du zona et des NPZ.
- La facilité de prise en charge avec les antiviraux disponibles.
- Une absence de bénéfice en économie de santé étant donné le coût élevé du vaccin
- L'opinion majoritairement relayée par la revue « Prescrire » : « le vaccin zona a une efficacité modeste et ne semble pas concerner les personnes les plus à risques » (50) (51).
- Une défiance des professionnels de santé et des patients vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et des autorités de santé.
- Une absence d'informations claires de la part des autorités de santé.
- Un manque de valorisation de l'acte de vaccination dans la pratique médicale.
- Un manque de temps.
- Un manque de recul vis-à-vis du vaccin contre le zona.

II. Matériels et méthodes

II.1. Question de recherche

Au cours de mes stages j'ai découvert sur les plaquettes de vaccination (Annexe 2) que parmi les recommandations dans la population générale figurait un vaccin contre le zona à destination des patients de 65 à 74 ans. Je n'avais jamais entendu parler de ce vaccin auparavant que ce soit en cours à la faculté ou en formation. Compte tenu de ma thèse de sciences en virologie qui portait également sur un herpèsvirus et ayant connu dans mon entourage proche deux cas de zona sévères dont un avec des NPZ depuis 5 ans, ma curiosité fut piquée au vif. Après quelques recherches sur internet et des questions auprès de mes maîtres de stage, j'ai découvert que ce vaccin récent avait été ajouté au calendrier vaccinal du ministère des solidarités et de la santé en 2016. Je me suis assez rapidement rendu compte que réellement peu de médecins connaissaient ce vaccin à l'époque et parmi ceux qui le connaissaient aucun ne semblaient convaincu ou même enclins à le proposer aux patients. Côté patients, toujours le même étonnement à l'évocation de ce vaccin, parfois un peu de curiosité en particulier chez ceux ayant déjà fait un épisode sévère de zona ou en ayant eu dans leur entourage proche. Au cours de mon internat et de mes trois ans de remplacement je n'ai pas le souvenir d'avoir rencontré un seul patient ayant reçu une dose de Zostavax®. Quant à moi, je me suis conformé aux recommandations et j'ai essayé de façon assez régulière, d'en parler aux patients concernés et j'ai eu l'occasion de le prescrire une dizaine de fois chez les patients qui se sont montrés intéressés.

J'ai pensé que faire un état des lieux des raisons pour lesquelles ce vaccin était le grand absent des ordonnances des médecins généralistes était une question de recherche pertinente afin de mettre en évidence les freins à cette prescription, et pourquoi pas, à plus long terme permettre l'amélioration de la couverture vaccinale en proposant des solutions pour lever ces freins. J'ai pensé que mes recherches pourraient s'inscrire dans mon travail de thèse d'exercice. Ma question de recherche fut la suivante : « Quelle est la réalité sur le terrain en médecine générale en Limousin quant à la prescription du vaccin contre le zona ? ».

II.2. Objectif de l'étude

Après avoir pris connaissance de l'étude qualitative menée par le Dr Poinas sur le même thème dans le cadre de sa thèse d'exercice en 2017 (5), j'ai établi l'objectif principal de mon travail de recherche qui était au départ :

- « Quantifier les différents facteurs pouvant expliquer le défaut de prescription du vaccin contre le zona par les médecins généralistes libéraux en Limousin ».

Compte tenu de ma méthode de recueil de données j'ai finalement revu à la baisse la zone géographique de mon étude et j'ai décidé de me contenter du département de la Corrèze.

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer s'il existe chez les médecins prescripteurs un ou des facteurs favorisants.
- Dégager des pistes dans la perspective d'une amélioration de la prescription de ce vaccin.
- Evaluer l'efficacité d'une méthodologie de recueil de données sur le terrain avec réponse en présentiel et en direct au questionnaire.

II.3. Type de l'étude

L'étude visait à recueillir l'avis de tous les médecins généralistes installés en Corrèze sur la vaccination en général et plus particulièrement sur le vaccin contre le zona et de découvrir quels sont les principaux freins qui impactent le niveau de prescription de ce vaccin malgré les recommandations. Dans cet objectif nous avons choisi de réaliser une étude quantitative descriptive par enquête d'opinion et de pratique prospective. La méthode quantitative a été choisie pour obtenir un nombre suffisant de réponses et venir compléter et donner des tendances aux premiers résultats issus de l'étude du Dr Poinas (5) et comparer les résultats obtenus avec ceux d'une autre étude vieille de 3 ans et menée par le Dr Carrasco dans une autre zone géographique (71). L'enquête a été réalisée à partir d'un questionnaire composé de questions fermées, de questions à choix multiples, d'échelles de Likert et de questions ouvertes.

II.4. Population ciblée

Dans le cadre de cette étude nous nous sommes intéressés d'abord aux médecins généralistes installés en région Limousin exerçant en libéral, puis pour des raisons de faisabilité nous nous sommes concentrés sur le département de la Corrèze dont le nombre total de médecins généralistes et la répartition entre zones rurales et urbaines nous a semblé équilibré. Ont été inclus tous les médecins généralistes installés et exerçant la médecine générale en libéral, qu'ils exercent seuls, en MSP, en cabinets de groupes privés, en réseau de soins. Etaient exclus les médecins généralistes à mode d'exercice particulier (MEP) exclusif, ainsi que les médecins exerçant en centres de santé (salariés).

II.5. Rédaction du questionnaire

Le questionnaire était rédigé en 6 parties distinctes clairement identifiées :

- Données personnelles : Age, sexe et affect par rapport au zona (présence ou non de cas de zona ou de DPZ dans l'entourage proche)
- Conditions d'exercice : Durée installation en années, nombre moyen d'acte par jour, encadrement de stagiaire ou non, recevant les délégués médicaux ou non, exerçant

en groupe ou seul, exercice rural, semi rural ou urbain, fréquence et source de lecture scientifique.

- Avis général sur les vaccins : Selon une échelle de Likert à 5 entrées
- Vaccin zona : La partie principale du questionnaire avec 11 items portant sur la connaissance de l'existence d'un vaccin contre le zona ou non, la connaissance du nom commercial du vaccin ou non, la connaissance des recommandations le concernant ou non, l'avis du médecin interrogé sur Zostavax® selon une échelle de Likert à 5 entrées, l'intégration actuelle aux habitudes de prescription du médecin interrogé ou non et si non, avec la possibilité de choisir parmi 9 raisons, celles qui représentent un frein à sa prescription ainsi que la possibilité de préciser d'autres raisons non évoquées si besoin. Le 7^{ème} item s'intéresse à savoir si le médecin a prescrit au moins une fois Zostavax® ou non, et si oui, à estimer la fréquence de prescription selon un choix parmi 4 fréquences proposées. L'impact ou non du passage au calendrier vaccinal sur la prescription de ce vaccin et enfin la motivation du médecin à prescrire ce vaccin ou non si la demande émane du patient, en proposant le cas d'un patient dans la tranche d'âge de l'AMM mais pas dans la tranche d'âge de la prise en charge par la sécurité sociale et pour finir d'un patient de cette tranche d'âge.
- Perspectives : Cette question présentée sous forme d'une échelle de Likert à 5 entrées se propose d'explorer la tendance du médecin interrogé à prescrire le nouveau vaccin Shingrix® s'il venait à sortir dans les 3 prochaines années.
- Autre(s) suggestion(s) ou commentaire(s) : Cette dernière question est une question ouverte afin de laisser la possibilité au médecin interrogé de faire part de remarques ou commentaires sur le sujet de l'étude ou sur le questionnaire en lui-même.

Le choix des questions s'est fait en concertation avec le Pr Alain qui dirige ce travail, en s'inspirant des freins à la prescription évoqués dans l'étude qualitative du Dr Poinas et à partir de l'étude bibliographique, de l'actualité scientifique dans ce domaine et des suggestions émises par le Dr Houdard du département universitaire de médecine générale de l'Université de Limoges au cours des ateliers de thèse réalisés par le département pour aider les étudiants et les guider dans le processus du travail de recherche.

La version initiale du questionnaire a été rédigée sur le logiciel de traitement de texte Office Word 365®, avant d'être imprimée en 200 exemplaires. La version texte du questionnaire complet est disponible en annexe (Annexe 3).

II.6. Test du questionnaire

Le questionnaire a été soumis en premier lieu au 5 médecins généralistes d'Objat en Corrèze que je remplace régulièrement et le temps de réponse a été chronométré. Pour se rapprocher des conditions dans lesquelles l'étude sera menée par la suite, je l'ai distribué entre deux patients en expliquant en deux phrases le principe de l'étude et son caractère anonyme. Le plus rapide a mis 2 minutes et 13 secondes le plus lent 3 minutes et 50 secondes et la moyenne était légèrement inférieure à 3 minutes. Leur ressenti sur la clarté des questions, sur la pertinence du sujet et sur le contenu s'est avéré très positif et a entraîné plusieurs échanges informels sur le sujet à la suite du questionnaire. Aucun n'a suggéré l'ajout, la suppression ou la modification de question.

II.7. Recueil des données

L'originalité de ce travail réside dans le mode choisi de recueil des données. En effet, la plupart des études quantitatives sont réalisées par envoi massif de questionnaires par mail via des listes récupérées auprès du conseil de l'ordre départemental ou via l'envoi d'un lien vers un questionnaire en ligne par ce même moyen. Cette méthode qui s'avère pratique, peu chronophage et gratuite, présente deux inconvénients majeurs : le taux de réponse est souvent faible et tend encore à diminuer ces dernières années pour atteindre difficilement 5% à 20% en fonction des départements et du sujet de l'étude. L'autre inconvénient concerne le biais de sélection introduit par la nature même de ce mode de recueil.

Le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecin de Corrèze m'a fourni par mail, à ma demande, la liste complète des noms et prénoms des médecins généralistes exerçant en libéral et installés en Corrèze au 1^{er} décembre 2020. Par une recherche internet j'ai associé chaque nom à une adresse et j'ai placé sur une carte du département des repères représentant l'emplacement de chaque médecin afin d'établir des regroupements géographiques.

Pendant 2 semaines consécutives en janvier 2021, puis pendant 2 semaines consécutives en mars 2021, du lundi au vendredi inclus, j'ai parcouru le département de la Corrèze en voiture et me suis rendu dans les cabinets de l'ensemble des médecins du département. En cas d'absence j'ai noté les horaires de consultations afin de pouvoir revenir plus tard. Lorsque le médecin était présent, je me suis présenté et ai demandé au médecin de remplir le questionnaire avant de repartir avec, une fois rempli. En cas d'impossibilité, j'ai dans certains cas laissé le questionnaire au médecin et suis venu le récupérer plus tard ou le lendemain. Parfois j'ai eu recours à une réponse par téléphone. Quelques questionnaires me sont revenus par mail.

L'ensemble des réponses des questionnaires a été codé et chiffré sur une feuille de calcul du logiciel Office Excel 365®.

II.8. Analyse des résultats

L'analyse statistique des différents résultats a été effectuée via le logiciel disponible en open acces : « BiostaTGV® » sur le site « Biostatgv.sentiweb.fr » du réseau sentinelle© en partenariat avec, l'Institut Pierre Louis UMR S 1136 Inserm et la faculté de médecine de la Sorbonne Université. Le module « XLstat 2020® » du logiciel Office Excel 365® a également été utilisé. Enfin dans les analyses multivariées, les tests statistiques classiques ont été utilisés (Khi2, Fisher) en fonction des effectifs et des objectifs de l'analyse. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

III. Résultats

III.1. Inclusion et taux de réponse (figure 10)

Le conseil départemental de l'ordre des médecins de Corrèze m'a fourni par mail la liste des 167 médecins généralistes installés et exerçant en libéral dans le département de la Corrèze au 1^{er} décembre 2020.

Parmi ces 167 médecins 1 était décédé quand j'ai mené mon recueil de données, 1 avait déménagé dans un autre département, 2 ont été exclus car ils avaient un mode d'exercice particulier mais n'exerçaient pas la médecine générale, 2 avaient pris leur retraite, 2 étaient en congés maternité, 1 était en arrêt de travail pour longue maladie. Au cours de mon enquête j'ai découvert et inclus 1 médecin non répertorié sur le listing et 2 jeunes médecins nouvellement installés, ce qui porte le nombre de médecins inclus à 161.

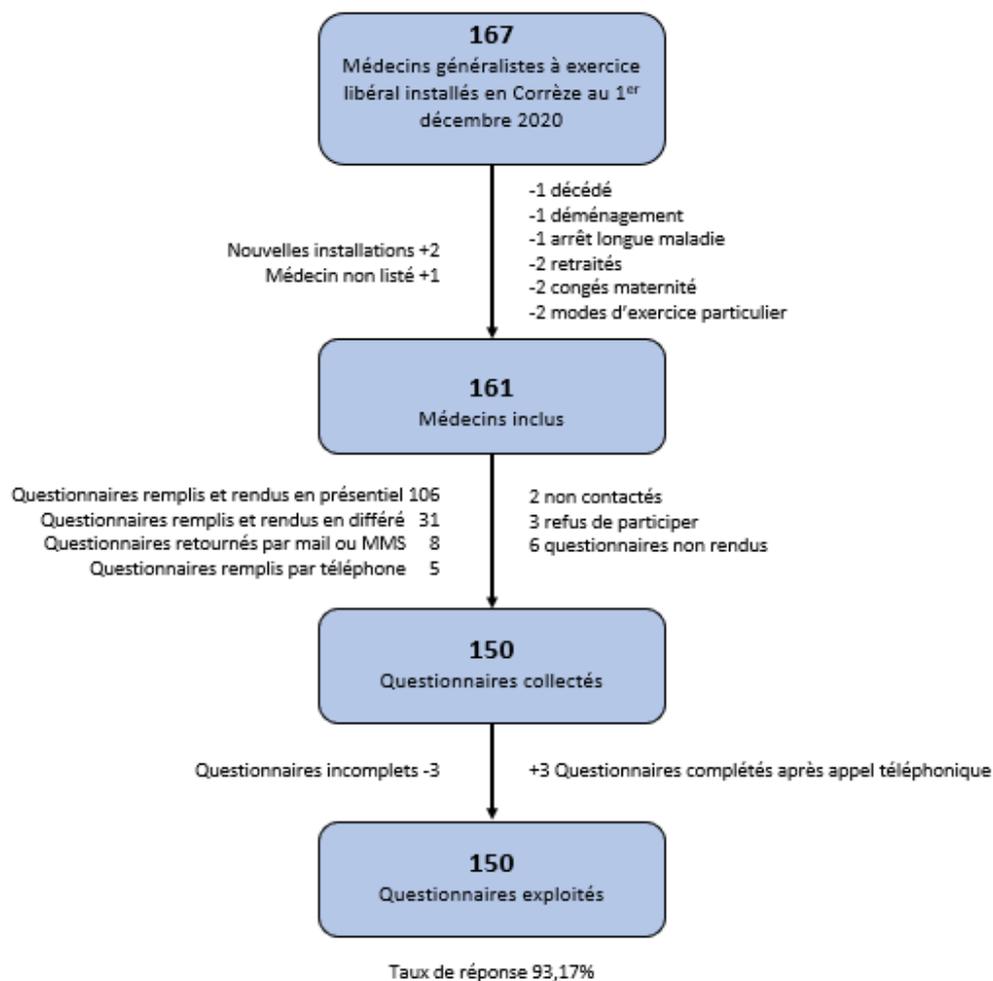


Figure 10 : Diagramme de flux de l'étude

Je suis rentré en contact direct ou par téléphone avec 159 des 161 médecins de cette liste. Parmi eux 3 ont refusé catégoriquement de répondre à mon questionnaire et 6 n'ont pas rendu le questionnaire malgré une relance. J'ai donc récupéré un total de 150 questionnaires dont seulement 3 étaient incomplets. J'ai brisé l'anonymat via le numéro alloué à ces questionnaires et ai recontacté les 3 médecins concernés, ce qui m'a finalement permis d'ajouter également ces 3 questionnaires à l'étude.

Le taux de réponse est donc de 93.17%.

III.2. Caractéristiques générales des médecins inclus

III.2.1. Sexe (figure 11)

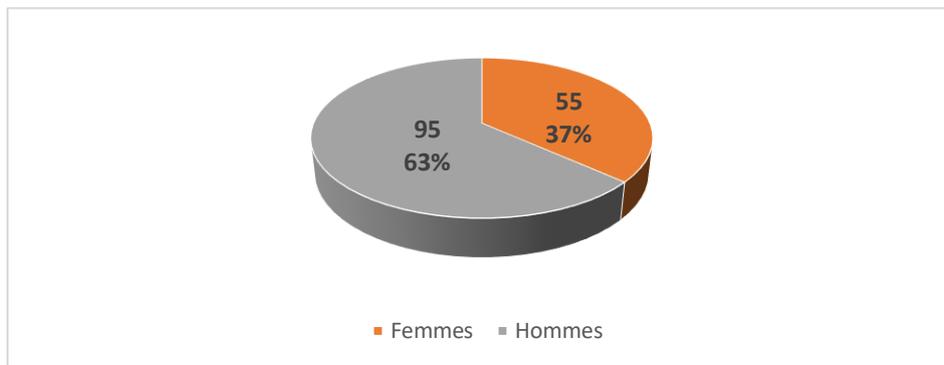


Figure 11 : Répartition selon le sexe des médecins

L'étude a exploité les réponses de 55 femmes et 95 hommes pour des pourcentages respectifs de 37% et 63%.

III.2.2. Age (figure 12)

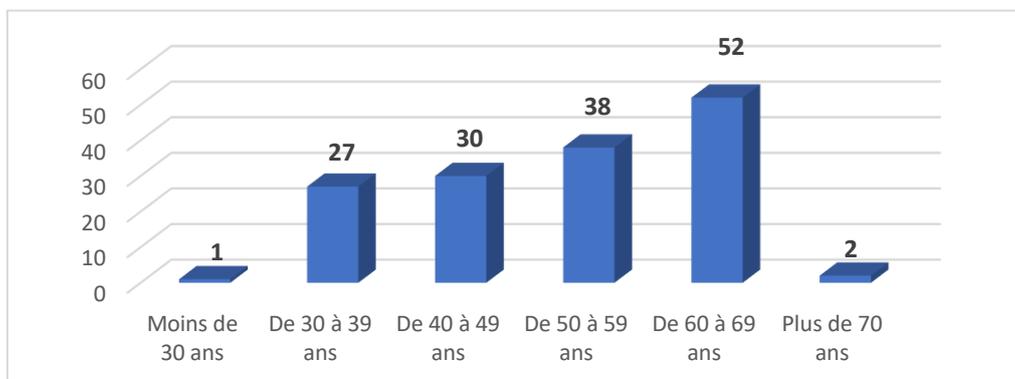


Figure 12 : Répartition des médecins par tranches d'âge

Les médecins interrogés avaient entre 29 et 72 ans avec une moyenne à 52,3 ans et un écart type de 11,29.

III.2.3. Affect vis-à-vis du zona (Figure 13)

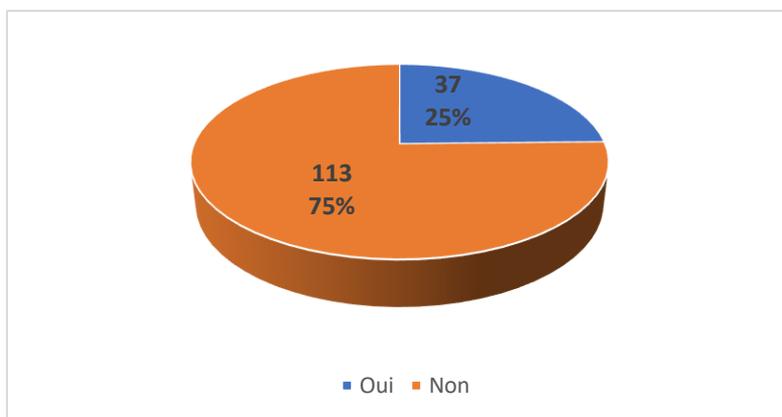


Figure 13 : Proportion des médecins ayant eu ou non des cas de zona dans l'entourage proche au cours des 3 dernières années

Concernant l'affect au regard de la maladie, parmi les 150 médecins interrogés 37 ont déclaré avoir eu dans leur entourage proche (famille ou amis) un ou plusieurs cas de zona dans les 3 dernières années (25%) . Ce n'était pas le cas pour les 113 autres (75%).

III.2.4. Durée d'installation (Figure 14)

Les Médecins interrogés étaient installés depuis moins d'un an pour la plus récente installation et depuis 43 ans pour la plus ancienne installation. La moyenne se situe à 20,12 ans avec un écart type à 12,95.

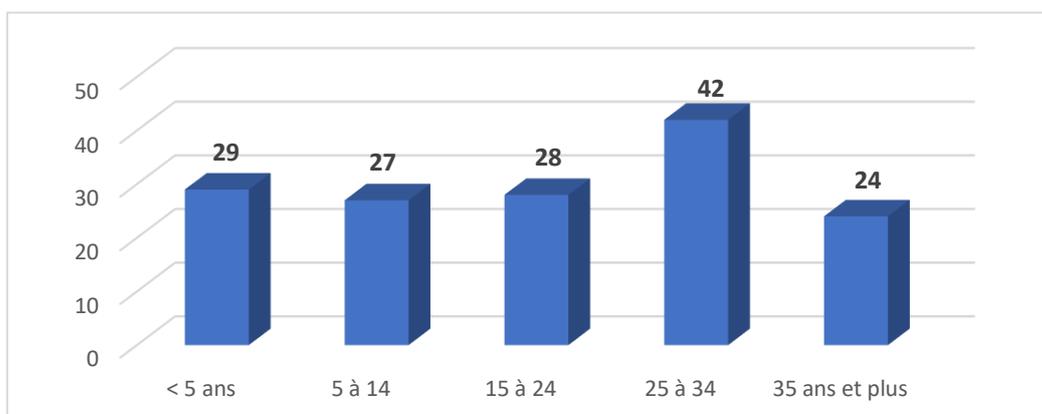


Figure 14 : Répartition des médecins par tranches d'années d'installation

III.2.5. Nombre d'actes par jour (Figure 15)

Les médecins interrogés ont déclaré effectuer entre 8 et 50 actes en moyenne par jour. La moyenne se situe à 26,37 actes avec un écart type à 6,84.

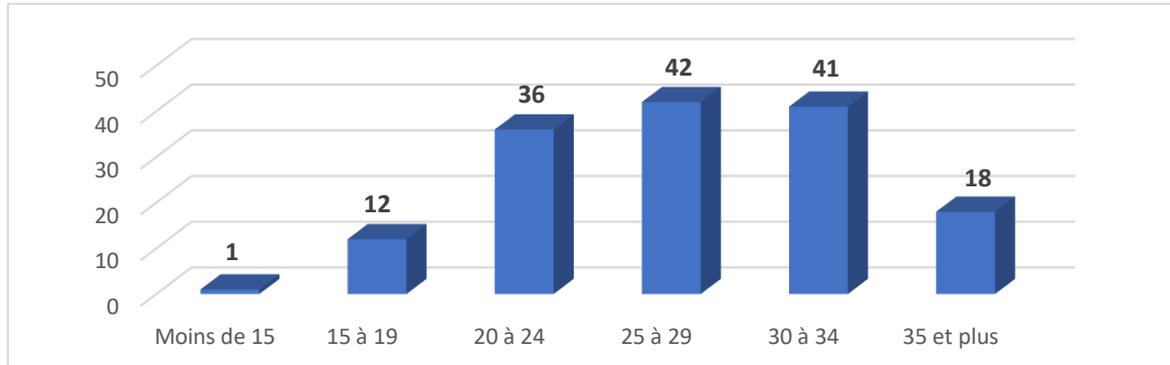


Figure 15 : Répartition des médecins par tranches de nombre moyen d'actes par jour

III.2.6. Encadrement de stagiaires (Figure 16)

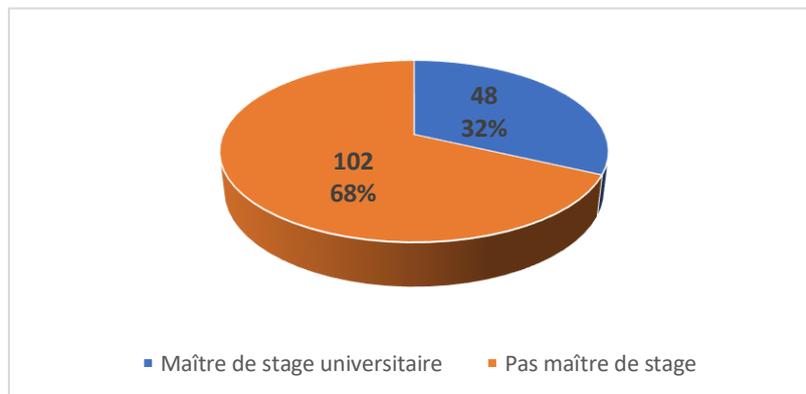


Figure 16 : Répartition des médecins exerçant la fonction de maître de stage universitaire

Parmi les 150 médecins interrogés 48 (32%) exercent la fonction de maître de stage universitaire contre 102 (68%) n'exerçant pas cette fonction.

III.2.7. Rencontre les délégués médicaux (Figure 17)

Une large majorité des 150 médecins interrogés reçoivent en général les visiteurs médicaux (117 soit 78%). 33 médecins soit 22% ne les reçoivent pas.

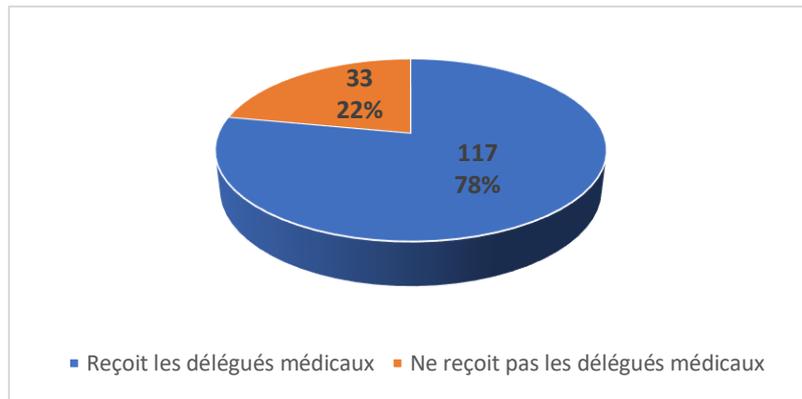


Figure 17 : Répartition des médecins recevant ou non les délégués médicaux

III.2.8. Mode d'exercice (Figure 18)

94 médecins exercent leur profession en groupe (groupe médical, réseau de soin ou maison de santé) contre 56 qui exercent seuls.

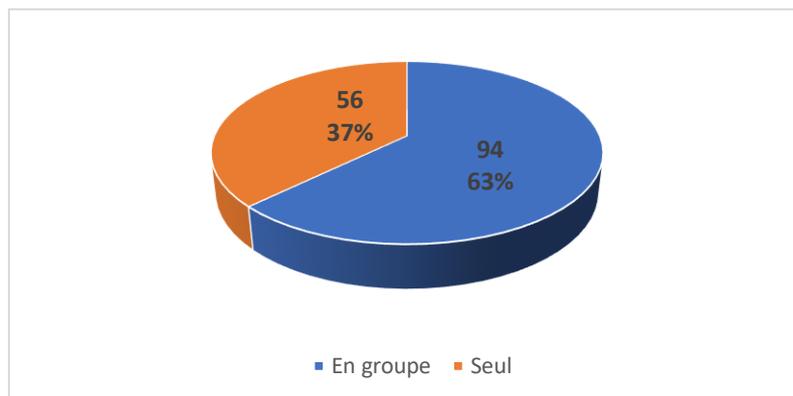


Figure 18 : Mode d'exercice des médecins

III.2.9. Lieu d'exercice (Figure 19)

En Corrèze la moitié des médecins interrogés exercent en milieu rural (72 soit 48%). Pour les autres 42 (28%) exercent en milieu urbain et 36 (24%) en milieu semi rural.

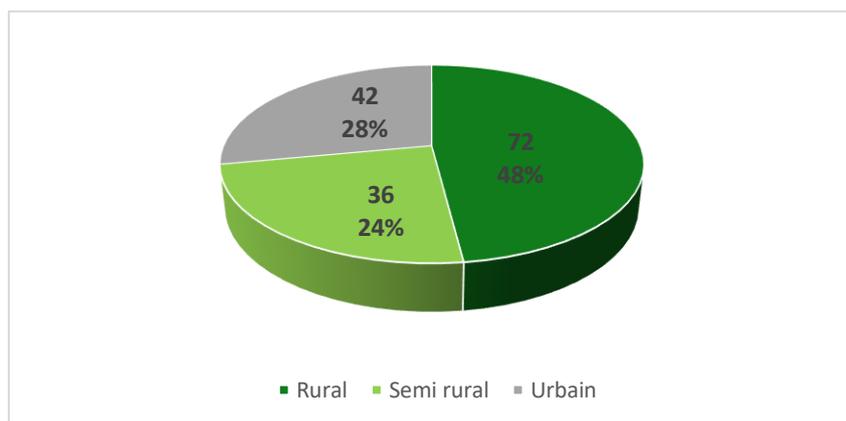


Figure 19 : Répartition des médecins en fonction du type de lieu d'exercice

III.2.10. Lecture scientifique (Figures 20 et 21)

Un tiers des médecins interrogés déclarent lire quotidiennement des ressources scientifiques (50 soit 33%). La majorité (69 soit 46%) déclarent avoir plutôt une lecture scientifique mensuelle et le 31 restants (21%) déclarent ne jamais lire ou presque de littérature scientifique.

A la question « Quelle est votre source principale de lecture scientifique ? » les médecins interrogés ont répondu en majorité « Internet » (45 médecins). 37 ont déclaré ne pas avoir de source principale. Pour les revues citées, par ordre de fréquence des réponses, la revue « Prescrire », « Le quotidien du médecin », « La revue du praticien », « Le généraliste », « Exercer », « Univadis » et « Journal international de médecine » (respectivement 30, 16, 11, 5, 2, 1 et 1 médecins). 2 médecins déclarent avoir pour source de lecture scientifique principale les livres de médecines.

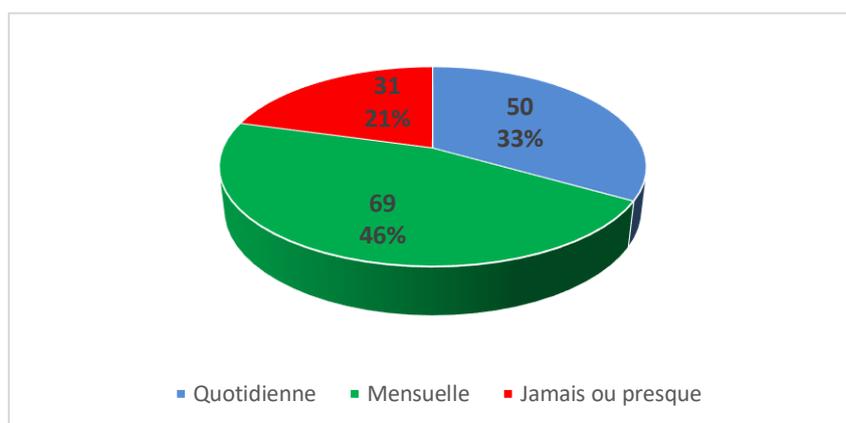


Figure 20 : Répartition des médecins en fonction de la fréquence de leur lecture scientifique

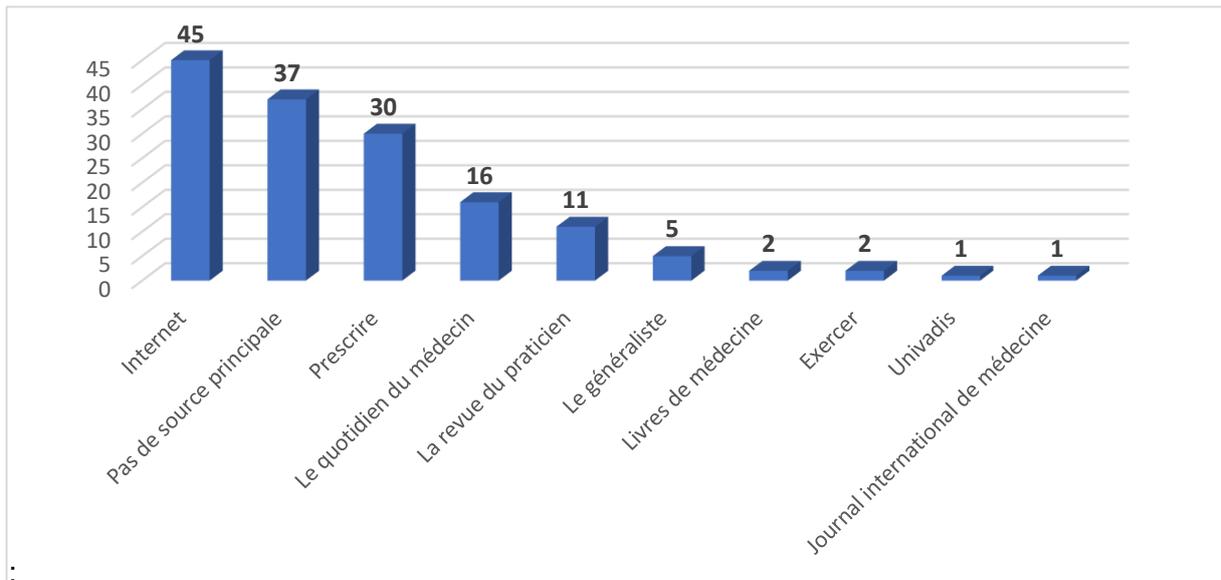


Figure 21 : Sources principales de lecture scientifique

III.3. Avis général sur les vaccins (Figure 22)

105 médecins (70%) ont déclaré avoir un avis très positif sur les vaccins en général. 38 (25%) ont un avis positif et 7 (5%) un avis mitigé. Aucun médecin n'a déclaré avoir un avis négatif ou très négatif.

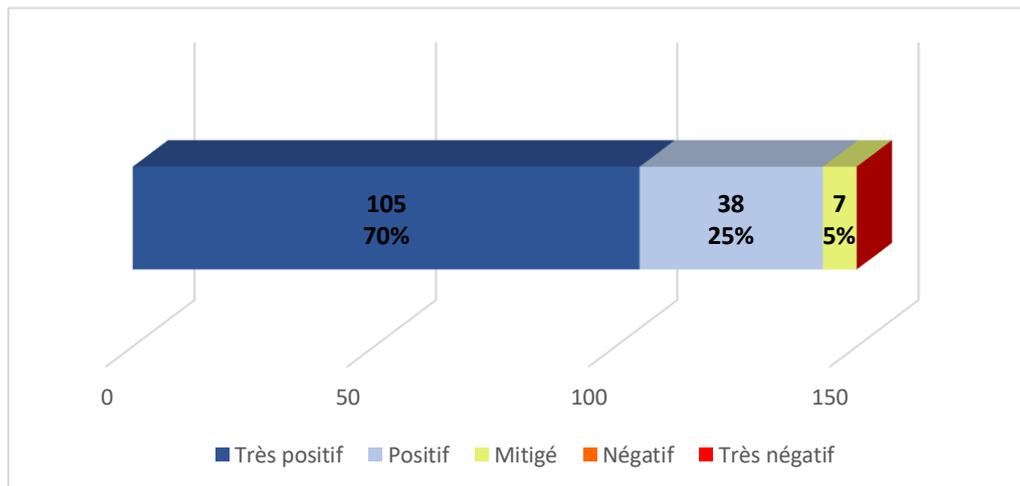


Figure 22 : Avis des médecins sur les vaccins en général

III.4. Le vaccin contre le zona

III.4.1. Connaissance de l'existence d'un vaccin contre le zona (Figure 23)

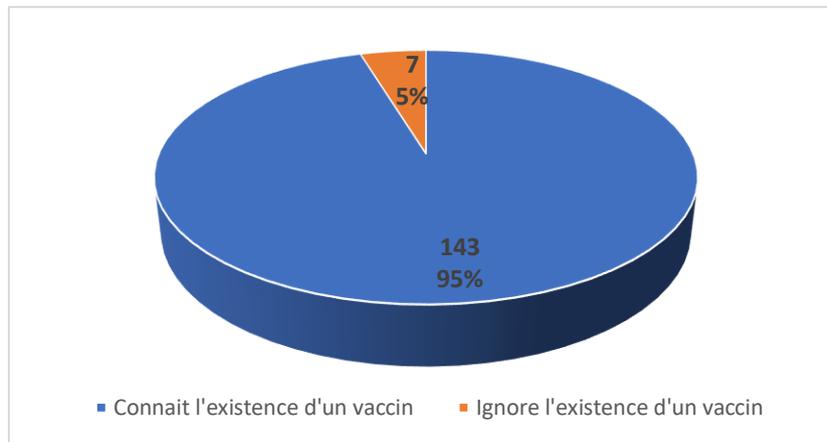


Figure 23 : Répartition des médecins selon leur connaissance ou non de l'existence d'un vaccin contre le zona

Sur les 150 médecins interrogés, seulement 7 ignoraient l'existence d'un vaccin contre le zona (5%).

III.4.2. Connaissance du nom commercial du vaccin en France (Figure 24)

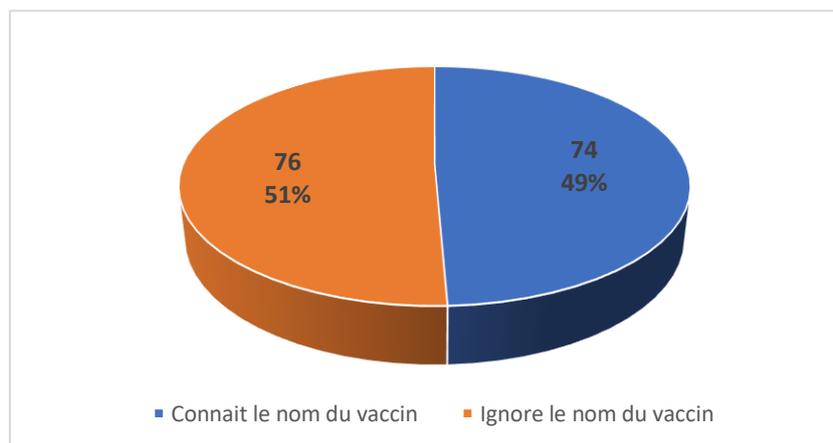


Figure 24 : Connaissance ou non du nom commercial du vaccin

Seulement 74 médecins (49%) connaissaient spontanément le nom commercial du vaccin contre le zona en France (Zostavax®) contre 76 (51%) qui ne le connaissaient pas.

III.4.3. Connaissance des recommandations (Figure 25)

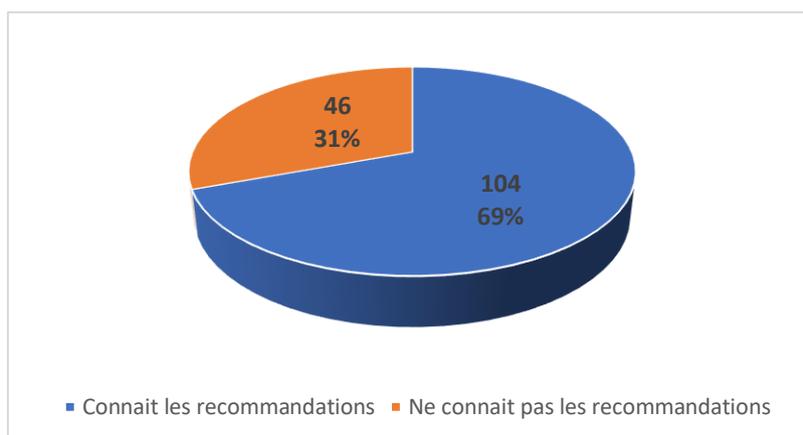


Figure 25 : Répartition des médecins déclarant connaître ou non les recommandations concernant le vaccin contre le zona

104 médecins ont déclaré connaître les recommandations concernant le vaccin contre le zona (69%) contre 46 (31%) qui ont déclaré ne pas les connaître.

III.4.4. Avis sur le vaccin zona (Figure 26)

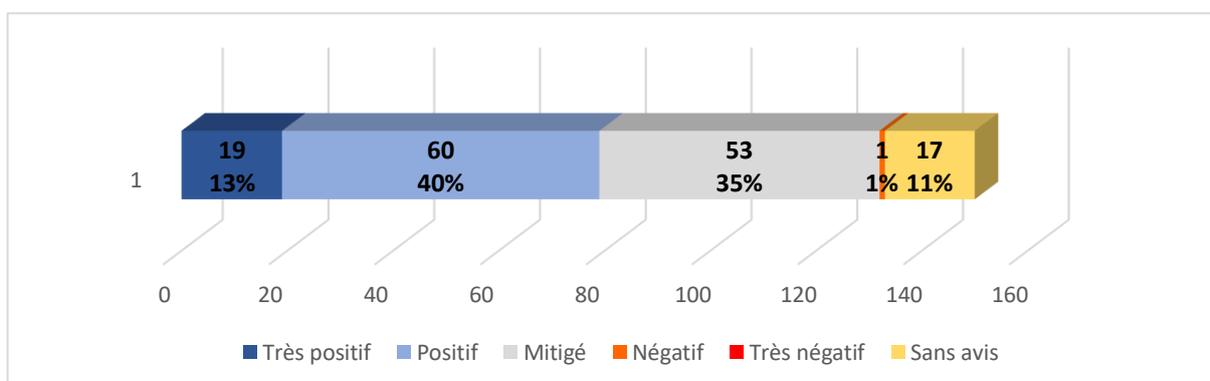


Figure 26 : Avis des médecins sur le vaccin contre le zona

Sur les 150 médecins interrogés un peu plus de la moitié (53%) ont une bonne opinion du vaccin contre le zona (19 avis « très positif » soit 13% et 60 avis « positif » soit 40%). 53 ont déclaré avoir un avis « mitigé » (35%) et 1 médecin a déclaré avoir un avis « négatif ». Aucun médecin a déclaré avoir un avis « très négatif » quant à ce vaccin. Enfin, 17 sont sans avis ou ne connaissent pas le vaccin, soit 11%.

Plusieurs commentaires sont venus argumenter les prises de position des médecins sur les questionnaires. Pour appuyer un avis « très positif » j'ai pu relever : « Bonne protection, bonne tolérance et concerne une pathologie invalidante », « Utile », « Concerne des

personnes déjà vulnérables », « Le zona est une maladie vraiment invalidante des personnes âgées ».

Parmi les commentaires qui accompagnaient un avis « positif » on pouvait lire : « J'ai confiance envers les recommandations », « Le zona est une pathologie fréquente et invalidante, source de décompensations », « C'est un besoin épidémiologique », « C'est intéressant car c'est de la prévention » (2 fois), « Mais indication pas toujours facile à poser », « C'est un vaccin utile », « Bon rapport efficacité/risque », « Bien car évite les douleurs post zostériennes ».

Les médecins ayant pris position pour un avis « mitigé » ont émis les commentaires suivants : « Contraignant car doit être adapté en fonction du patient », « Intérêt limité », « Je me pose généralement des questions sur la tendance à vouloir vacciner contre tout », « Efficacité limitée donc peu d'intérêt » (2 fois), « Manque de retour » (3 fois), « Quel intérêt en pratique » (2 fois), « J'ai peu de connaissances et peu de retour », « Pourquoi pas, pour ceux qui le souhaitent mais je ne suis pas vraiment convaincu », « Peu utile car indications trop limitées », « Pas d'opposition réelle mais mauvaise expérience avec le Neisvac® et beaucoup de méfiance depuis », « En dehors des immunodéprimés ou des patients qui ont eu une primo-infection avec séquelles, ça laisse peu de place à ce vaccin et convaincre les patients concernés est difficile », « Pourquoi ne pas le recommander à partir de 50 ans ? », « Ce qui marche en général, c'est l'immunité cellulaire et non humorale. La voie royale est la voie intradermique qui booste le système immunitaire cellulaire non spécifique et maintient cette immunité innée entraînée », « C'est un virus à tropisme SNC », « Je n'ai pas encore assez d'expérience » (2 fois), « L'introduction de ce vaccin en Angleterre a provoqué une augmentation de la prévalence du zona ».

Les médecins qui se sont positionnés sur « sans avis » ont ajouté les commentaires suivants : « Je n'ai aucune connaissance sur le sujet », « Je ne connais pas » (3 fois), « Je ne l'ai jamais prescrit » (2 fois).

III.4.5. Habitude de prescription (Figure 27)

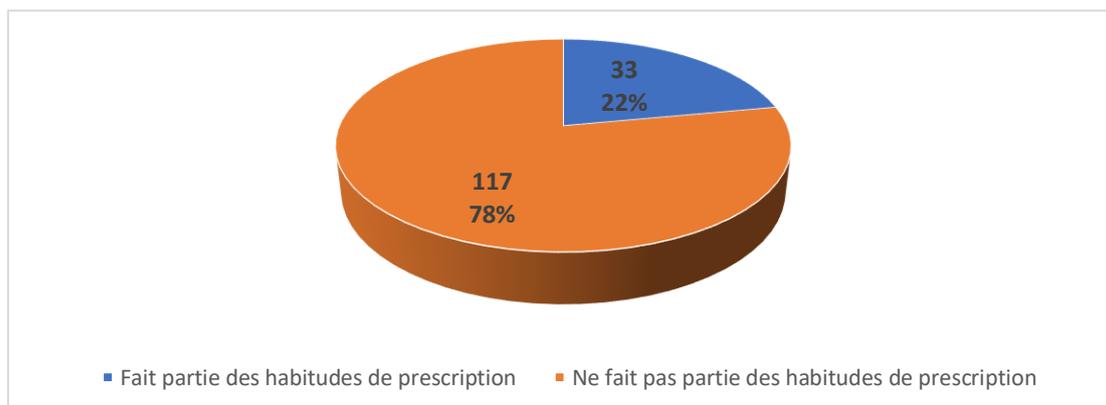


Figure 27 : Répartition des médecins ayant ou non Zostavax® pour habitude de prescription

33 médecins (22%) estiment que Zostavax® fait partie de leurs habitudes de prescription contre 117 (78%) qui estiment ne pas l'avoir intégré à leurs habitudes de prescription.

III.4.6. Freins à la prescription de Zostavax® (Figure 28)

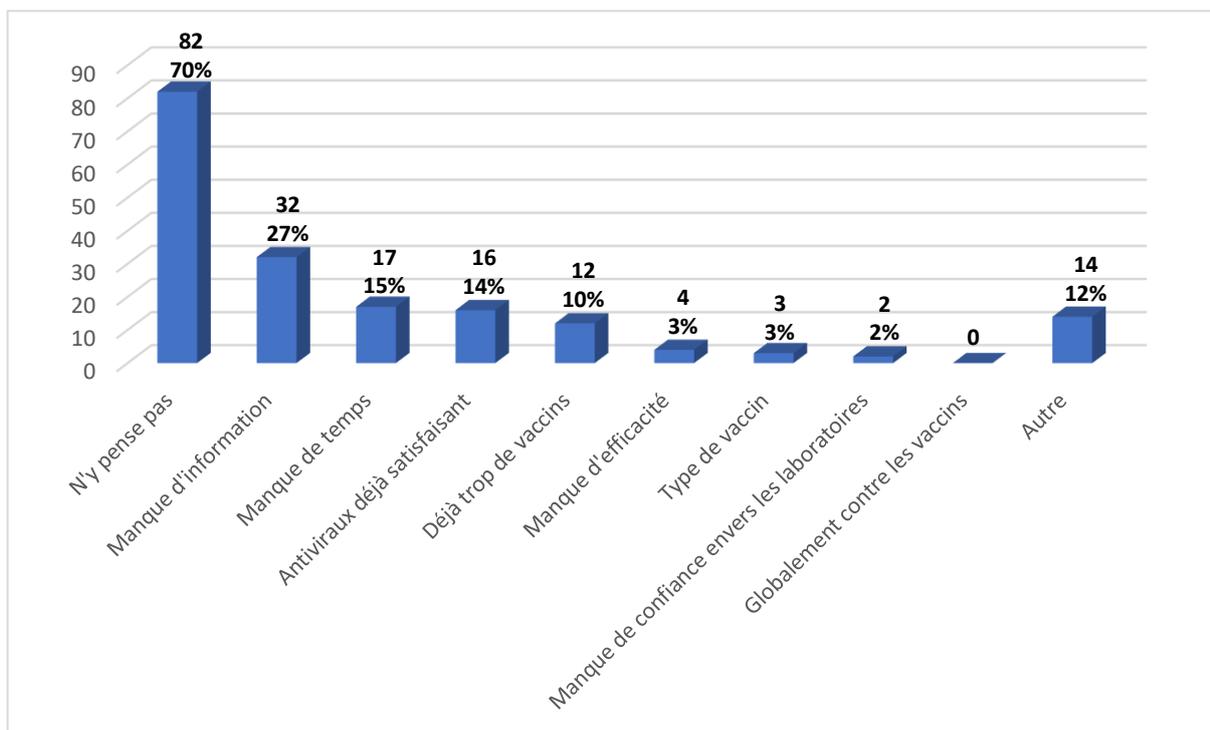


Figure 28 : Freins évoqués à la prescription de Zostavax® par les médecins ne l'ayant pas pour habitude de prescription

Parmi les 117 médecins qui n'estiment pas avoir Zostavax® dans leurs habitudes de prescription, 82 déclarent, comme frein à la prescription, ne pas y penser (70%). L'oubli est donc le premier frein à la prescription de ce vaccin qui ressort de cette étude. Viennent ensuite par ordre de fréquence, pour 32 médecins (27%) le manque d'information, pour 17 médecins (15%) le manque de temps. 16 médecins (14%) estiment que les antiviraux sont déjà suffisamment satisfaisants et 12 médecins (10%) estiment qu'il y a déjà trop de vaccins. Le manque d'efficacité est cité comme frein par 4 médecins (3%), le type de vaccin par 3 médecins (3%) et le manque de confiance envers les laboratoires par 2 médecins (2%). Aucun des 117 médecins n'a choisi l'affirmation « globalement contre les vaccins ».

Enfin 14 médecins ont déclaré avoir un ou plusieurs autres freins non proposés dans le questionnaire. Parmi les freins évoqués en commentaire on retrouve : « En cours de réflexion pour l'intégrer aux habitudes de prescriptions », « Non remboursé pour les moins de 65 ans » (2 fois), « Prévalence trop faible de cette maladie pour vacciner en masse » (4 fois), « Les patients n'en veulent pas » (2 fois), « L'indication est trop restreinte », « Coût trop important », « Non remboursé à l'âge intéressant », « Pas convaincu ».

III.4.7. Zostavax® déjà prescrit ou non (Figure 29)

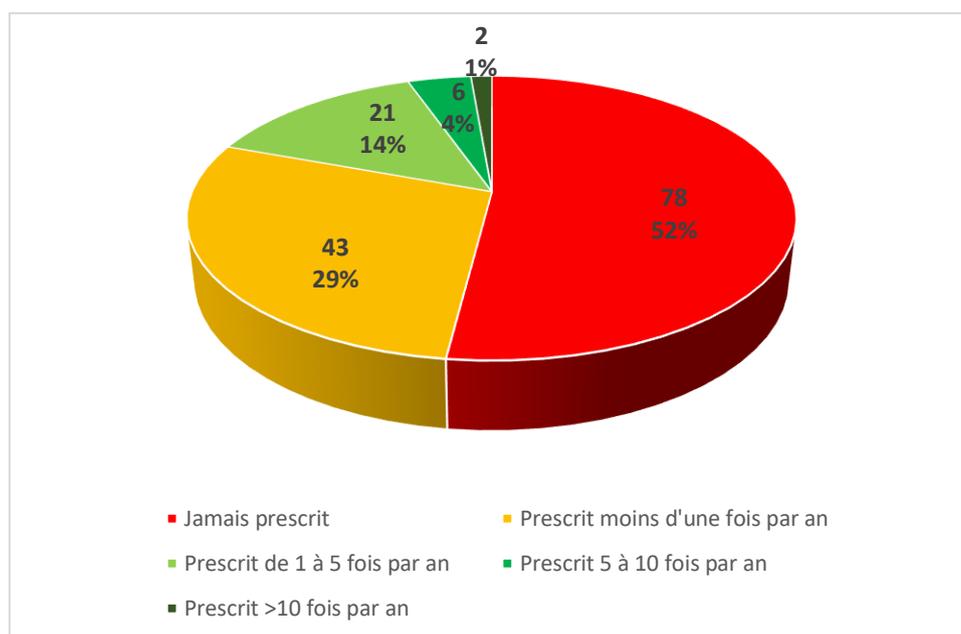


Figure 29 : Fréquence de prescription de Zostavax®

Plus de la moitié des médecins interrogés (78 soit 52%) n'ont jamais prescrit Zostavax®. Parmi ceux qui l'ont prescrit au moins une fois 60% l'ont prescrit moins d'une fois par an (43 médecins soit 29% du total). 21 médecins (14%) déclarent l'avoir prescrit 1 à 5 fois par an en moyenne, 6 (4%) l'avoir prescrit 5 à 10 fois par an et 2 (1%) seulement se déclarent prescripteurs réguliers avec plus de 10 prescriptions par an.

III.4.8. Influence du passage au calendrier vaccinal sur la prescription (Figure 30)

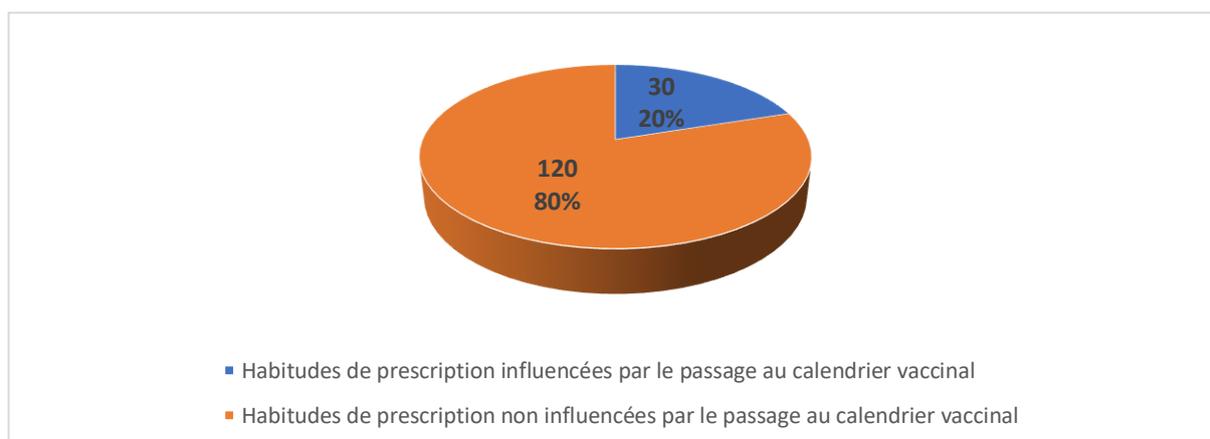


Figure 30 : Répartition des médecins selon l'influence ou non du passage de Zostavax® au calendrier vaccinal

Le passage du vaccin contre le zona en 2016 au calendrier vaccinal a peu influencé les habitudes de prescription des médecins quant à Zostavax® puisque 80% (120) déclarent ne pas avoir été influencé par ce changement dans leurs habitudes de prescription contre 20% (30) qui ont déclaré avoir modifié leurs habitudes suite à ce changement.

On constate que la répartition des effectifs est très semblable à celle de des médecins déclarant ou non avoir intégré Zostavax® à leurs habitudes de prescription. J'ai donc décidé de croiser les données de ces deux variables (Tableau 3)

Tableau 3 : Tableau de contingence entre l'influence du passage au calendrier vaccinal et l'intégration de Zostavax® dans les habitudes de prescription

	Influence du passage au calendrier vaccinal du vaccin contre le zona sur les habitudes de prescription			p-value
	Médecins influencés	Médecins non influencés	Total	
Zostavax® dans les habitudes de prescription				0,0007
Prescripteurs habituels	14 (42,5%)	19 (47,5%)	33 (100%)	
Non prescripteurs habituels	16 (13,5%)	101 (86,5%)	117 (100%)	

Il existe une corrélation significative entre le fait d'avoir intégré ou non Zostavax® aux habitudes de prescription et le fait d'avoir été influencé ou non dans les habitudes de prescription par le passage au calendrier vaccinal de ce vaccin en 2016 (test exact du khi2 $p=0.0007$). Si moins de la moitié des médecin prescrivait habituellement Zostavax® (42,5%) se disent influencés par le calendrier vaccinal, la grande majorité des médecins non influencés sont également non prescripteurs habituels du vaccin (86,5%).

III.4.9. Intention de prescrire à la demande du patient (Figure 31)

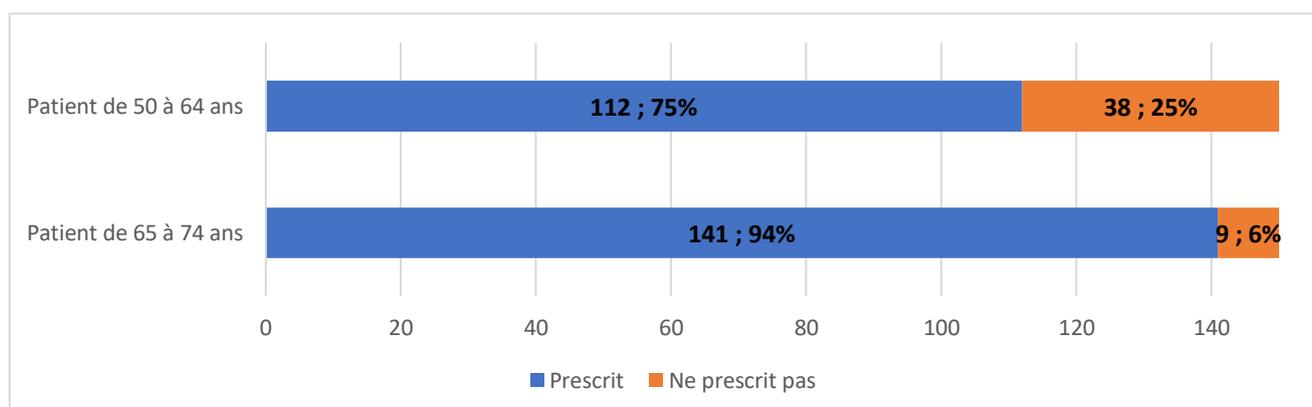


Figure 31 : Répartition des médecins selon leur intention de prescrire ou non le vaccin contre le zona à la demande d'un patient

Dans l'ensemble, les 150 médecins interrogés sont majoritairement prêts à prescrire Zostavax® lorsque la demande émane du patient. En effet, ils sont 141 soit 94% à déclarer être prêt à prescrire le vaccin si la demande vient d'un patient sans contre-indication, de la tranche d'âge concernée par les recommandations (65 à 74 ans) et pour lequel le vaccin sera remboursé, contre 9 soit 6% à déclarer refuser. Si la demande émane d'un patient de 50 à 64 ans, c'est-à-dire toujours dans le cadre de l'AMM mais hors remboursement par l'assurance maladie, ils restent largement majoritaires mais moins nombreux à déclarer accepter de prescrire (112 soit 75% contre 38 soit 25%).

A l'exception d'un seul médecin, tous ceux qui déclarent refuser la prescription à la demande d'un patient dans la tranche d'âge des recommandations, refusent également en toute logique la prescription à un patient dans le cadre de l'AMM mais hors remboursement.

Il n'existe pas de corrélation significative entre l'intention ou non des médecins de prescrire Zostavax® et le fait de l'avoir intégré ou non à leurs habitudes de prescription (Tableau 4).

Tableau 4 : Tableau de contingence entre l'intention de prescrire ou non Zostavax® et le fait ou non de l'avoir intégré aux habitudes de prescription

	Zostavax® dans les habitudes de prescription			p-value
	Prescripteurs habituels	Non prescripteurs habituels	Total	
Demande d'un patient entre 65 et 74 ans				0,684 (Fisher)
Intention de prescrire	32 (22,5%)	109 (77,5%)	141 (100%)	
Refus de prescrire	1 (11%)	8 (89%)	9 (100%)	
Demande d'un patient entre 50 et 64 ans				0,399 (khi2)
Intention de prescrire	27 (24%)	85 (76%)	112 (100%)	
Refus de prescrire	6 (16%)	32 (84%)	38 (100%)	

III.4.10. Perspective de sortie de Shingrix®

Dans la perspective de la sortie prochainement prévue du vaccin Shingrix®, les médecins ont été interrogés quant à leur intention de prescrire ce nouveau vaccin, déjà disponible dans de nombreux pays, à sa sortie. (Figure 32).

Parmi les 150 médecins interrogés, une grande majorité semble prête à prescrire ce nouveau vaccin à sa sortie, en effet ils sont 57 (38%) à répondre à l'affirmative et 58 (39%) à répondre qu'ils le prescriront probablement. 29 médecins (19%) ne savent pas pour le moment s'ils ont l'intention ou non de le prescrire. Enfin ils sont respectivement 5 (3%) et 1 (1%) à ne pas avoir l'intention de le prescrire avec les réponses « Probablement pas » et « Non » sur le questionnaire.

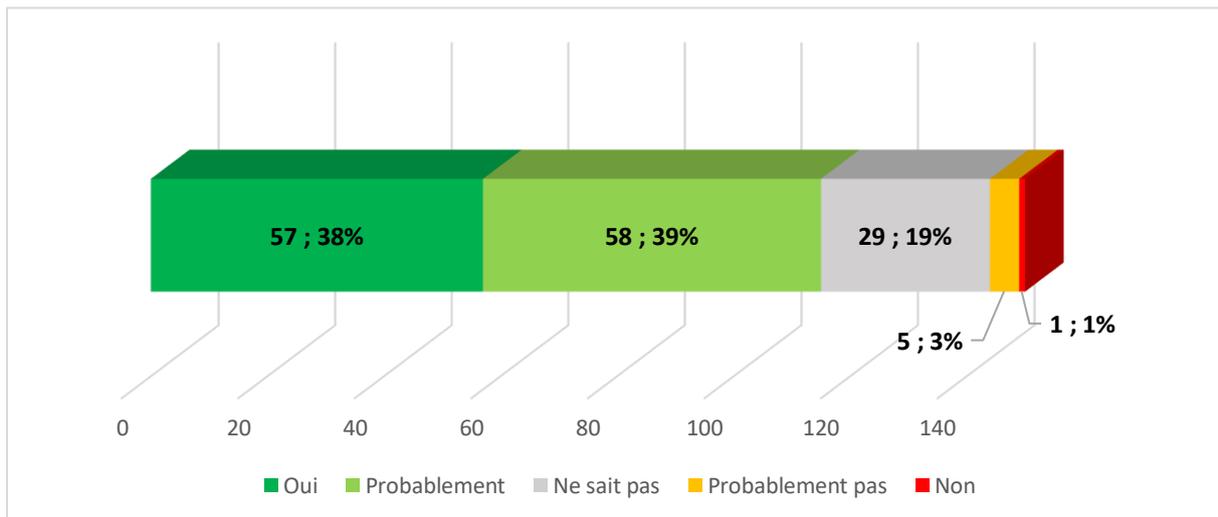


Figure 32 : Intention des médecins quant à la prescription de Shingrix® à sa sortie

III.5. Analyses multivariées

III.5.1. Recherche de corrélation avec l'habitude ou non de prescription de Zostavax®

L'ensemble des paramètres du questionnaire a été croisé avec le résultat de la question 4.e : « Zostavax® fait-il parti de vos habitudes de prescription ? » à la recherche de corrélations significatives (Tableau 5).

Lorsque les effectifs dans les différents groupes étaient insuffisants pour effectuer les tests statistiques, de nouveaux groupes ont été formés en regroupant des sous-groupes afin d'arriver à des effectifs suffisants. De même, lorsque le p-value une fois calculé, traduisait des corrélations non significatives mais tout de même proches de 0,05, plusieurs regroupements de sous-groupes ont été testés pour chercher d'éventuelles corrélations significatives.

Aucun des paramètres testés concernant les données personnelles des médecins à savoir le sexe, l'âge et l'affect vis-à-vis du zona ne s'est avéré significativement corrélé avec le fait que Zostavax® fasse partie ou non des habitudes de prescription des médecins. De la même façon aucune donnée concernant le type d'exercice des médecins ne s'est avéré significativement corrélé (durée d'installation, nombre d'acte par jour, statut de maître de stage universitaire, recevant ou non les délégués médicaux, exercice en groupe ou seul, lieu d'exercice, fréquence et contenu des lectures scientifiques).

L'avis, vis-à-vis des vaccins en général, n'est pas non plus significativement corrélé à la déclaration par les médecin de l'habitude de prescription ou non de Zostavax®.

Si la connaissance ou non de l'existence d'un vaccin contre le zona n'a pas montré de corrélation significative avec l'habitude ou non de prescription du vaccin, la connaissance de son nom commercial (Zostavax®) par les médecins ainsi que la connaissance des recommandations le concernant, en revanche, sont significativement corrélées avec son intégration aux habitudes de prescription (Respectivement $p=0.001$ après test du Khi2 et $p=0.00003$ après test exact de Fisher). En effet, comme on pouvait s'y attendre, les médecins

qui ne connaissent pas spontanément le nom commercial du vaccin, ne sont pas des prescripteurs habituels (89%) et la proportion de prescripteurs habituels est plus importante chez les médecins connaissant le nom commercial du vaccin (34% contre 11%). Les résultats sont superposables en ce qui concerne la connaissance ou non des recommandations liées à Zostavax® avec, chez ceux qui ne connaissent pas les recommandations, 98% de médecins n'ayant pas intégré Zostavax® à leurs habitudes de prescription.

Il existe une corrélation significative entre l'intégration de Zostavax® aux habitudes de prescription et l'avis des médecins quant à ce vaccin ($p=2.10^{-10}$ après test exact de Fisher). Les médecins ayant un avis très positifs se déclarent à 68% prescripteurs habituels, et ceux ayant un avis mitigé ou négatif se déclarent à seulement 2% des prescripteurs habituels.

Comme on pouvait s'y attendre, et preuve d'une cohérence des résultats, la corrélation la plus significative a été trouvée entre l'intégration ou non de Zostavax® aux habitudes de prescription et le niveau de prescription déclaré pour ce vaccin ($p=8.10^{-16}$ après test du Khi2). Les médecins ne l'ayant jamais prescrit ou le prescrivant moins d'une fois par an déclarent à 92% que Zostavax® ne fait pas partie de leurs habitudes de prescription et ceux qui le prescrivent au moins une fois par an déclarent à 79% avoir intégré Zostavax® à leurs habitudes de prescription.

Il existe une corrélation significative entre l'intégration ou non de Zostavax® aux habitudes de prescription et l'influence exercée par le calendrier vaccinal sur la prescription de ce vaccin ($p=0.0007$ après test du Khi2). 84% des médecins se déclarant non influencés par le calendrier vaccinal dans la prescription ou non de Zostavax® n'ont pas intégré ce vaccin à leurs habitudes de prescription et pratiquement la moitié de ceux qui se déclarent influencés par le calendrier vaccinal ont intégré ce vaccin à leurs habitudes de prescription (47%).

On ne retrouve pas de corrélation significative entre l'intégration ou non de Zostavax® aux habitudes de prescription et l'intention ou non de prescrire le vaccin à la demande du patient, que cette demande émane d'un patient dans la tranche d'âge concernée par les recommandations ou qu'elle émane d'un patient dans la tranche d'âge de l'AMM mais pour qui le vaccin ne sera pas pris en charge par l'assurance maladie.

Enfin, il existe une corrélation significative entre l'intégration ou non de Zostavax® aux habitudes de prescription et l'intention ou non par le médecin de prescrire un nouveau vaccin contre le zona (non vivant) s'il arrive sur le marché dans les 3 prochaines années ($p=0.0007$ après test exact de Fisher). 70% des médecins ayant Zostavax® dans leurs habitudes de prescription se disent prêts à prescrire ce nouveau vaccin à sa sortie et 24% probablement prêts (94% de vraisemblables prescripteurs). Ils sont seulement 30% et 43% respectivement chez les médecins non prescripteurs habituels de Zostavax® et dans ce groupe ils sont 28% à ne pas savoir ou à ne pas avoir l'intention de le prescrire ce qui représente 93% parmi les médecins qui ne savent pas s'ils le prescriront, 100% de ceux déclarant qu'ils ne le prescriront pas ou probablement pas.

Tableau 5 : Tableau de contingence entre le fait d'avoir intégré ou non Zostavax® aux habitudes de prescription et les autres paramètres du questionnaire

	Zostavax® dans les habitudes de prescription			p-value
	Prescripteurs habituels	Non prescripteurs habituels	Total	
Sexe				0,060 (Khi2)
Homme	26 (27%)	69 (73%)	95 (100%)	
Femme	7 (13%)	48 (87%)	55 (100%)	
Tranche d'âge				0,908 (Khi2)
Moins de 40 ans	5 (18%)	23 (82%)	28 (100%)	
40-49 ans	6 (20%)	24 (80%)	30 (100%)	
50-59 ans	9 (24%)	29 (76%)	38 (100%)	
60 ans et plus	13 (24%)	41 (76%)	54 (100%)	
Cas de zona dans l'entourage				0,770 (Khi2)
Oui	7 (19%)	30 (81%)	37 (100%)	
Non	26 (23%)	87 (77%)	113 (100%)	
Durée d'installation				0,209 (Fisher)
Moins de 5 ans	6 (21%)	23 (79%)	29 (100%)	
5-14 ans	3 (11%)	24 (89%)	27 (100%)	
15-24 ans	4 (14%)	24 (86%)	28 (100%)	
25-34 ans	14 (33%)	28 (67%)	42 (100%)	
35 ans et plus	6 (25%)	18 (75%)	24 (100%)	
Moyenne d'actes par jour				0,089 (Khi2)
Moins de 25	5 (10%)	44 (90%)	49 (100%)	
25-29	12 (29%)	30 (71%)	42 (100%)	
30-34	10 (24%)	31 (76%)	41 (100%)	
35 et plus	6 (33%)	12 (67%)	18 (100%)	
Maître de stage universitaire				0,214 (Khi2)
Oui	14 (29%)	34 (71%)	48 (100%)	
Non	19 (19%)	83 (81%)	102 (100%)	
Reçoit la visite médicale				0,717 (Khi2)
Oui	27 (23%)	90 (77%)	117 (100%)	
Non	6 (18%)	27 (82%)	33 (100%)	
Exercice				0,374 (Khi2)
En groupe	18 (19%)	76 (81%)	94 (100%)	
Seul	15 (27%)	41 (73%)	56 (100%)	
Lieu d'exercice				0,994 (Khi2)
Rural	16 (22%)	56 (78%)	72 (100%)	
Semi rural	8 (22%)	28 (78%)	36 (100%)	
Urbain	9 (21%)	33 (79%)	42 (100%)	
Lecture scientifique				0,111 (Khi2)
Quotidienne	16 (32%)	34 (68%)	50 (100%)	
Mensuelle	12 (17%)	57 (83%)	69 (100%)	
Jamais ou presque	5 (16%)	26 (84%)	31 (100%)	
Source de lecture				0,852 (Fisher)
Internet	11 (24%)	34 (76%)	45 (100%)	
Pas de source principale	6 (16%)	31 (84%)	37 (100%)	
Prescrire	6 (20%)	24 (80%)	30 (100%)	
Le quotidien du médecin	4 (25%)	12 (75%)	16 (100%)	
La revue du praticien	3 (27%)	8 (73%)	11 (100%)	
Le Généraliste	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)	
Autre source	1 (17%)	5 (83%)	6 (100%)	
				0,615 (Khi2)
Internet	11 (24%)	34 (76%)	45 (100%)	
Pas de source principale	6 (16%)	31 (84%)	37 (100%)	
Revue papier	16 (24%)	52 (76%)	68 (100%)	

Tableau 5 (suite)

	Zostavax® dans les habitudes de prescription			p-value
	Prescripteurs habituels	Non prescripteurs habituels	Total	
Avis général sur les vaccins				0,302 (Khi2)
Très positif	26 (25%)	79 (75%)	105 (100%)	
Positif ou mitigé	7 (16%)	38 (84%)	45 (100%)	
Connaissance du vaccin				0,348 (Fisher)
Oui	33 (23%)	110 (77%)	143 (100%)	
Non	0 (0%)	7 (100%)	7 (100%)	
Connaissance non commercial				0,001 (Khi2)
Oui	25 (34%)	49 (66%)	74 (100%)	
Non	8 (11%)	68 (89%)	76 (100%)	
Connaissance des recommandations				0,00003 (Fisher)
Oui	32 (31%)	72 (69%)	104 (100%)	
Non	1 (2%)	45 (98%)	46 (100%)	
Avis sur le vaccin zona				2.10-10 (Fisher)
Très positif	13 (68%)	6 (32%)	19 (100%)	
Positif	19 (32%)	41 (68%)	60 (100%)	
Mitigé ou négatif	1 (2%)	53 (98%)	54 (100%)	
Ne connaît pas	0 (0%)	17 (100%)	17 (100%)	
Déjà prescrit				8.10-16 (Khi2)
Non ou moins d'une fois par an	10 (8%)	111 (92%)	121 (100%)	
Au moins une fois par an	23 (79%)	6 (21%)	29 (100%)	
Influence du calendrier vaccinal				0,0007 (Khi2)
Oui	14 (47%)	16 (53%)	30 (100%)	
Non	19 (16%)	101 (84%)	120 (100%)	
Prescription sur demande de patient de 65 à 74 ans				0,884 (Fisher)
Oui	32 (23%)	109 (77%)	141 (100%)	
Non	1 (11%)	8 (89%)	9 (100%)	
Prescription sur demande de patient de 50 à 64 ans				0,399 (Khi2)
Oui	27 (24%)	85 (76%)	112 (100%)	
Non	6 (16%)	32 (84%)	38 (100%)	
Intention de prescrire Shingrix®				0,0007 (Fisher)
Oui	23 (40%)	34 (60%)	57 (100%)	
Probablement	8 (14%)	50 (86)	58 (100%)	
Ne sait pas	2 (7%)	27 (93%)	29 (100%)	
Probablement pas	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	
Non	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	

III.5.2. Recherche de corrélation avec le niveau de prescription de Zostavax®

Cette fois, l'ensemble des paramètres du questionnaire a été croisé avec les résultats des questions 4.g. et 4.h à savoir : « Avez-vous déjà prescrit Zostavax® au moins une fois ? » et « Si oui, combien de fois par an environ le prescrivez-vous ? », toujours à la recherche de corrélations significatives (Tableau 6).

Comme pour la précédente analyse, les effectifs ont parfois été regroupés à partir des sous-groupes pour arriver à des valeurs exploitables ou pour rechercher des corrélations n'apparaissant pas à cause d'une trop grande dispersion des effectifs.

Tableau 6 : Tableau de contingence entre le niveau de prescription de Zostavax® par les médecins et les autres paramètres du questionnaire

	Prescription de Zostavax®				p-value
	Jamais	Moins d'une fois par an	Une fois par an ou plus	Total	
Sexe					0,013 (Fisher)
Homme	44 (46%)	26 (27%)	25 (26%)	95 (100%)	
Femme	34 (62%)	17 (31%)	4 (7%)	55 (100%)	
Tranche d'âge					0,661 (Fisher)
Moins de 40 ans	18 (64%)	7 (25%)	3 (11%)	28 (100%)	
40-49 ans	15 (50%)	10 (33%)	5 (17%)	30 (100%)	
50-59 ans	17 (45%)	13 (34%)	8 (21%)	38 (100%)	
60 ans et plus	28(52%)	13 (24%)	13 (24%)	54 (100%)	
Cas de zona dans l'entourage					0,776 (Khi2)
Oui	21 (57%)	10 (27%)	6 (16%)	37 (100%)	
Non	57 (50%)	33 (29%)	23 (20%)	113 (100%)	
Durée d'installation					0,528 (Fisher)
Moins de 15 ans	33 (59%)	16 (29%)	7 (12%)	56 (100%)	
15-34 ans	33 (47%)	20 (29%)	17 (24%)	70 (100%)	
35 ans ou plus	12 (50%)	7 (29%)	5 (21%)	24 (100%)	
Moyenne d'actes par jour					0,133 (Fisher)
Moins de 25	30 (61%)	14 (29%)	5 (10%)	49 (100%)	
25-29	20 (48%)	15 (36%)	7 (17%)	42 (100%)	
30-34	22 (54%)	8 (19%)	11 (27%)	41 (100%)	
35 et plus	6 (33%)	6 (33%)	6 (33%)	18 (100%)	
Maître de stage universitaire					0,253 (Khi2)
Oui	23 (48%)	12 (25%)	13 (27%)	48 (100%)	
Non	55 (54%)	31 (30%)	16 (16%)	102 (100%)	
Reçoit la visite médicale					0,529 (Khi2)
Oui	58 (50%)	35 (30%)	24 (20%)	117 (100%)	
Non	20 (61%)	8 (24%)	5 (15%)	33 (100%)	
Exercice					0,764 (Khi2)
En groupe	51 (54%)	26 (28%)	17 (18%)	94 (100%)	
Seul	27 (48%)	17 (30%)	12 (21%)	56 (100%)	
Lieu d'exercice					0,088 (Khi2)
Rural	41 (57%)	15 (21%)	16 (22%)	72 (100%)	
Semi rural	20 (56%)	9 (25%)	7 (19%)	36 (100%)	
Urbain	17 (40%)	19 (45%)	6 (14%)	42 (100%)	
Rural et semi rural					0,020 (Khi2)
Rural et semi rural	61 (56%)	24 (22%)	23 (21%)	108 (100%)	
Urbain	17 (40%)	19 (45%)	6 (14%)	42 (100%)	
Lecture scientifique					0,061 (Fisher)
Quotidienne	18 (36%)	18 (36%)	14 (28%)	50 (100%)	
Mensuelle	41 (59%)	16 (23%)	12 (17%)	69 (100%)	
Jamais ou presque	19 (61%)	9 (29%)	3 (10%)	31 (100%)	
Quotidienne					0,018 (Khi2)
Quotidienne	18 (36%)	18 (36%)	14 (28%)	50 (100%)	
Moins fréquente que quotidienne	60 (60%)	25 (25%)	15 (15%)	100 (100%)	
Source de lecture					0,936 (Fisher)
Internet	23 (51%)	12 (27%)	10 (22%)	45 (100%)	
Pas de source principale	20 (54%)	11 (30%)	6 (16%)	37 (100%)	
Prescrire	18 (60%)	8 (27%)	4 (13%)	30 (100%)	
Le quotidien du médecin	7 (44%)	6 (38%)	3 (19%)	16 (100%)	
La revue du praticien	10 (45%)	6 (27%)	6 (27%)	22 (100%)	
Internet					0,972 (Khi2)
Internet	23 (51%)	12 (27%)	10 (22%)	45 (100%)	
Pas de source principale	20 (54%)	11 (30%)	6 (16%)	37 (100%)	
Revue papier	35 (51%)	20 (29%)	13 (19%)	68 (100%)	
Prescrire					0,534 (Fisher)
Prescrire	18 (60%)	8 (27%)	4 (13%)	30 (100%)	
Le Quotidien du Médecin	7 (44%)	6 (38%)	3 (19%)	16 (100%)	
La revue du praticien	3 (27%)	4 (36%)	4 (36%)	11 (100%)	
Le généraliste	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	5 (100%)	

Tableau 6 (suite)

	Prescription de Zostavax®				p-value
	Jamais	Moins d'une fois par an	Une fois par an ou plus	Total	
Avis général sur les vaccins					
Très positif	49 (47%)	34 (32%)	22 (21%)	105 (100%)	0,141 (Fisher)
Positif	25 (66%)	6 (16%)	7 (18%)	38 (100%)	
Mitigé ou moins	4 (57%)	3 (43%)	0 (0%)	7 (100%)	
Connaissance du vaccin					
Oui	71 (50%)	43 (30%)	29 (20%)	143 (100%)	0,036 (Fisher)
Non	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	
Connaissance non commercial					
Oui	26 (35%)	24 (32%)	24 (32%)	74 (100%)	1,9.10-5 (Khi2)
Non	52 (68%)	19 (25%)	5 (7%)	76 (100%)	
Connaissance des recommandations					
Oui	38 (37%)	38 (37%)	28 (27%)	104 (100%)	1,5.10-8 (Fisher)
Non	40 (87%)	5 (11%)	1 (2%)	46 (100%)	
Avis sur le vaccin zona					
Très positif	3 (16%)	9 (47%)	7 (37%)	19 (100%)	9,9.10-6 (Fisher)
Positif	21 (35%)	20 (33%)	19 (32%)	60 (100%)	
Mitigé ou négatif	38 (70%)	13 (24%)	3 (6%)	54 (100%)	
Habitude de prescription					
Oui	0 (0%)	10 (30%)	23 (70%)	33 (100%)	1,5.10-18 (Fisher)
Non	78 (67%)	33 (28%)	6 (5%)	117 (100%)	
Influence du calendrier vaccinal					
Oui	3 (10%)	13 (43%)	14 (47%)	30 (100%)	8,1.10-8 (Fisher)
Non	75 (63%)	30 (25%)	15 (13%)	120 (100%)	
Prescription sur demande de patient de 65 à 74 ans					
Oui	71 (50%)	42 (30%)	28 (20%)	141 (100%)	0,348 (Fisher)
Non	7 (78%)	1 (11%)	1 (11%)	9 (100%)	
Prescription sur demande de patient de 50 à 64 ans					
Oui	51 (46%)	35 (31%)	26 (23%)	112 (100%)	0,018 (Fisher)
Non	27 (71%)	8 (21%)	3 (8%)	38 (100%)	
Intention de prescrire Shingrix®					
Oui	17 (30%)	23 (40%)	17 (30%)	57 (100%)	0,0003 (Fisher)
Probablement	32 (55%)	16 (28%)	10 (17%)	58 (100%)	
Ne sait pas	24 (82%)	3 (10%)	2 (7%)	29 (100%)	
Probablement pas	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	5 (100%)	
Non	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	

Contrairement à la première série de données issues de l'analyse, 3 paramètres parmi ceux des données personnelles ou liés à l'exercice des médecins ont été trouvés corrélés significativement avec le niveau de prescription de Zostavax®.

De façon surprenante il existe une corrélation significative entre le niveau de prescription de Zostavax® et le sexe des médecins interrogés ($p=0.013$ après test exact de Fisher). Les hommes ont un niveau de prescription supérieur à celui des femmes. Les hommes sont 46% à déclarer ne jamais prescrire Zostavax® contre 62% des femmes. Chez les faibles prescripteurs (moins d'une fois par an) les proportions sont comparables (27% et 31% respectivement) mais les prescripteurs plus actifs (au moins une fois par an) représentent plus d'un quart des hommes (26%) contre 7% des femmes seulement.

Il n'y avait pas de corrélation significative avec le lieu d'exercice en répartissant les effectifs en 3 groupes (rural, semi-rural et urbain). Cependant, en regroupant « rural » et

« semi-rural », il existe une corrélation significative avec le niveau de prescription de Zostavax® ($p=0.020$ après test du Khi2). A la campagne on trouve une plus forte proportion de médecins n'ayant jamais prescrit Zostavax® (56% des médecins exerçant en zone rurale ou semi-rurale contre 40% des médecins exerçant en zone urbaine) mais on y trouve à l'opposé une plus forte proportion de forts prescripteurs (21% des médecins ruraux et semi-ruraux prescrivant une fois ou plus le vaccin chaque année contre 14% des médecins urbains). En ce qui concerne les faibles prescripteurs (moins d'une fois par an), ils sont très majoritaires chez les médecins en secteur urbain avec 45% de ceux-ci contre 22% seulement des médecins en campagne.

Le dernier paramètre de cette série de données présentant une corrélation significative avec le niveau de prescription de Zostavax® est la fréquence de lecture scientifique ($p=0.018$ après test du Khi2). Il y a une grande majorité de prescripteurs de Zostavax® chez les médecins ayant des habitudes de lecture scientifique quotidienne et une majorité de médecins n'ayant jamais prescrit Zostavax® chez ceux ayant une lecture scientifique moins fréquente ou inexistante. Seulement 36% des lecteurs quotidiens n'ont jamais prescrit le vaccin contre 60% des lecteurs moins assidus. 28% des lecteurs quotidiens sont de forts prescripteurs du vaccin contre 15% seulement chez ceux ayant une fréquence de lecture plus faible. Cette corrélation n'était pas significative après test exact de Fisher, lorsque les effectifs étaient répartis en 3 groupes (lecteurs plutôt « quotidiens », « mensuels » ou « pas ou peu lecteurs scientifiques »), mais s'est avérée significative après répartition en deux groupes (« lecteurs scientifiques quotidiens » vs « lecteurs scientifiques moins fréquents ») et test du Khi2.

Les autres paramètres testés concernant les données personnelles et le mode d'exercice (tranche d'âge, affect vis-à-vis du zona, durée d'installation, nombre d'actes par jour, qualité de maître de stage, position vis-à-vis des délégués médicaux, exercice en groupe ou seul et les différentes sources principales de lectures scientifique) se sont toutes avérées ne présenter aucune corrélation significative avec le niveau de prescription de Zostavax®.

IV. Discussion

IV.1. Principaux résultats

Compte tenu de mon étude qui a couvert la quasi-intégralité des médecins généralistes installés et exerçants en Corrèze je me permets de généraliser mes résultats en parlant de façon générale des médecins généralistes Corrèziens.

IV.1.1. Zostavax® Une prescription fantôme

La majorité des médecins généralistes de Corrèze ne prescrit pas Zostavax®. En effet ils sont 52% à déclarer ne l'avoir jamais prescrit et 29% à déclarer l'avoir prescrit moins d'une fois par an depuis son autorisation de mise sur le marché en 2006. Les prescripteurs réguliers sont rares avec à peine 5% de médecins qui déclarent le prescrire au moins 5 fois par an et 1% seulement au moins 10 fois par an.

Si l'on compare le niveau de prescription déclaré par les médecins et les déstockages réels des centrales pharmaceutiques du département pour l'année 2020, on reste assez loin du compte, avec très probablement une surestimation de la part des médecins de l'étude quant à leur niveau de prescription du vaccin. En effet, si on exclut les médecins qui déclarent prescrire Zostavax® moins d'une fois par an et si l'on prend les 21 médecins qui déclarent le prescrire 1 à 5 fois par an, les 6 qui déclarent le prescrire 5 à 10 fois et les 2 qui déclarent le prescrire plus de 10 fois par an et que l'on garde le chiffre minimum pour chaque tranche on obtient 71 prescriptions ($21 \times 1 + 6 \times 5 + 2 \times 10$) annuelles au grand minimum. Ce chiffre obtenu en s'en tenant aux déclarations recueillies dans cette étude menée en Corrèze est en deçà des 55 déstockages déclarés, même si on prend en compte la possibilité d'ordonnances rédigées qui ne seraient pas arrivées jusqu'à la pharmacie ou l'achat de boîtes de vaccin en dehors du département.

Pour Zostavax® le niveau de prescription est bas, surtout si on prend en compte le passage au calendrier vaccinal qui remonte maintenant à 5 ans (2016). Le calendrier vaccinal est un support officiel aux recommandations (Annexe 2). Il est largement diffusé auprès des médecins et est consulté et utilisé comme référence par la majorité des généralistes. Malgré cela, Zostavax® est, de loin, le moins prescrit de tous les vaccins listés sur ce calendrier et son inscription, bien qu'ayant eu visiblement un impact significatif sur son niveau de prescription et sur le fait que certains médecins l'aient intégré à leurs habitudes de prescriptions, reste loin d'avoir convaincu les médecins généralistes de le proposer et de le prescrire à tous les patients concernés. D'après les résultats de ce travail, 80% des médecins généralistes en Corrèze déclarent ne pas avoir été influencés dans leurs prescriptions par le passage de Zostavax® au calendrier vaccinal en 2016.

Pourtant les médecins interrogés dans cette étude sont à 95% favorables aux vaccins en général et ils sont 53% à se déclarer favorables au vaccin contre le zona.

De plus, on ne peut attribuer ce défaut de prescription à un manque de connaissance puisqu'ils sont 95% à déclarer connaître son existence et 69% seulement à déclarer connaître les recommandations le concernant.

Enfin, en majorité, les médecins ne paraissent pas hostiles à la prescription de Zostavax® puisque dans l'hypothèse d'une demande émanant d'un patient dans la tranche d'âge des recommandations, ils seraient 94% à accepter de le prescrire. Et dans la tranche d'âge inférieure, mais toujours dans le cadre de l'AMM bien que non pris en charge par l'assurance maladie, ils seraient 75% à accepter de le prescrire. Quant à la perspective de la disponibilité prochainement programmée en France de Shingrix®, l'autre vaccin contre le zona, qui n'est pas un vaccin vivant atténué, ils seraient 77% à être prêts à le prescrire à sa sortie.

Si on met en perspective les résultats de cette étude avec le travail de thèse du Dr Céline Poinas (5) mené en 2017, on se rend compte qu'en 4 ans, la situation n'a pas évolué. Sur les 10 médecins interrogés lors de son étude, un seul avait déjà prescrit Zostavax®. De même, dans le travail de recherche quantitatif du Dr Marie Carrasco (71) mené fin 2018 dans le Tarn et le Gers, les résultats montraient que dans ces deux départements, il y a 2 ans, les pourcentages de médecins ne prescrivant jamais Zostavax® étaient respectivement de 66% et 50% ce qui est comparable avec nos 52% retrouvés en Corrèze. Toujours d'après cette étude, ils étaient 1% et 6% dans ces deux départements à être de gros prescripteurs du vaccin (« prescrit souvent » et « prescrit toujours ») ce qui est également comparable à nos 5% de forts prescripteurs en Corrèze.

Tous ces résultats tendent donc à confirmer l'hypothèse de départ de ce travail, à savoir, le vaccin contre le zona actuellement disponible en France et recommandé chez tous les patients de 65 à 74 ans depuis 2016, est encore très peu prescrit par les médecins généralistes sans qu'il ne semble se dégager de tendance à la hausse ces dernières années. Cela nous amène naturellement à nous intéresser à l'objectif principal de ce travail, à savoir : Quantifier les différents facteurs pouvant expliquer le défaut de prescription du vaccin contre le zona par les médecins généralistes libéraux en Corrèze.

IV.1.2. Freins à la prescription de Zostavax®

En regardant les résultats, on observe qu'un frein principal se dégage largement des autres : L'oubli. Parmi tous les médecins qui ont déclaré que Zostavax® ne faisait pas partie de leurs habitudes de prescription (117 médecins, soit 78% des médecins interrogés), 70% ont coché la case « N'y pense pas » à la question à choix multiples (plusieurs réponses possibles) : « Pourquoi ne fait-il pas partie de vos habitudes de prescription ? ». Et pour la moitié d'entre eux, c'était la seule raison évoquée. Les autres raisons arrivent loin derrière, puisque la deuxième était : « Le manque d'informations » avec 27%. Avec des fréquences encore plus faibles, les réponses : « Le manque de temps » (15%), « Le manque de bénéfices par rapport aux antiviraux actuels » (14%) et les autres raisons citées, paraissent anecdotiques en comparaison. Les raisons sans substratum scientifique comme : « Globalement contre les vaccins » et « Manque de confiance envers les laboratoires » n'ont pratiquement pas été citées (aucune fois pour la première et 2 fois pour la deuxième respectivement).

Dans l'enquête de pratique menée lors de son travail de thèse fin 2018 (71), le Dr Marie Carrasco retrouvait également l' « oubli » comme premier frein à la prescription de Zostavax® avec 52% des médecins interrogés loin devant « N'est pas une priorité » (27%) et « Manque de recul » (26%).

L'oubli de prescription est probablement lié à plusieurs facteurs. En effet, Zostavax® n'est surement pas considéré comme une priorité dans la prise en charge des patients. Cette raison est d'ailleurs évoquée par plusieurs médecins en commentaire. Zostavax® a également bénéficié d'une très faible promotion commerciale à sa sortie avec moins d'un an de présentation par les délégués de Sanofi® et pas dans tous les départements français. Les médecins généralistes de Corrèze reçoivent en grande majorité les délégués pharmaceutiques (78%) et ce vaccin qui n'était pas intégré au calendrier vaccinal au départ n'a pas su trouver sa place sur les ordonnanciers ni dans la pratique quotidienne des médecins et a souvent été oublié. D'ailleurs son nom commercial est en majorité non connu des médecins corréziens qui sont seulement 49% à le connaître spontanément. Cela est cohérent avec la raison principale citée comme cause de non-prescription, à savoir : « N'y pense pas ». Lors du passage au calendrier vaccinal, une campagne de publicité a été diffusée sous forme d'affiche (impossible à trouver aujourd'hui même après demande auprès de Sanofi®) mais à échelle très réduite et je ne l'ai vu qu'une seule fois au cours de mes visites dans les différents cabinets de Corrèze.

Parmi les freins identifiés dans le travail de thèse du Dr Céline Poinas (5) lors de son étude qualitative, l' « oubli » n'apparaît pas une seule fois. En revanche, apparaissent : « le peu d'intérêt du vaccin devant l'impression de faible prévalence du zona et des NPZ » ainsi que « l'impression de bénignité de la maladie ». Ces freins n'ont été retrouvés dans notre étude qu'à 4 reprises (3%) (en commentaire après avoir coché la case « Autre » à la question « Pourquoi Zostavax® ne fait pas partie de vos habitudes de prescription ? »). Dans les résultats du travail du Dr Carrasco, ils étaient un peu plus nombreux à déclarer : « Pas une priorité » (27%) ou « Inutile » (13%). Cependant, nous avons vu que la prévalence de la maladie en France reste relativement importante avec , en 2019, 375 cas pour 100 000 habitants (27). Pour les NPZ, l'étude EPIZOD, rapportait parmi les 777 cas de zona, 343 cas de complication par des douleurs de type neuropathique et la proportion de sujets présentant des NPZ à 3 et 6 mois était respectivement de 32% et 18% (1). Cela rejoint les conclusions du travail de thèse du Dr Baptiste Fournier en 2017, qui portait sur l'évaluation des connaissances des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais sur le zona et sur Zostavax®. En effet, il retrouvait dans son étude que les médecins généralistes avaient de solides connaissances théoriques concernant le zona (principes de la maladie, traitements, DPZ, population à risque de complications) sauf en ce qui concerne la prévalence de cette maladie (69% ignoraient la prévalence du zona dans son étude) (22). La mauvaise connaissance de la prévalence de la maladie qui est sous-estimée, ainsi qu'une sous-estimation des complications de cette maladie, entraînent fatalement, une représentation tronquée, qui ne pousse pas les médecins généralistes vers le vaccin. Par ailleurs, toujours d'après l'étude du Dr Fournier, 63% des médecins avaient une opinion positive de Zostavax® ce qui concorde avec le fait que ce n'est pas la mauvaise opinion du vaccin qui est principalement en cause dans son défaut majeur de prescription.

Un autre frein à la prescription de Zostavax® évoqué par les médecins, dans la thèse du Dr Poinas : « Le coût élevé du vaccin au regard du coût de prise en charge par l'assurance maladie du zona et de ses conséquences ». Ce frein, cité une seule fois parmi les 150 réponses de notre étude ne semble pas non plus en cause dans le défaut de prescription.

Encore une fois, la sous-estimation de la prévalence de la maladie peut être responsable de cette représentation erronée en termes d'économie de santé puisque nous avons vu précédemment que la balance coût/efficacité était en faveur de la vaccination et que cela était soutenu par de nombreuses études issues de différents pays (cf. I.3.1.4.).

En 2016, la France apparaissait dans une étude comparant 67 pays, comme le premier en termes d'hésitation vaccinale (87) et il émane manifestement, toujours en France, un sentiment négatif vis-à-vis de la sécurité des vaccins de la part des soignants. Cette méfiance ne semble pas faiblir, en témoignent la récente campagne vaccinale contre la grippe H1N1 et la plus récente encore et actuelle campagne de vaccination contre la COVID-19. Ces arguments sont évoqués par certains des médecins interrogés dans le travail du Dr Poinas mais là encore dans notre étude seulement 2 médecins parmi les 150 interrogés (2%) ont répondu avoir comme frein à la prescription de Zostavax® : « Manque de confiance envers les laboratoires ». Ils sont aussi 12 (10%) à déclarer qu'il y a déjà trop de vaccins au calendrier actuellement. Dans l'étude du Dr Carrasco 26% des médecins interrogés citaient comme frein le « manque de recul devant un vaccin trop récent » à 26% et le « manque de confiance » à 3% ce qui est comparable à nos résultats et montre que ce sentiment de méfiance bien que minoritaire reste présent et ne tend pas à s'affaiblir.

IV.1.3. Caractéristiques des non prescripteurs et des forts prescripteurs

Dans les objectifs secondaires de recherche, je m'étais proposé de découvrir s'il existe ou non des caractéristiques particulières chez les plus faibles prescripteurs du vaccin contre le zona et des facteurs favorisant chez les prescripteurs forts.

Dans les analyses multivariées, afin d'arriver à des effectifs significatifs dans les différents sous-groupes j'ai regroupé dans la première, les médecins ayant déclaré n'avoir jamais prescrit Zostavax® et ceux l'ayant prescrit moins d'une fois par an depuis sa sortie. Ce groupe constitue les non-prescripteurs ou faibles prescripteurs. Dans l'autre groupe j'ai cumulé les effectifs des médecins prescrivant Zostavax® au moins une fois par an puisque les prescripteurs réellement « forts » se sont avérés être extrêmement peu nombreux en réalité (6 soit 4% pour 5 à 10 fois par an et 2 soit 1% pour plus de 10 fois par an). Dans la deuxième analyse j'ai gardé ce regroupement de prescripteurs forts mais j'ai séparé les non prescripteurs et les prescripteurs faibles (moins d'une fois par an).

Si on s'intéresse au profil des deux seuls médecins déclarant prescrire Zostavax® plus de 10 fois par an on trouve beaucoup de similitudes. Ce sont des hommes d'âges moyen et proche (45 et 49 ans) avec une grosse activité (44 et 40 actes par jour rapportés en moyenne), exerçant en milieu urbain et ayant pour source de lecture scientifique principale internet. Tous deux ont un avis très positif sur les vaccins en général et sur le vaccin contre le zona également. Ils connaissent bien entendu tous deux le nom commercial du vaccin et les recommandations qui s'y rapportent. Zostavax® est dans les habitudes de prescription de ces deux médecins et ce n'est pas le passage au calendrier vaccinal qui a influencé leurs habitudes de prescription. Ils sont tous les deux prêts à prescrire Zostavax® à la demande du patient dans le cadre de l'AMM même avant 65 ans et assurent avoir l'intention de prescrire Shingrix® à sa sortie. Si l'on regarde les différences entre ce deux médecins, elles existent mais il y en a peu : un exerce en groupe et l'autre seul, un a connu un cas de zona dans son

entourage récemment, l'autre non, un est installé depuis 21 ans l'autre depuis 4 ans, un est maître de stage universitaire et l'autre non, enfin, un d'entre eux reçoit les délégués médicaux l'autre non. Même si compte tenu du faible effectif dans ce sous-groupe, la similitude de ces deux profils n'est pas statistiquement significative il est intéressant de voir que si on s'intéresse aux analyses multivariées de notre étude, le sexe est ressorti comme significativement corrélé au niveau de prescription (Tableau 6) avec une tendance plus forte chez les hommes à être de forts prescripteurs (26% d'entre eux contre 7% des femmes seulement) et une tendance plus importante chez les femmes à n'avoir jamais prescrit le vaccin (62% des femmes contre 46% des hommes). Résultats significatifs avec p-value à 0.013. On retrouve cette tendance dans le tableau 5 avec une tendance plus grande chez les hommes à être des prescripteurs habituels (résultats non significatifs mais p-value toutefois à la limite à 0.06).

De façon plus générale, on retrouve dans la plupart des paramètres testés au début du questionnaire et concernant les données personnelles et les caractéristiques de l'exercice des médecins interrogés, seulement quelques corrélations anecdotiques avec le niveau de prescription ou l'habitude de prescription de Zostavax®. Dans une deuxième partie, l'ensemble des paramètres concernant le vaccin contre le zona ressortent des analyses liées entre elles avec deux profils bien distincts : prescripteur et non prescripteur.

En ce qui concerne l'âge des médecins, même si aucune statistique ne s'est avérée significative on constate une diminution de la proportion des non-prescripteurs quand l'âge augmente (64% des moins de 40 ans, 50% des 40-49 ans et 45% des 50-59 ans) et a contrario, on constate une augmentation de la proportion de prescripteurs forts avec l'augmentation de la tranche d'âge (11% des moins de 40 ans, 17% des 40-49 ans, 21% des 50-59 ans et 24% des 60 ans et plus) (Tableau 6). De même, la proportion de médecin qui déclarent que Zostavax® fait partie des habitudes de prescription augmente avec l'âge sans que toutefois les résultats soient significatifs statistiquement (Tableau 5).

Si aucune tendance ne se dégage concernant l'affect vis à vis de la maladie ou concernant la durée d'installation, en revanche, les médecins ayant une activité plus importante en nombre d'actes ont plus tendance à être des prescripteurs forts. Les médecins effectuant peu d'actes, quant à eux, semblent plus, n'avoir jamais prescrit Zostavax® (résultats non significatifs). On retrouve cette tendance si on s'intéresse à l'intégration du vaccin aux habitudes de prescription (10% de prescripteurs habituels chez les médecins effectuant moins de 25 actes par jour et augmentation progressive jusqu'à 33% des médecins réalisant 35 actes et plus par jour).

Toujours avec des résultats statistiquement non significatifs les gros prescripteurs et les prescripteurs habituels sont plutôt retrouvés chez les maîtres de stages universitaires et chez les médecins recevant les visiteurs médicaux. L'exercice seul ou en groupe ne semble pas avoir d'impact.

Le lieu d'exercice n'est pas corrélé à l'intégration aux habitudes de prescription mais il est significatif si on s'intéresse au niveau de prescription avec une plus forte proportion de non prescripteurs ainsi que de forts prescripteurs en milieu plutôt rural et une plus grande proportion de prescripteurs faibles en milieu urbain (p-value 0.02).

De façon significative (p-value 0.018), les lecteurs quotidiens d'articles scientifiques sont plus fréquemment des prescripteurs forts (28% contre 15%) et ceux qui ne lisent pas quotidiennement ou ne lisent pas du tout sont plus fréquemment des non prescripteurs (60% contre 36%). Toutefois il n'a pas été possible de trouver une corrélation avec les sources de

lectures principales déclarées par les médecins, ce qui aurait pu être attendu compte tenu des positions régulières de la revue prescrire plutôt défavorable au vaccin contre le zona.

De façon significative et sans surprise les prescripteurs forts et les médecins ayant Zostavax® pour habitude de prescription déclarent connaître le vaccin dans 100% des cas pour ces deux groupes distincts. Ces deux groupes ont plutôt tendance à connaître son nom commercial et à connaître les recommandations le concernant. Ils sont aussi en toute logique plus nombreux à avoir un avis très positif ou positif sur le vaccin et sont plus enclins à le prescrire à la demande du patient et sont beaucoup plus enthousiastes en ce qui concerne la perspective de sortie du nouveau vaccin prochainement.

Si on devait synthétiser, le profil qui aurait tendance à prescrire le plus serait un homme, dans la soixantaine, avec une activité soutenue à plus de 35 actes par jour, maître de stage universitaire, recevant les visites des délégués médicaux, exerçant en milieu rural, lisant quotidiennement de la littérature scientifique et ayant un avis très positif sur les vaccins y compris le vaccin contre le zona. Le profil qui aurait tendance à n'avoir jamais prescrit Zostavax® serait plutôt celui d'une femme de moins de 40 ans, avec une activité faible à moins de 25 actes par jour. Elle ne serait pas maître de stage universitaire et ne recevrait pas les visiteurs médicaux. Elle exercerait en milieu rural en groupe et ne lirait pas quotidiennement de la littérature scientifique. Enfin elle aurait un avis plus nuancé sur les vaccins en général et sur le vaccin contre le zona en particulier. On retrouve à peu près des profils similaires si on s'intéresse au fait d'avoir intégré ou non Zostavax® aux habitudes de prescription ce qui paraît logique.

Un résultat peut paraître étonnant, il s'agit du faible impact sur les habitudes de prescription du passage de Zostavax® au calendrier vaccinal (80% des médecins s'étant déclarés non influencés dans leurs habitudes de prescription). Ce résultat pourrait s'expliquer par un biais de compréhension de la question posée ou alors si la question a été correctement comprise, par le fait que les médecins qui ont décidé de prescrire le vaccin étaient déjà convaincus au moment de l'AMM, lorsque le vaccin a été présenté par les délégués médicaux et lorsqu'il faisait l'objet de nombreux articles dans les revues scientifiques. De même, ceux qui ne le prescrivent pas étaient peut-être déjà réticents au moment de la sortie de Zostavax® et n'ont pas été plus convaincu lors du passage au calendrier vaccinal. Peut-être aussi que le médecin généraliste corrézien est tout simplement « un médecin de caractère qui ne se laisse pas dicter sa conduite par des recommandations et des statistiques » comme m'a déclaré un médecin de Tulle lors de mon recueil de données.

IV.1.4. Autres remarques sur les résultats

La moyenne d'âge des médecins généralistes de Corrèze retrouvée dans l'étude est de 52,3 ans. Elle était de 51,1 ans toutes spécialités confondues au 1^{er} janvier 2020 un an plus tôt ce qui est cohérent (88). Le département s'inscrit à peine au-dessus de la moyenne nationale des médecins généralistes qui est de 50,1 ans. Le sexe ratio est lui aussi dans la moyenne nationale avec 37% de femmes parmi les généralistes à exercice libéral en Corrèze contre 36,4% au niveau national (89).

5% des médecins interrogés ne connaissent pas l'existence d'un vaccin contre le zona et 31% des médecins ne connaissent pas les recommandations qui s'y rapportent. Cela remet

en question la capacité du médecin à faire face à son devoir d'information vis-à-vis de son patient et cela à plus forte raison maintenant que ce vaccin est inscrit au calendrier vaccinal.

Enfin, la méfiance et le manque de recul, évoqués comme frein à la prescription du vaccin dans les travaux des docteurs Poinas, Carrasco et Fournier n'apparaît pas du tout dans mon travail de recherche et n'a, à aucun moment, été évoqué dans les questionnaires ou dans les conversations échangées avec les médecins pendant ma collecte de données. Ceci pourrait signer un début d'évolution favorable, d'autant que le pourcentage de médecins n'ayant jamais prescrit le vaccin dans mon étude est de 52% alors qu'il était de 61%, il y a 2 ans dans les résultats de recherche du Dr Carrasco.

IV.1.5. Perspectives dans l'amélioration de la prescription du vaccin

Il faut en premier lieu poursuivre la sensibilisation des médecins généralistes à l'épidémiologie du zona et à sa prévalence qui est plus élevée que la représentation qu'ils en ont la plupart du temps. Il faut aussi mettre l'accent sur la bonne efficacité du vaccin. Afin de pouvoir convaincre son patient, le médecin doit être en premier lieu, lui-même convaincu du bien-fondé et de l'importance du traitement.

Actuellement l'information relative au zona, à ses complications, aux NPZ et au vaccin qui émane des autorités de santé est très faible, et mettre l'accent sur ces informations par des campagnes ponctuelles et répétées pourrait avoir un impact positif sur la prescription du vaccin et la diminution de la prévalence de la maladie et de ses complications.

La valorisation de l'acte de vaccination dans la pratique médicale est une autre piste, notamment à travers la ROSP. Une incitation financière pourrait participer à motiver les médecins à effectuer cet acte de prévention et à moins brandir l'argument du manque de temps ou du manque de priorité de cette vaccination contre le zona.

Il faut aussi être raisonnable quant aux perspectives d'amélioration qui sont aussi inhérentes aux particularités du système de santé français et à la mentalité française. Aux Etats-Unis en 2018 une étude montrait que 76% des médecins interrogés déclaraient que le vaccin contre le zona était une priorité clinique importante et que presque tous les médecins (99%) considéraient les recommandations du Centre de contrôle et de prévention de la maladie comme importantes pour la détermination des pratiques de vaccination (90). Ceci contraste avec la considération des médecins, ressortant de notre étude, concernant les recommandations.

IV.2. Retour d'expérience sur le recueil de données en temps réel et en présentiel

Les modalités de ce travail ont permis plusieurs choses :

- Couvrir la quasi-totalité de l'ensemble des médecins généralistes exerçant en libéral d'un département et pouvoir établir des conclusions quant à cette population médicale.

- La réponse au questionnaire en direct a permis à plusieurs reprises de donner des éclaircissements, au besoin, s'il existait un doute sur le sens d'une question sans influencer pour autant les réponses.
- Cette méthode m'a également évité d'avoir des questionnaires incomplets ou inexploitable puisque j'ai pu les relire en direct et demander de compléter certains items oubliés ou réponses incomplètes (150 questionnaires complets et exploitable sur 150 rendus).
- Après le questionnaire, dans un tiers des cas, une conversation plus ou moins brève s'est enclenchée autour du sujet de ce travail et j'ai ressenti un réel intérêt pour le zona et pour le vaccin contre cette maladie chez une majorité des médecins.
- De façon plus générale, les échanges avec l'ensemble des médecins généralistes d'un département ont été pour moi source de nombreuses informations pratiques dans la perspective d'une installation imminente comme médecin généraliste à exercice libéral dans un département limitrophe.

L'accueil des médecins a été chaleureux, confraternel, et bienveillant dans une majorité des cas. Parfois avec un intérêt caché pour la recherche de remplaçants éventuels ou de successeurs dans la perspective d'un départ prochain. J'ai été souvent mieux accueilli par les médecins plus âgés que par les jeunes médecins et systématiquement bien accueilli par les médecins étrangers ou d'origine étrangère quel que soit leur âge. Peu de médecins ont refusé de participer à l'étude (3 sur 161), mais parmi ces trois médecins, 2 ont fait preuve de violence verbale et d'insultes à mon encontre malgré mes efforts de politesse, d'humilité, de discrétion et mes explications en termes de besoins scientifiques.

IV.3. Forces et limites de l'étude

Le choix de réaliser une étude observationnelle descriptive m'a paru évident lors de ma décision de réaliser une enquête de pratique. Bien qu'il s'agisse d'un type d'étude avec un faible niveau de preuve, elle ne présente pas moins, pour autant, un certain nombre de points intéressants.

IV.3.1. Forces de l'étude

Ce type d'étude permet de balayer de nombreux paramètres au sein d'une population définie à un moment précis et peut constituer une piste de recherche pour de futurs travaux prospectifs.

Une autre force de ce travail, est qu'elle n'a pas été commandée ou financée par l'industrie pharmaceutique.

Le sujet de l'étude est un sujet regroupant les thèmes de la médecine générale, de l'infectiologie, de la prévention en santé et de la santé publique

L'intérêt et la principale force de ce travail réside dans l'originalité de la démarche de recueil des données qui a fait preuve de son efficacité, puisqu'à l'échelle départementale j'ai pu obtenir 150 réponses complètes au questionnaire sur les 161 médecins généralistes libéraux de Corrèze soit un taux de réponse de plus de 93%. Ce taux de réponses est très au-dessus du taux que l'on retrouve lors de l'envoi massif par mail de questionnaires (méthode utilisée en grande majorité pour ce type d'étude) et qui se situe plutôt entre 7 et 15% en fonction du département, du sujet de l'étude et de la taille et de la forme du questionnaire. L'ensemble de mes données a été recueilli en 4 semaines ce qui n'est finalement pas plus long que le délai de réponse attendu lors des envois par mail.

Enfin, comme la quasi-totalité de la population étudiée a répondu au questionnaire on peut sans risque et de façon systématique, donner des conclusions générales relatives à cette population des médecins généralistes libéraux corréziens.

IV.3.2. Limites de l'étude

IV.3.2.1. Le manque de puissance

Malgré le taux élevé de réponse et la couverture d'un de l'ensemble d'un département, le nombre total de questionnaires exploité s'élève à 150. Ce nombre de réponse est satisfaisant pour des statistiques univariées ou pour dégager des tendances mais cela rend les analyses multivariées plus complexes avec des effectifs souvent faibles ou inexistantes dans les sous-groupes. Même en regroupant les sous-groupes en groupes plus importants il a parfois été difficile d'arriver à des résultats significatifs.

Il aurait fallu étendre le recueil de données à plusieurs départements pour arriver à un nombre plus grand de données exploitables mais les contraintes temporelles et matérielles rendaient complexe la poursuite sur un plus long terme de ce type de démarche.

J'aurai également pu combiner mon type de recueil de donnée à l'échelle départementale avec un mode de recueil plus classique par envoi massif du questionnaire par mail, par exemple à l'échelle régionale et ainsi procéder à une analyse plus fine des résultats.

IV.3.2.2. Les biais

IV.3.2.2.1. Biais de sélection

Avec ma méthode de recueil de données, j'ai en grande partie minimisé le biais de sélection puisque je me suis intéressé à recueillir l'ensemble des médecins du département. Toutefois, il reste 11 médecins dont je n'ai pas pu obtenir la participation et on ne peut exclure la possibilité de positions extrêmes sur le sujet d'étude chez ces médecins non répondants.

J'ai choisi arbitrairement le département de Corrèze, principalement pour sa proximité géographique, le nombre de médecins exerçant dans ce département et la composition qui m'a semblé équilibrée entre ville et campagne. J'aurai peut-être eu des résultats différents en réalisant l'étude sur un autre département.

IV.3.2.2.2. Biais de déclaration

Dans ce type d'étude les réponses sont déclaratives, il existe donc de façon inhérente un biais de déclaration étant donné l'impossibilité de vérifier la véracité des propos des participants. Les médecins peuvent répondre de manière erronée quant à leurs pratiques. J'ai minimisé ce biais au maximum en garantissant l'anonymat aux participants et je pense que ma présence lors du recueil des données a également participé à le minimiser avec une franchise plus à même de se manifester face à un confrère.

IV.3.2.2.3. Biais de réponse

Le questionnaire de cette étude comportait certaines questions fermées qui ont pu influencer les réponses. Ces réponses fermées proposées sous forme de questions à choix multiples ont l'avantage de faire gagner du temps au médecin répondeur mais par ailleurs, toujours à cause du facteur temps, les médecins répondent parfois rapidement sans trop réfléchir.

IV.3.2.2.4. Biais de mémoire

Toujours en lien avec le type d'étude choisi, on peut penser que les médecins interrogés ne se souviennent pas forcément du nombre exact de vaccins prescrits ou des raisons qui les ont poussés ou non à intégrer Zostavax® à leurs habitudes de prescription.

IV.3.2.2.5. Biais d'avis

A travers le thème abordé, le postulat de départ et les questions posées, notre avis transparait et cela influence et oriente aussi probablement les réponses des médecins interrogés.

Conclusion

Notre enquête de pratique, quantitative, descriptive, menée sur 150 médecins généralistes installés en Corrèze et exerçant en libéral, nous a permis d'étudier l'avis de ces médecins par rapport à la vaccination contre le zona et nous a permis de définir dans quelles proportions la prescription de Zostavax®, intégré depuis 5 ans au calendrier vaccinal était ou non intégrée aux habitudes de prescription. Nous avons également constaté qu'un grand nombre de médecins (52%) déclare n'avoir encore jamais prescrit ce vaccin et qu'une grande majorité des autres le prescrivaient de façon presque anecdotique, à savoir moins d'une fois par an, bien que l'avis global concernant ce vaccin semble majoritairement positif (53%). Cet avis positif est renforcé par l'intention grandement majoritaire de prescrire à la demande du patient et de prescrire à sa sortie le nouveau vaccin qui n'est pas un vaccin vivant atténué (Shingrix®). Aucun des participants ne prescrit pourtant à hauteur du nombre attendu si on s'en tient aux recommandations du calendrier vaccinal ce qui est confirmé par les données de déstockage du vaccin par les centrales de distribution de produits pharmaceutiques locales.

Le frein qui ressort en immense majorité est l'oubli de le prescrire (70% des médecins n'ayant pas intégré Zostavax® à leurs habitudes de prescription). Loin devant les autres raisons et le manque de recul évoqué dans de précédentes études et qui semble aujourd'hui avoir disparu. Le manque d'informations est cité à 27% et associé à l'oubli de prescrire pourrait être une piste en vue d'une campagne d'information et de sensibilisation de la part des autorités de santé qui remplirait un rôle informatif et également ferait office de pique de rappel. La significativité des résultats concernant la connaissance du vaccin, de son nom et de ses recommandations dans le profil des prescripteurs forts du vaccin ($p=0,036$, $p=1,9.10^{-5}$ et $1,5.10^{-8}$ respectivement) va également dans ce sens et arguent en faveur d'une information plus claire, plus régulière à apporter aux médecins généralistes dans l'objectif d'augmenter le niveau de prescription de Zostavax®, la couverture vaccinale et la survenue de complication à la suite de cette maladie. Les autres freins sont beaucoup moins cités et en particulier ceux liés au manque de confiance envers les laboratoires (2%) ou au manque de recul vis-à-vis de ce vaccin qui commence à ne plus être si récent (0%).

L'absence de levier sur les paramètres significativement identifiés concernant les prescripteurs forts du vaccin (Hommes $p=0,013$, exercice en milieu rural ou semi rural $p=0,018$, lecture scientifique quotidienne $p=0,018$) ne laisse pas beaucoup d'autre perspective quant à d'éventuelles mesures à prendre dans ce sens. On peut toutefois se dire qu'une incitation financière, via une revalorisation des actes de prévention, avec une éventuelle intégration à la ROSP pourrait avoir un impact.

Lorsque Shingrix® arrivera sur le marché en France, il faudra que les laboratoires MSD® jouent le jeu d'une information soutenue, de grande ampleur et avec documents scientifiques à fort niveau de preuve à l'appui, pour ne pas tomber dans le même piège que Sanofi® avec Zostavax® et que ce vaccin ne devienne pas à son tour une prescription fantôme.

Références bibliographiques

1. 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.
2. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain*. févr 2012;153(2):342-9.
3. Zostavax® vaccin vivant atténué du virus varicelle-zona [Internet]. HAS; Disponible sur: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/zostavax_avis_defficience_m.pdf
4. Arrêté du 5 juin 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. JORF n°0132 du 10 juin 2015 2015. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/6/5/AFSS1512658A/jo/texte>
5. Poinas C. Freins et leviers de la vaccination contre le zona en médecine générale: étude qualitative auprès des médecins généralistes installés dans la Loire [Internet] [Thèse d'exercice en médecine générale]. Lille 2; 2017. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/78df1b63-846d-4951-85d8-d36b1540838a>
6. Cotin S. Cytomégalo virus humain, mutations de résistances, et nouveaux antiviraux [Internet] [Thèse de science]. Limoges; 2011. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/f3d249e6-e73f-444a-a399-704ab7479c43/blobholder:0/2011LIMO310B.pdf>
7. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, éditeurs. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 2 p.
8. McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res*. avr 2006;117(1):90-104.
9. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. déc 2004;4(12):725-38.
10. Estep RD, Messaoudi I, Wong SW. Simian herpesviruses and their risk to humans. *Vaccine*. 26 mai 2010;28 Suppl 2:B78-84.
11. Davison AJ. Evolution of the herpesviruses. *Vet Microbiol*. 22 avr 2002;86(1-2):69-88.
12. Baker ML, Jiang W, Rixon FJ, Chiu W. Common ancestry of herpesviruses and tailed DNA bacteriophages. *J Virol*. déc 2005;79(23):14967-70.
13. McGeoch DJ, Cook S, Dolan A, Jamieson FE, Telford EA. Molecular phylogeny and evolutionary timescale for the family of mammalian herpesviruses. *J Mol Biol*. 31 mars 1995;247(3):443-58.
14. Karlin S, Mocarski ES, Schachtel GA. Molecular evolution of herpesviruses: genomic and protein sequence comparisons. *J Virol*. mars 1994;68(3):1886-902.
15. Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. *Traité de virologie médicale*. 2019.
16. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.

17. Weller SK. Alphaherpesviruses: molecular virology [Internet]. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2011 [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=6118860>
18. ADELON NP. Dictionnaire de médecine. tome 6. 1821.
19. A Theoretical and Practical Treatise on the Diseases of the Skin. Br Foreign Med Rev. juill 1836;2(3):147-58.
20. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. J Gen Virol. sept 1986;67 (Pt 9):1759-816.
21. Sadzot-Delvaux C, Baudoux L, Defechereux P, Piette J, Rentier B. Overview of the replication cycle of varicella-zoster virus. Contrib Microbiol. 1999;3:21-42.
22. Fournier B. Évaluation des connaissances des Médecins Généralistes du Nord Pas-de-Calais sur le vaccin contre le zona : Zostavax(R) [Internet] [Thèse d'exercice en médecine générale]. Lille; 2018. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/0a21d0c7-174b-4c02-95f3-f33c589ee26c>
23. Piette J, Defechereux P, Baudoux L, Debrus S, Merville MP, Rentier B. Varicella-zoster virus gene regulation. Neurology. déc 1995;45(12 Suppl 8):S23-27.
24. Item 84 – Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : varicelle et zona. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. nov 2008;135(11):F25-31.
25. Floret D. Varicelle et zona de l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. avr 2020;33(2):52-68.
26. Beaucoueste X. Zostavax®, vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes : intérêt en santé publique [Thèse d'exercice en pharmacie]. [mars 2016]: Bordeaux;
27. Bilan annuel 2019 du reseau sentinelle [Internet]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/document/5017>
28. 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.
29. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis. 10 avr 2013;13:170.
30. Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. Curr Opin Immunol. août 2012;24(4):494-500.
31. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Wkly Epidemiol Rec. 20 juin 2014;89(25):265-87.
32. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. J Pain. janv 2008;9(1 Suppl 1):S3-9.
33. Johnson JL, Amzat R, Martin N. Herpes Zoster Ophthalmicus. Prim Care. sept 2015;42(3):285-303.
34. Mathis S, Gil R, Neau JP. [Neurological complications of Herpes zoster]. Rev Neurol (Paris). sept 2006;162(8-9):879-87.

35. Liard F, Alain S, Blanchon T. Le zona de Z à A. Paris: Éd. Med-Line; 2008.
36. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes*. sept 2007;14 Suppl 2:35-9.
37. Stowasser M, Cameron J, Oliver WA. Diaphragmatic paralysis following cervical herpes zoster. *Med J Aust*. 5 nov 1990;153(9):555-6.
38. 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*. 2012;51(10):1259-63.
39. 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*. nov 2009;40(11):3443-8.
40. Mirouse A, Vignon P, Piron P, Robert R, Papazian L, Géri G, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care*. 7 juin 2017;21(1):137.
41. Schmader K. Postherpetic neuralgia in immunocompetent elderly people. *Vaccine*. nov 1998;16(18):1768-70.
42. Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet*. 25 juin 1994;343(8913):1648.
43. Drolet M, Brisson M, Schmader K, Levin M, Johnson R, Oxman M, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. *J Pain*. nov 2010;11(11):1211-21.
44. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*. oct 1996;67(2-3):241-51.
45. Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM, Spiegelman D, Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med*. 9 juin 1997;157(11):1217-24.
46. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan ISF, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain*. août 2004;5(6):344-56.
47. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*. juin 1993;2(3):169-80.
48. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. juin 1983;67(6):361-70.
49. Schmader KE, Sloane R, Pieper C, Coplan PM, Nikas A, Saddier P, et al. The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. *Clin J Pain*. août 2007;23(6):490-6.
50. *Prescrire*. mars 2012;178.
51. *Prescrire*. févr 2016;104.
52. Vidal 2019: le dictionnaire. 2019.
53. VIDAL(r) [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
54. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax® [Internet]. Site: HCSP; 2013 oct. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390>

55. ZOSTAVAX, vaccin zona vivant atténué [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2014 oct. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/zostavax_sapub_ct13478.pdf
56. 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.* avr 2012;54(7):922-8.
57. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2012;55(10):1320-8.
58. 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.
59. Gnann JW. Vaccination to prevent herpes zoster in older adults. *J Pain.* janv 2008;9(1 Suppl 1):S31-36.
60. Benson CA, Andersen JW, Macatangay BJC, Mailliard RB, Rinaldo CR, Read S, et al. Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults With CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 13 nov 2018;67(11):1712-9.
61. Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. *HIV Med.* avr 2016;17(4):305-10.
62. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ.* 9 nov 2010;182(16):1731-6.
63. Rabaud C, Rogeaux O, Launay O, Strady C, Mann C, Chassany O, et al. Early antiviral treatment fails to completely prevent herpes-related pain. *Med Mal Infect.* déc 2013;43(11-12):461-6.
64. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2009;(2):CD006866.
65. 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.
66. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* janv 2011;152(1):14-27.
67. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD005454.
68. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE, Guatelli JC, Betts RF, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis.* 15 août 2013;208(4):559-63.
69. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥50 years of age: A randomized trial. *Vaccine.* 5 juill 2018;36(29):4278-86.

70. Khan N, Shah Y, Trivedi C, Lewis JD. Safety of herpes zoster vaccination among inflammatory bowel disease patients being treated with anti-TNF medications. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2017;46(7):668-72.
71. Carrasco M. Enquête de pratiques, auprès des médecins généralistes du Gers et du Tarn, concernant la prescription du vaccin préventif du zona et des névralgies post-zostéreinnes chez les patients âgés de 65 à 74 ans [Thèse d'exercice en médecine générale]. Toulouse III.
72. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine.* 28 nov 2007;25(49):8326-37.
73. van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine.* 25 févr 2009;27(9):1454-67.
74. Ferahta N, Achek I, Dubourg J, Lang P-O. [Vaccines against Herpes zoster: Effectiveness, safety, and cost/benefit ratio]. *Presse Med.* févr 2016;45(2):162-76.
75. Lang P-O. Le vaccin contre le zona : que faut-il en penser ? *Médecine thérapeutique.* 2015;202-8.
76. Meyers JL, Madhwani S, Rausch D, Candrilli SD, Krishnarajah G, Yan S. Analysis of real-world health care costs among immunocompetent patients aged 50 years or older with herpes zoster in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 3 août 2017;13(8):1861-72.
77. Chiyaka ET, Nghiem VT, Zhang L, Deshpande A, Mullen PD, Le P. Cost-Effectiveness of Herpes Zoster Vaccination: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* févr 2019;37(2):169-200.
78. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis.* oct 2012;206(8):1280-90.
79. Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. *Drugs Aging.* déc 2018;35(12):1031-40.
80. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 28 mai 2015;372(22):2087-96.
81. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 15 sept 2016;375(11):1019-32.
82. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, Chlibek R, David MP, Richardus JH, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 3 juin 2018;14(6):1370-7.
83. McElhaney JE, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Chlibek R, Diez-Domingo J, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of an Investigational Subunit Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 60 Years and Older: Results From the ZOE-50 and ZOE-70 Efficacy Studies. *Open Forum Infectious Diseases.* 1 déc 2016;3(suppl_1):127.

84. Ocran-Appiah J, Boutry C, Hervé C, Soni J, Schuind A, ZOSTER-056 Study Group. Safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged 50 years or older. A phase IIIB, non-randomized, multinational, open-label study in previous ZOE-50 and ZOE-70 placebo recipients. *Vaccine*. 3 janv 2021;39(1):6-10.
85. Curran D, Patterson B, Varghese L, Van Oorschot D, Buck P, Carrico J, et al. Cost-effectiveness of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in older adults in the United States. *Vaccine*. 9 août 2018;36(33):5037-45.
86. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis*. 12 déc 2017;216(11):1352-61.
87. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:295–301.
88. Gérard-Varet JF et la commission des études statistiques de l'ordre national des médecins, Atlas de la démographie médicale en France. Etat des lieux au 1^{er} janvier 2020. Conseil national de l'ordre des médecins, disponible sur : https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1grhel2/cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf
89. Site du Ministère de la Santé et des Solidarité. La démographie des médecins (RPPS). 2016. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/rpps_medecins_-_synthese_des_effectifs_au_1er_jan2015.pdf
90. Tsui E, Gillespie C, Perskin M, Zabar S, Cohen EJ. Evaluating Physician Attitudes and Practices Regarding Herpes Zoster Vaccination. *Cornea*. August 2018.

Annexes

Annexe 1. Exemple de ZBPI	91
Annexe 2. Plaquette du calendrier vaccinal 2020.....	94
Annexe 3. Questionnaire de l'étude	95

Annexe 1. Exemple du ZBPI

STUDY ID #: _____	DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE	HOSPITAL #: _____
-------------------	------------------------------	-------------------

ZOSTER BRIEF PAIN INVENTORY (ZBPI)

Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI) Instructions
People with shingles may have many kinds of pain or discomfort in the area of their shingles rash. These sensations may persist or come back in the area of the shingles rash even after the rash disappears .
When answering the following questions about pain , please include all kinds of pain in the area of your shingles rash, including pain triggered by air blowing on the skin, by clothing rubbing against the skin, or by hot or cold temperatures.
Do not include pain or discomfort that is unrelated to your shingles, such as low back pain, arthritis pain, or headache.

STUDY ID #: _____ DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE HOSPITAL #: _____

ZOSTER BRIEF PAIN INVENTORY (ZBPI)

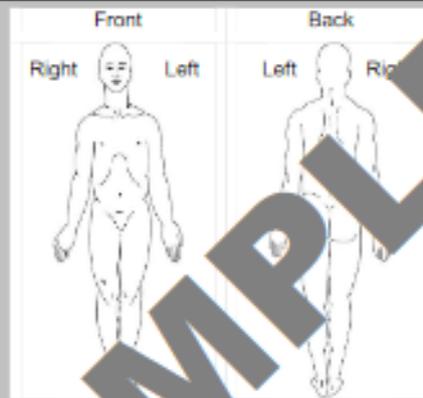
Date: ____/____/____ Time: _____

Name: _____
Last First Middle Initial

1. Have you had any pain caused by your shingles in the last 24 hours?

1. Yes 2. No

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an "X" on the area that hurts the most.



3. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **worst** in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

4. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **least** in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

5. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the **average** in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

6. Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have **right now**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

STUDY ID #: _____ DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE HOSPITAL #: _____

ZOSTER BRIEF PAIN INVENTORY

Date: ____/____/____ Time: _____

Name: _____
 Last First Middle Initial

7. Are you receiving any treatments or medications for your shingles pain?

1. Yes 2. No

8. In the last 24 hours, how much relief have these treatments or medications provided for your shingles pain? Please circle the one percentage that most shows how much relief you have received.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
 No Relief Complete Relief

9. Circle the one number that describes how, in the last 24 hours, shingles pain has interfered with your:

A. General Activity

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Does not Interfere Completely Interferes

B. Mood

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Does not Interfere Completely Interferes

C. Walking Ability

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Does not Interfere Completely Interferes

D. Normal Activities (includes both work outside the home and housework)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Does not Interfere Completely Interferes

E. Relations with other people

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Does not Interfere Completely Interferes

F. Sleep

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Does not Interfere Completely Interferes

G. Enjoyment of life

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Does not Interfere Completely Interferes

Annexe 2. Plaquette du calendrier vaccinal du ministère des solidarités et de la santé 2020

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2020 calendrier simplifié des vaccinations

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons							6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois						
BCG													
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans
Coqueluche													
Haemophilus influenzae de type b (HIB)													
Hépatite B													
Pneumocoque													
Méningocoque C													
Rougeole-Oreillons-Rubéole													
Papillomavirus humain (HPV)													
Grippe													Tous les ans
Zona													

Les vaccinations contre la diphtérie, la poliomyélite, le tétanos, l'*Haemophilus b*, l'hépatite B, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le pneumocoque et le méningocoque sont **obligatoires** chez les nourrissons avant l'âge de 18 mois.

Qu'est-ce que ça veut dire « être à jour » ?
« Être à jour » c'est avoir reçu les vaccins nécessaires en fonction de son âge et avec le bon nombre d'injections pour être protégé.

Si mes vaccins ne sont pas « à jour » ?
Il n'est pas nécessaire de tout recommencer, il suffit de reprendre la vaccination au stade où elle a été interrompue. On parle de « rattrapage ».

Pour en savoir plus

VACCINATION INFO SERVICE.FR
Le site de référence qui répond à vos questions

Une question ? Un conseil ? Parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, votre sage-femme ou votre infirmier.




Méningocoque C
À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans inclus, une dose unique est recommandée pour ceux qui ne sont pas déjà vaccinés.

Rougeole-Oreillons-Rubéole
Pour les personnes nées à partir de 1980, être à jour signifie avoir eu deux doses de vaccin.

Papillomavirus humain (HPV)
La vaccination est recommandée chez les filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans inclus. La vaccination des garçons aux mêmes âges sera mise en place à partir du 1^{er} janvier 2021. De plus, la vaccination est recommandée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans.

Grippe
La vaccination est recommandée, chaque année, notamment pour les personnes à risque de complications : les personnes âgées de 65 ans et plus, celles atteintes de certaines maladies chroniques dont les enfants à partir de 6 mois, les femmes enceintes et les personnes obèses (IMC > 40 kg/m²).

Zona
La vaccination est recommandée chez les personnes âgées de 65 à 74 ans inclus.

DT01-016-20PC Mise à jour : avril 2020

Annexe 3. Questionnaire de l'étude

QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE VACCIN ZONA

1. Données personnelles

- a. Sexe : M F
- b. Age : ans
- c. Y a-t-il dans les 3 dernières années dans votre entourage proche (parents, enfants, vous-même...) des cas de zona ou de douleurs post zostérienne ?
Oui Non

2. Exercice

- a. Durée installation : ans
- b. Moyenne nombre d'actes par jour : actes
- c. Maître de stage universitaire ? Oui Non
- d. Reçoit la visite médicale ? Oui Non
- e. Exerce : En groupe Seul
- f. Lieu exercice : Rural Semi rural Urbain
- g. Lecture scientifique : Quotidienne Mensuelle Jamais ou presque
- h. Quelle source principalement ?

-

3. Avis général sur les vaccins

- Très positif Positif Mitigé Négatif Très négatif

4. Vaccin zona

- a. Connaissez-vous le vaccin contre le zona ? Oui Non
- b. Connaissez-vous spontanément son nom commercial ? Oui Non
- c. Connaissez-vous les recommandations le concernant ? Oui Non
- d. Quel est votre avis général sur ce vaccin ?

Très positif Positif Mitigé Négatif Très négatif Ne connais pas

Pourquoi ?

- e. Fait-il parti de vos habitudes de prescription ? Oui Non
- f. Si Non, pourquoi ? (Plusieurs réponses possibles)
 - Manque de temps Manque d'informations Manque d'efficacité
 - Déjà trop de vaccins Globalement contre les vaccins
 - Type de vaccin (vivant atténué) Antiviraux déjà satisfaisants
 - Manque de confiance envers les laboratoires
 - N'y pense pas Autre
 - Précision :
- g. L'avez-vous déjà prescrit au moins une fois ? Oui Non

- h. Si Oui, combien de fois par an environ le prescrivez-vous ?
Moins d'1x/an 1 à 5x/an 5 à 10 x/an + de 10x/an
- i. Le passage au calendrier vaccinal en 2016 a-t-il changé vos habitudes de prescription concernant ce vaccin ? Oui Non
- j. Si un patient de 65 à 74 ans non immunodéprimé vous le demande en consultation, le lui prescrivez-vous ? Oui Non
- k. Si un patient de 50 à 64 ans non immunodéprimé vous le demande en consultation, le lui prescrieriez-vous ? Oui Non

5. Perspectives

D'ici 3 ans un autre vaccin zona plus performant, qui n'est pas un vaccin vivant atténué et qui est déjà commercialisé dans d'autres pays va certainement être disponible en France. Seriez-vous prêt à le prescrire ?

Oui Probablement Ne sait pas Probablement pas Non

6. Autre(s) suggestion(s) ou commentaires(s) :

-

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Zostavax® une prescription fantôme ? Enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Corrèze

Introduction : Le zona est une maladie fréquente avec des complications qui surviennent dans environ la moitié des cas et qui peuvent impacter l'autonomie de patients âgés souvent déjà fragiles. Les douleurs neuropathiques peuvent, en particulier, perdurer des mois, voire des années après la maladie. Zostavax® est le vaccin contre le zona qui a une AMM en France depuis 2006 et qui a été ajouté au calendrier vaccinal pour les patients de 65 à 74 ans depuis 2016 dans la prévention des épisodes de zona et des douleurs post zostériennes. Cependant ce vaccin est encore très peu prescrit en médecine générale.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude était d'identifier et de quantifier les principaux freins à la prescription de Zostavax® chez les médecins généralistes de Corrèze. Il s'agissait aussi de déduire, à travers les caractéristiques de prescripteurs convaincus ou des médecins ne le prescrivant pas, des pistes, afin de faire évoluer à la hausse la prescription de ce vaccin.

Méthode : Ce travail s'appuie sur une étude transversale observationnelle réalisée à partir d'un questionnaire proposé, en présentiel à l'ensemble des 161 médecins généralistes installés en Corrèze.

Résultats : 150 réponses ont été obtenues. Malgré une connaissance du vaccin pour 95% des médecins, 52% déclarent ne l'avoir encore jamais prescrit et 29% l'ont prescrit moins d'une fois par an. Le principal frein qui ressort du questionnaire est l'oubli. 70% des médecins n'ayant pas Zostavax® dans leurs habitudes de prescription déclarent simplement ne pas y penser. Les prescripteurs forts sont plutôt des hommes exerçant à la campagne et lisant quotidiennement de la littérature scientifique, des facteurs sur lesquels il existe peu de prises.

Conclusion : Les médecins généralistes corréziens prescrivent peu Zostavax® et le plus souvent car ils n'y pensent pas car ils sont majoritairement pour les vaccins et ont une image plutôt bonne du vaccin contre le zona. La sensibilisation à l'épidémiologie de cette maladie sous-estimée, une communication appuyée et une revalorisation de l'acte de vaccination semblent des pistes envisageables dans ce contexte pour améliorer la couverture vaccinale.

Mots-clés : zona, vaccin, NPZ, Zostavax®, enquête de pratique

Zostavax® a ghost prescription? Survey practice beside general practitioners in Corrèze

Introduction: Zoster is a common disease with complications that occur in almost half of the cases and can impact the autonomy of elderly patients, who are already fragile. The neuropathic pain can last, in particular, months and sometimes years after the disease. Zostavax® is the vaccine against zoster which has been authorized in the drug market in France since 2006 and it has been added on the vaccination schedule for patients aged from 65 to 74 since 2016 in the prevention of episodes of zoster and post-zoster pain. However, this vaccine is not prescribed a lot in general medicine.

Objectives: The principal objective of this study is to identify and quantify the main obstacles for general practitioners to prescribe Zostavax®. It's also to suggest, throughout the characteristics of convinced prescribers or practitioners who do not prescribe it, some leads in order to enhance the prescription of this vaccine.

Methods: This work relies on a cross-sectional observational study, made from a proposed survey, face-to-face, with all 161 general practitioners settled in Corrèze.

Results: 150 answers were received. Despite the fact that 95% of the practitioners know about the vaccine, 52% declare that they have never prescribed it yet and 29% did it less than once a year. The principal obstacle that comes out of the survey is omission. 70% of general practitioners who are not used to having Zostavax® in their prescription habits, declare that they plainly do not think about it. Those who prescribe it a lot are rather men, who read scientific literature on a daily basis, things we cannot really control.

Conclusion: General practitioners from Corrèze prescribe Zostavax® a little and most often because they forget to do so, because they are mostly for vaccine and have a rather good image of it against Zoster. The awareness of the epidemiology of this disease is underestimated. Good communication and a revalorization of vaccination acts seem conceivable leads in this context, to improve the vaccinal coverage.

Keywords: zoster, vaccine, PZN, Zostavax®, survey practice

