

Vaccination des adultes contre le **zona** Place du vaccin **Zostavax[®]**

Collection
Avis et Rapports

Vaccination des adultes contre le zona : place du vaccin Zostavax®

Le zona est une pathologie fréquente qui touche particulièrement les personnes à l'âge adulte. Le risque de survenue et de persistance des douleurs post-zostériennes (DPZ) est fortement lié à l'âge et aux comorbidités ayant comme conséquence un important « fardeau » chez les personnes âgées altérant considérablement la qualité de vie.

Le vaccin Zostavax®, vaccin vivant atténué, dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne.

Afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre des stratégies actuelles de vaccination de l'adulte, le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les données épidémiologiques du zona et des douleurs post-zostériennes, les données d'efficacité et de tolérance concernant le vaccin, et a réalisé une estimation du ratio coût-efficacité de la vaccination contre le zona.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

Ce vaccin vivant, composé d'une souche virale atténuée du virus varicelle-zona, est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue.

Vaccination contre le zona
Recommandations

Rapport

25 octobre 2013

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 25 octobre 2013, après avis du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE

GROUPE DE TRAVAIL	5
1 – Introduction	7
2 - La personne âgée en France : contexte démographique	8
2.1 - Projection démographique	8
2.2 - État de santé des personnes âgées en France	8
2.2.1 - <i>Concept de fragilité</i>	9
2.2.2 - <i>Marqueur de fragilité</i>	9
2.2.3 - <i>Épisodes médicaux aigus</i>	10
3 - Epidémiologie, facteurs de risques de zona et de névralgie post-zostérienne (NPZ)	12
3.1 - Données épidémiologiques en France	12
3.2 - Données épidémiologiques globales	13
3.3 - Augmentation de l'incidence du zona	14
3.4 - Atteinte ophtalmologie du zona	14
3.5 - Facteur de risque de zona	14
3.6 – Conclusion	18
4 - Données sur les neuropathies aiguës et résiduelles du zona	21
4.1 - Douleur aiguë du zona	21
4.2 - Douleur neuropathique résiduelle post-zostérienne	21
4.3 - Facteurs prédictifs d'une DPZ	21
4.4 - Mesures préventives	22
5 - Données d'efficacité, de tolérance, de pharmacovigilance	24
5.1 - Efficacité chez l'adulte âgé de 60 ans et plus/50-59 ans	24
5.1.1 - <i>Efficacité chez l'adulte âgé de 60 ans et plus</i>	24
5.1.2 - <i>Efficacité chez l'adulte âgé de 50-59 ans</i>	27
5.2 - Profil de sécurité d'emploi du vaccin Zostavax®	28
6 - Estimation du ratio coût-efficacité d'une vaccination généralisée contre le zona chez les personnes immunocompétentes âgées de 60 ans et plus	30
6.1 – Méthodes	30
6.1.1 - <i>Présentation du modèle</i>	30
6.1.2 - <i>Les utilités (Quality adjusted life years : Qaly)</i>	31
6.1.3 - <i>L'efficacité vaccinale</i>	32
6.1.4 - <i>Validation du modèle</i>	33
6.1.5 - <i>Analyse médico-économique pour la France</i>	34
6.2 - Résultats	44
6.2.1 - <i>Cohorte 60 ans</i>	44
6.2.2 - <i>Cohorte 65 ans</i>	46
6.2.3 - <i>Cohorte 70 ans</i>	48
6.2.4 - <i>Cohorte 75 ans</i>	50
6.3 – Discussion	53

7 - Recommandations du groupe de travail	55
GLOSSAIRE	56
TABLE DES MATIÈRES	57

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Emmanuel BELCHIOR, InVS

Joël BELMIN, Hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine

Isabelle BONMARIN, InVS

Benoît de WAZIERES, HCSP-CTV, Président du groupe de travail

Elisabeth COLLIN, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Magid HERIDA, InVS

Alexis JACQUET, ANSM

Odile LAUNAY, HCSP-CTV

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, ANSM

Déclaration publique d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

1 - Introduction

En décembre 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), section maladies transmissibles, a émis un avis relatif au vaccin contre le zona. Il était considéré que dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona ne pouvait être recommandée.

En effet, l'absence à l'époque, de certaines données constituaient un facteur limitant.

Le vaccin proposé était congelé, sa durée de protection n'était pas connue, la corrélation entre l'immunité obtenue et la protection clinique n'était pas apportée. Par ailleurs, l'efficacité d'un éventuel rappel après l'âge de 70 ans n'était pas établie et l'hypothèse que le vaccin puisse retarder la survenue de zona à un âge plus avancé avait été soulevée. Enfin, il était acté qu'un traitement précoce du zona par un antiviral permettait de réduire la durée des douleurs de la phase aiguë et des douleurs neuropathiques à distance.

Certaines de ces interrogations ont été levées ces dernières années.

Ce vaccin est actuellement disponible non congelé et en mono dose. La durée de protection est maintenant mieux connue avec un recul de plus de 7,5 ans mais néanmoins la nécessité d'une dose de rappel n'est pas actuellement connue. De nouvelles méthodes immunologiques ont permis d'établir la concordance entre l'immunité analysée et la protection clinique. Le traitement précoce du zona par un antiviral ne réduirait pas l'incidence des neuropathies conférant tout son intérêt au vaccin et à la prévention [1,2]. Enfin dans les études de suivi de cohorte de patients vaccinés, il ne semble pas y avoir d'augmentation de zona à un âge plus avancé.

Le zona est une pathologie fréquente, qui touche particulièrement des personnes à l'âge adulte : plus de 60 % des cas survient après l'âge de 45 ans, plus de 50 % des plus de 80 ans feront un zona [3]. L'incidence du zona augmente avec l'âge et on peut donc s'attendre à une augmentation du nombre de cas de zona compte tenu du vieillissement de la population.

C'est une maladie qui s'inscrit dans la durée avec une phase éruptive qui peut être prolongée sur plus de quatre semaines si un traitement antiviral n'est pas instauré précocement. Les douleurs persistantes neuropathiques touchent essentiellement les plus de 50 ans. Selon certaines études, près de 20 % des cas adultes présentent une névralgie post zostérienne. Elle peut être particulièrement délétère lorsqu'elle survient sur un terrain particulier, personne âgée polyopathologique, fragile, polymédiquée. Dans ce contexte des décompensations en cascade aggravent considérablement l'impact d'une maladie initialement locale. Les médicaments nécessaires au traitement du zona et des neuropathies (NPZ) sont à index thérapeutiques étroit et de maniement difficile. Indépendamment d'une meilleure prise en charge à la phase aiguë de la maladie, des méthodes de prévention vaccinale doivent être promue.

Références

- [1] Li Q, Chen N, Yang J, *et al.* Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2 006866. doi: 10.1002/14651858.CD006866.pub2.
- [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 50years in general practice. *PAIN*. 2012 Feb;153(2):342–49.
- [3] Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 20(19-20) :2500-7.

2 - La personne âgée en France : contexte démographique

2.1 - Projection démographique

L'espérance de vie a considérablement augmenté et le seuil symbolique des 85 ans d'espérance de vie chez la femme devrait bientôt être franchi. Le nombre de centenaires est multiplié par deux tous les dix ans, il est actuellement de 15 000 en France. Cette augmentation de l'espérance de vie se fait également par une augmentation de l'espérance de vie sans incapacité. Malheureusement certaines pathologies fortement liées au vieillissement comme la démence voient leur fréquence considérablement augmentée avec actuellement 750 000 déments en France dont 50 % âgés de plus de 85 ans.

Une augmentation très importante des plus de 60 ans est attendue dans les années à venir du fait de l'augmentation des naissances d'après-guerre (« baby-boomer »). Étant donné que l'incidence de zona augmente avec l'âge, il est attendu dans les années à venir une augmentation importante du nombre de cas de zona.

En 2030, la part des personnes âgées de 60 ans et plus augmentera partout.

Le vieillissement se traduira par des évolutions prononcées de la population des tranches d'âge caractérisant les grandes étapes du cycle de vie. Ainsi, en France métropolitaine, le nombre de personnes de 60 ans et plus progresserait de 56 % : 19,7 millions en 2030, contre 12,6 millions en 2005. Les personnes nées entre 1945 et 1975 forment en effet des classes d'âge très fournies qui, vers 2030, composeront la majorité des personnes âgées de 60 ans et plus.

Les personnes âgées de 80 ans et plus constitueraient aussi une part croissante de la population métropolitaine en 2030 (7,2 % contre 4,5 % actuellement). En progression de 75 %, leur nombre dépasserait 4,8 millions¹.

Tableau 1 – Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2012 par tranche d'âge

	Hommes	Femmes	Ensemble
Population totale	31 636 668	33 713 513	65 350 181
Moins de 20 ans	8 200 942	7 834 325	16 035 267
De 20 à 64 ans	18 764 072	19 344 487	38 108 559
65 ans et plus	4 671 654	6 534 701	11 206 355

Champ : France

Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires arrêtés fin 2011)

2.2 - État de santé des personnes âgées en France

Les personnes âgées de 65 ans et plus, résidant à leur domicile privé, sont 44 % à déclarer avoir une maladie chronique. Après 75 ans, elles sont plus de 50 % et déclarent en moyenne six maladies. Les maladies cardio-vasculaires arrivent au premier rang (trouble du rythme, hypertension...). Viennent ensuite les maladies du système ostéo-articulaire et les maladies endocriniennes et métaboliques [1].

¹ D'après l'Insee : Projections régionales de population à l'horizon 2030. http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1111®_id=0 (consulté le 3/09/2013).

2.2.1 - Concept de fragilité

Le vieillissement est un processus hétérogène variable d'un individu à l'autre et d'un organe à l'autre. La vieillesse n'est pas une maladie, mais représente un terrain propice au développement des maladies. Chez certaines personnes, environ 10 % de la population de plus de 75 ans, le vieillissement se traduit par une diminution des capacités maximales, liée à la réduction des réserves fonctionnelles, constituant un état de fragilité. La diminution des capacités fonctionnelles, en l'absence de maladie surajoutée, ne provoque pas d'insuffisance fonctionnelle, l'âge n'étant jamais à lui seul responsable de la décompensation d'une fonction.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données françaises permettant de définir le nombre de personnes âgées fragiles.

La perte d'autonomie est peut-être le moyen le plus simple de considérer qu'une personne ayant perdu son autonomie est une personne qui a obtenu une Allocation de perte d'autonomie (APA) ! Le nombre d'allocataires en France de l'APA est de 1 200 000 personnes. Elle est versée pour moitié à des personnes âgées vivant à domicile et pour moitié en institution. La quasi-totalité des bénéficiaires sont aussi porteurs d'une affection de longue durée.

On estime qu'actuellement 10 à 25 % des personnes âgées de plus de 65 ans sont fragiles avec une augmentation importante avec l'avancée en âge celle-ci pouvant atteindre 60 % à 90 ans. On peut considérer qu'une personne sur deux est fragile après 85 ans [2].

2.2.2 - Marqueur de fragilité

La réalité clinique de ce concept est reconnue par tous mais il n'existe toujours pas de définition consensuelle la fragilité. Ce terme désigne un état prédisposant une personne âgée, à une morbidité et à une mortalité accrue, à l'institutionnalisation, aux chutes et à la fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Celle-ci associe des manifestations diverses et spécifiques comme la fatigue, l'amaigrissement, la faiblesse musculaire, les difficultés de récupération, des pathologies intercurrentes multiples, d'hospitalisation, etc.

De nombreuses échelles ont été proposées, toutes plus ou moins adaptées à l'objectif recherché : échelles de risque d'entrer en institution, de mortalité, d'évaluation avant chimiothérapie, de confusion, etc.

Une échelle couramment utilisée est celle proposée par Fried en 2001

Les principaux critères sont la perte de poids, la force musculaire, la vitesse de marche, l'activité physique quotidienne et la fatigue [3].

Critères de la fragilité des sujets âgés selon Fried

1. Perte de poids involontaire > 4,5 kg en 1 an
2. Force de préhension inférieure au 20^e percentile pour le sexe et l'indice de masse corporelle
3. Mauvaise endurance (fatigue subjective)
4. Vitesse de marche sur 4,5 m inférieure au 20^e percentile pour le sexe et la taille
5. Sédentarité

La dépendance est à distinguer de la fragilité. La dépendance est une complication de la fragilité. Toutes les personnes dépendantes ne sont pas fragiles et inversement.

2.2.3 - Épisodes médicaux aigus

Tout épisode médical aigu est susceptible d'entraîner une décompensation fonctionnelle d'un organe. La décompensation fonctionnelle est provoquée par la survenue d'un épisode médical susceptible d'évoluer de façon aiguë ou subaiguë sur un terrain fragilisé par le vieillissement et les maladies chroniques. Le concept de décompensation et de fragilité du sujet âgé peuvent être expliqué par un schéma prenant en considération trois éléments qui se cumulent pour aboutir à la décompensation d'une fonction (décrit par Bouchon, Fig. 1)

- les effets du vieillissement qui réduisent progressivement les réserves fonctionnelles, sans jamais à eux seuls entraîner la décompensation ;
- les affections chroniques surajoutées qui altèrent les fonctions ;
- les facteurs de décompensation souvent multiples et associés chez un même patient : affection médicale aiguë, pathologies iatrogène et stress psychologique.

Les épisodes médicaux aigus peuvent entraîner la décompensation d'une ou de plusieurs fonctions organiques. Chez un sujet âgé, un des risques est la survenue du phénomène dit « de cascades » dans lequel une infection aiguë provoque des décompensations organiques en série (confusion, dépression, décompensation cardiaque et rénale...)

Ainsi chez un sujet fragile, un épisode de zona, associant douleurs potentiellement confusogènes et polymédication, est un bon modèle de risque de décompensation globale et de risque d'entrer dans la dépendance.

La prise en charge de la douleur, particulièrement des douleurs d'origine neuropathiques, est difficile chez la personne âgée. La plupart des molécules utilisées sont à index thérapeutique étroit, de maniement difficile, particulièrement chez le sujet âgé polymédiqué. Les antalgiques de pallier 1 sont peu efficaces, les pallier 2 sont mal tolérés. Les gériatres ont donc rapidement recours aux dérivées morphiniques. Les antalgiques classiquement utilisés dans les douleurs neuropathiques sont des antiépileptiques aux effets secondaires fréquents entraînant des hyponatrémies, des sédations pouvant entraîner des chutes, des états confusionnels voire pseudo dementiel. Il en est de même pour les antidépresseurs parfois utilisés.

Un épisode de zona a donc potentiellement un impact fort sur l'état de santé du patient du fait de la douleur, de l'insomnie, de la iatrogénie et de l'état dépressif potentiellement induit par la maladie. Le malade peut entrer alors dans une spirale de décompensation entraînant perte d'autonomie, décompensation en cascades d'organe, hospitalisation etc. avec le risque de ne pas avoir de retour à l'état antérieur.

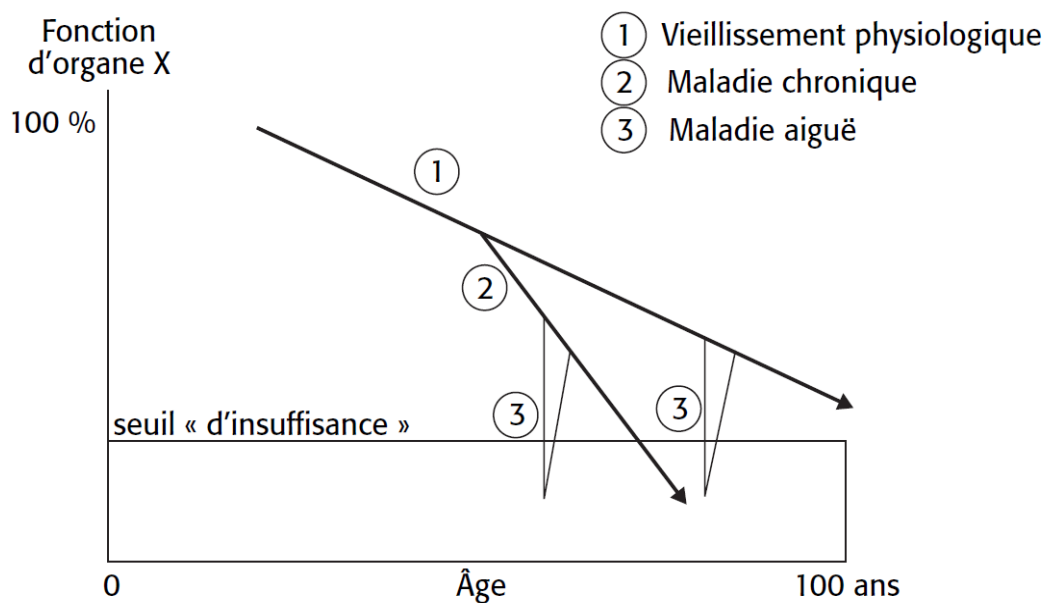


Fig. 1 – Concept de décompensation et de fragilité [4]

Références

- [1] Sermet C. Etat de santé des personnes âgées. *In* : Livre blanc de la gériatrie française – Gériatrie 2011. Jeandel C (sous la direction de). Paris, EVS Production, 2011, pp 30-37.
- [2] Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64(6): 675-81.
- [3] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(3): M146-56.
- [4] Bouchon J-P. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. *Revue du praticien* 1984; 34: 888.

3 - Épidémiologie, facteurs de risques de zona et de névralgie post-zostérienne (NPZ)

Le zona est une pathologie fréquente qui touche particulièrement les personnes à l'âge adulte : plus de 60 % des cas surviennent après l'âge de 45 ans. Le risque de développer un zona à l'échelle d'une vie en population générale est de 28 à 30 % dans l'étude de Brisson et de 10 à 20 % pour Kimberlin [1,2]. L'incidence augmente avec l'âge et l'on peut donc s'attendre à une augmentation du nombre de cas de zona compte tenu du vieillissement de la population.

Le zona survient uniquement chez les patients ayant présenté initialement une varicelle, habituellement durant leur enfance, plusieurs dizaines d'années avant. Le virus reste alors quiescent dans les ganglions sensitifs latéraux vertébraux des nerfs crâniens ou spinaux. Approximativement 5 % des neurones des ganglions trigéminaux contiennent des virus latents, 5 à 50 copies par neurones.

Lors d'une réactivation, dont les causes précises sont mal connues, le virus gagne de proche en proche la peau et le dermatome correspondant après une inflammation initiale du ganglion entraînant une phase prodromique douloureuse avant l'apparition de l'éruption [3].

Le zona est donc une réactivation virale et ne peut en aucun cas se présenter sous forme d'épidémie, encore moins nosocomiale [4].

3.1 - Données épidémiologiques en France

En France, les premières études sur le zona datent de 2001. L'enquête du réseau Sentinelles a porté sur 1 368 médecins dont 744 ont participé à l'enquête. Celle-ci a eu lieu en 1998 par enquête postale. L'incidence du zona aigu en France a été estimée à 3,2 cas pour 1000 habitants. Sur les 605 cas rapportés, 101 (18 %) ont eu ultérieurement des douleurs post-zostériennes (DPZ) dont la durée et l'intensité ainsi que le poids de la maladie n'étaient pas mentionnés dans l'enquête. [5].

L'enquête de Chidiac *et al.* [6] était plus importante avec le recrutement de 1260 dermatologues et 7828 médecins généralistes. Au total 9038 dossiers de patients ont été analysés : 8103 zonas et 935 NPZ=DPZ. L'incidence du zona était de 1,4 à 4,8 cas pour 1000 habitants avec une augmentation de l'incidence importante après 59 ans. De 40 à 60 ans l'incidence est la même que la moyenne de la population générale mais après 60 ans l'incidence est doublée avec un risque supérieur chez les femmes. La qualité de vie a été analysée avec un questionnaire SF 36 permettant de mettre en évidence l'impact élevé des NPZ dans ce groupe en termes d'altération de la qualité de vie.

Il est à noter que dans les trois mois précédant le zona, 40 % des patients ont vécu un événement stressant négatif de la vie (familial, personnel ou professionnel). L'incidence observée dans ce travail est proche des études précédentes publiées dans d'autres pays.

Depuis 2004, le réseau Sentinelles surveille le zona en France. La définition de cas utilisée est la suivante : « 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 hommes sont aussi touchés que les femmes. Le taux d'incidence est relativement stable depuis 2004 autour de 4 cas pour 1000 habitants. Il augmente avec l'âge et significativement à partir de 70 ans (12,5 cas pour 1000 habitants en 2012) [7].

L'étude épidémiologie du zona et des douleurs post-zostériennes (EPIZOD) est une enquête à partir d'un échantillon aléatoire de médecins stratifiés par spécialité, rétrospective et déclarative à partir des dossiers médicaux de 2005. L'incidence estimée a été de 8,99/1 000, toutes spécialités confondues et à 8,67/1000 chez les généralistes. L'incidence était un peu plus élevée chez les femmes (1,3) et augmente avec l'âge. EPIZOD a également analysé les NPZ. Sur 777 zonas, 343 se sont compliqués de NPZ à un mois et plus. A trois et six mois,

les douleurs persistantes étaient respectivement de 32 % et 17,6 %. Cette étude a estimé le coût annuel du zona à 170 millions d'euros dont 61 millions pris en charge par l'assurance maladie [8].

Gonzalez Chiappe *et al.* ont estimé l'ensemble du poids de la maladie en France. Les auteurs ont analysé les données du réseau Sentinelles (1200 médecins volontaires) ainsi que les données du Programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) et des données de mortalité du CépiDC (Centre épidémiologique des causes médicales de décès) dues au zona. L'analyse porte sur la période 2005-2008. Sur 2375 zones déclarés par le réseau Sentinelles, l'incidence globale est de 3,82/1000, l'âge moyen des patients est de 56 ans avec un risque relatif plus élevé chez les femmes (1,15). Les NPZ représentent 6,5 %. Durant la période analysée, 8728 patients ont été hospitalisés pour zona (14,2 pour 100 000). L'âge moyen de ces patients est de 72 ans et la durée de séjour est de 9,18 jours. Environ 43,4 % des patients ont des co-morbidités (cancer, VIH, diabète...). Ce pourcentage est plus élevé que dans les précédentes études [9]. L'analyse de la mortalité suggère que le zona pourrait être un marqueur de mortalité précoce, à défaut d'avoir un rôle direct [10].

3.2 - Données épidémiologiques globales

Une revue récente de la littérature a permis de mettre en évidence une incidence du zona similaire dans la plupart des pays d'Europe. Les 21 études analysées montrent une incidence qui varie de 2,0 à 4,6/1 000 personnes/année sans variation significative entre les pays. Toutes ces études sont concordantes en ce qui concerne les tranches d'âge avec une incidence très faible avant 40 ans, < à 2/1 000 puis une augmentation régulière jusqu'à 50 ans ensuite une augmentation rapide pour atteindre 7 à 8/1 000 après 50 ans, et près de 10/1 000 après 80 ans.

Toutes ces études confirment également l'incidence plus élevée chez les femmes et qui a tendance à s'accroître avec l'âge [11].

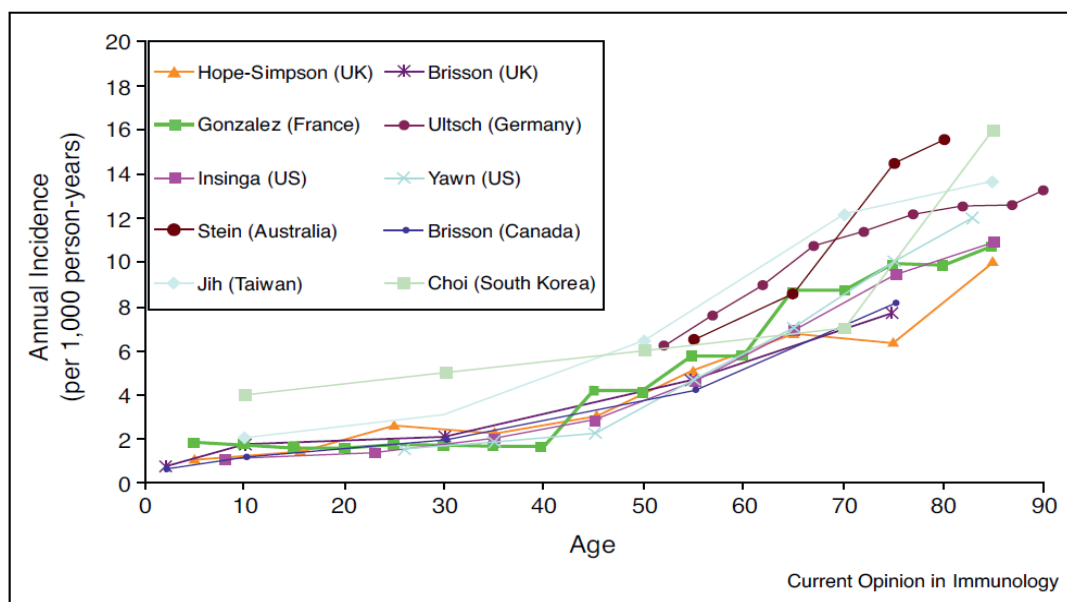


Fig. 2 - Courbes d'incidence par tranche d'âge dans diverses études selon les pays d'après Levin MJ. [12]

3.3 - Augmentation de l'incidence du zona

Il est attendu une augmentation du nombre absolu de cas de zona du fait du vieillissement des populations mais également, peut être, du fait d'une augmentation de l'incidence chez les personnes très âgées [13].

L'incidence annuelle du zona de 2000 à 2007 évaluée en utilisant le système de santé des vétérans, montre une augmentation de 3,1 épisode/1000 vétérans en l'an 2000 à 5,22 en 2007 ($p < 0,001$). Cette augmentation d'incidence est observée aussi bien chez l'homme que chez la femme mais uniquement dans les groupes âgés de plus de 40 ans. L'incidence augmente particulièrement après 50 ans où elle est en moyenne de 7,2-11,8/1000. Les auteurs avancent plusieurs hypothèses dont la vaccination contre la varicelle mise en place depuis 1995 aux Etats-Unis qui pourrait être un facteur contributif. Il est en effet supposé même si cette hypothèse n'est pas vérifiée dans d'autres études, que l'exposition répétée au virus de la varicelle ait un effet stimulant (« booster ») sur l'immunité cellulaire et permettrait de protéger contre les récurrences de zona.

D'autres études auraient montré une augmentation d'incidence du zona avant l'introduction de vaccin contre la varicelle [14,15]. Une autre hypothèse serait l'augmentation des patients recevant une thérapeutique immunosuppressive mais le nombre de patients traités reste à la marge et n'explique pas l'augmentation observée. Il en est de même chez les patients infectés par le VIH chez lesquels l'incidence du zona diminue depuis l'amélioration des thérapeutiques. La déclaration des cas de zona dans cette cohorte à Atlanta semble fiable mais les auteurs auraient aimé pouvoir disposer des données avant l'introduction du vaccin de la varicelle en 1995 pour conclure plus formellement à une augmentation de l'incidence du zona.

3.4 - Atteinte ophtalmologie du zona

Deux grandes études de cohorte rétrospective permettent de définir l'incidence de cette atteinte spécifique et grave du zona. La première à Hawaii, concerne les patients ayant présenté un zona ophtalmique affiliés à une mutuelle (Kaiser Permanente Hawaii health plan). De janvier 2006 à décembre 2007 les auteurs ont identifié 134 cas de zona ophtalmique dans une population de 217 000 patients. L'incidence globale est de 30/100 000 pour mais elle est de 104/100 000 après 65 ans, 5 fois plus que la population générale ; 31 % de ces patients avec atteinte ophtalmologique ont développé une NPZ. Les facteurs de risque de NPZ sont l'âge, l'existence d'une kératite, d'une conjonctivite ou d'une uvéite [16].

La cohorte du comté d'Olmsted (Minnesota), sur des données de janvier 1980 à décembre 2007 identifie 7370 zones dont 184 (2,5 %) avec atteinte ophtalmologique. L'âge moyen est de 62,6 ans et seul 6,5 % prennent un traitement immunosuppresseur. Le risque d'atteinte ophtalmologique augmente de 23 % tous les 10 ans. L'analyse de ces patients montre un nombre important de complications et de consommations médicales avec 6,6 % d'atteinte définitive de l'acuité visuelle [17].

3.5 - Facteur de risque de zona

➤ L'âge

Le premier facteur de risque du zona et de ses complications est l'âge : le risque de faire un zona en population générale est de 30 % mais augmente après 85 ans à plus de 50 %. Ce risque augmente (OR) de 1,2 tous les 5 ans après l'âge de 65 ans [18,19].

➤ Le sexe

La plupart des études mettent en évidence une augmentation de l'incidence chez les femmes par rapport aux hommes, différence s'accroissant avec l'âge. Il pourrait, pour certains, s'agir d'un biais étant donné que les femmes consultent plus facilement en cas de douleurs que les hommes.

➤ **Origine ethnique**

Les origines ethniques sont un facteur de risque de zona retrouvé dans la plupart des enquêtes épidémiologiques. Dans l'étude de Joon Lee *et al.* [20] qui analyse la prévalence et le taux de vaccination selon l'ethnie des patients aux Etats-Unis, il est observé une nette différence entre les patients afro-américains et les blancs. Il s'agit d'une étude de suivi d'une cohorte de patients pris en charge dans trois hôpitaux universitaires pendant les mois de juin et juillet 2010. Ils ont identifiés 403 patients avec zona. La prévalence globale du zona est de 12,4 % mais très différente selon les origines, 8 % chez les afro-américains, 17 % chez les blancs. Ces résultats étaient déjà antérieurement retrouvés dans la plupart des études mettant en évidence une prévalence chez des sujets de race noire d'un tiers par rapport au caucasien [21].

➤ **Les événements stressants**

Les facteurs de stress sont retrouvés dans la plupart des études. Un événement stressant de la vie survenant dans les six mois précédents un zona double le risque par rapport à une population témoin n'ayant pas vécu le stress [22]. Le même type d'observation est effectué après un traumatisme physique avec un zona se développant dans le même territoire (OR à 8 dans les six mois et à 12 dans le mois suivant) dans une étude cas-témoins appariés pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique [23].

➤ **L'hérédité**

L'hérédité pourrait également jouer un rôle. Le risque de faire un zona pour les enfants d'un patient ayant présenté un zona est de 39,3 % *versus* 10,5 % chez les témoins dans une étude cas-témoins [24]. De même une association a été trouvée entre certains groupes HLA (Human Leucocyte Antigen) et le risque de faire une NPZ [25].

➤ **Pathologies et immunosuppression**

Certaines pathologies sont associées à un risque accru de zona ou reconnues comme telles. Le zona chez les sujets plus jeunes n'est pas en soi un facteur de risque d'immunosuppression mais celle-ci doit être suspectée si le patient est à risque de VIH, si le zona est extensif et atteint plusieurs dermatomes, si de nombreuses lésions continuent d'apparaître après six jours d'évolution et s'il présente des manifestations extra-cutanées (atteintes neurologiques...). En effet, l'incidence du zona chez les patients séropositifs ou transplantés est supérieure de 10 points à celle observée en population générale [26]. Dans une étude d'efficacité du vaccin en population générale, les auteurs ont analysé l'incidence du zona en fonction des caractéristiques des patients. Dans une cohorte initiale de 766 000 individus vaccinés ou non, ils montrent une augmentation du zona après ajustement avec l'âge, l'origine ethnique (OR à 0,51 pour les personnes noires), l'existence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'une insuffisance rénale, d'une maladie inflammatoire intestinale, d'un diabète, d'une polyarthrite rhumatoïde, d'un lupus et plus généralement d'une immunosuppression pour lesquels l'OR est estimé à 1,8. Dans cette cohorte, l'incidence du zona était de 10/1000 chez les non vaccinés et de 5,4/1 000 chez les vaccinés, l'efficacité du vaccin étant globalement de 48 %, et de 59 % contre les NPZ. [27].

Dans l'étude de Joesoef *et al.* [28], les auteurs, à partir d'une base de données de l'année 2007, ont analysé les facteurs de risque de faire un zona en étant porteurs d'une maladie chronique chez des patients âgés de 20 à 64 ans. Etaient exclus les patients prenant des traitements immunosuppresseurs ou étant connus pour avoir une immunosuppression, de façon à éliminer tout biais lié à ce facteur de risque majeur. Dix maladies chroniques ont été sélectionnées en fonction de leur prévalence élevée en population générale. Ils ont identifié 59 173 cas de zona et 616 177 témoins. Le risque de faire un zona était significatif pour 8 des 10 pathologies chroniques retenues. Le zona augmentait également en fonction d'un score composite de co-morbidités, l'augmentation de ce score composite étant associé

significativement avec l'augmentation de l'âge. L'existence d'une goutte ou d'une hypertension n'étaient pas des facteurs de risque.

Les facteurs de risques retrouvés étaient :

- L'hyperlipidémie
- Le diabète
- La dépression
- La rhinite allergique,
- La bronchique chronique
- L'hypothyroïdie
- L'arthrose.

Néanmoins, les OR ajustés restaient faibles, la fraction attribuable de ces pathologies dans le zona est au maximum de 0,24 % pour la BPCO à 2,89 % pour les dyslipidémies.

Pour ces auteurs, les facteurs de risque réels de faire un zona restaient donc mal expliqués et notamment pourquoi seul 1/3 des individus fera un zona au cours de sa vie.

L'étude de Mc Donald, analysait le risque de faire un zona chez des patients porteur de polyarthrite rhumatoïde en fonction du traitement et des pathologies associées. Les auteurs ont analysé 20 357 patients (étude rétrospective dans le système de santé des « Veterans Affairs healthcare system ») et traité pour polyarthrite rhumatoïde d'octobre 1998 à juin 2005. L'incidence annuelle du zona dans cette population est de 9,96 épisodes pour 1000 patients mais ce risque était variable en fonction du type de traitement, les patients recevant les traitements peu immunosuppresseurs ayant significativement moins de risque de faire un zona que les patients recevant notamment des anti-TNF ($p < 0,001$) [29].

Dans cette population, les risques indépendants de faire un zona étaient :

- L'âge
- L'utilisation de corticoïdes
- Les médicaments de la polyarthrite
- Un cancer
- Une maladie pulmonaire chronique
- L'insuffisance rénale
- L'insuffisance hépatique.

➤ **L'exposition au VZV (virus de la varicelle et du zona)**

Chez les sujets immunocompétents, il est généralement admis que les réactivations infracliniques du VZV latent (rappels endogènes) et les contacts avec des individus ayant la varicelle (rappels exogènes) agissent comme des rappels immunologiques et empêchent la réactivation clinique.

Ce facteur de protection possible a fait d'objet de nombreuses publications après les observations initiales d'une moindre incidence du zona chez les pédiatres [30].

Elle impliquait potentiellement un risque d'augmentation des cas de zona dans les pays ayant promu une large vaccination des enfants contre la varicelle, du fait d'une diminution de l'effet de stimulation (« Booster »). Les modélisations actuelles à partir de méta-analyses des données existantes ne permettent pas de conclure. Il existe certainement une stimulation et un effet protecteur mais pas pour toutes les personnes ni pour toutes les situations. Son intensité n'est pas clairement déterminée. Pour de nombreux auteurs, l'augmentation observée de l'incidence n'est pas en relation avec la vaccination contre la varicelle [31,32].

À l'inverse le fait de ne pas être exposé au VZV a été analysé dans l'étude Mona. Il s'agit d'une cohorte française, multicentrique, observationnelle, exposés *versus* non exposés. Les témoins étaient des membres de congrégations religieuses isolées (40 monastères). La population exposée était un échantillon de médecins généralistes appariés pour l'âge, le sexe, les régions et la catégorie socioprofessionnelle. La population comportait 920 sujets d'âge moyen de 64,2 ans et 1533 médecins d'âge moyen de 64,6 ans. La fréquence du zona était respectivement de 16,2 % et de 15,1 % ($p=0,27$). L'âge moyen du zona était de

54,8 ans, et de 48,6 ans respectivement ($p=0,06$). Les auteurs ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de zona ou de zona plus précoce chez les patients non exposés au VZV comparativement aux médecins généralistes. Ainsi les adultes non exposés au virus ne sont pas à risque de faire plus de zona ou de le faire plus précocement, alors que les adultes exposés sont eux protégés du risque [33].

➤ **Facteurs de risque de développer une névralgie post-zostérienne (NPZ)**

Les facteurs de risque de développer une NPZ sont un âge avancé, l'existence de prodromes avant l'apparition de l'éruption et sa sévérité, l'intensité de la douleur, l'atteinte ophtalmologique et éventuellement le sexe féminin, les stress psychologiques et d'autres maladies associées comme le diabète [34].

L'âge est un des facteurs de risque principal de développer une NPZ, le risque augmentant de façon très importante avec l'âge, la sévérité et la durée de la douleur. Cet élément est rencontré dans la plupart des études européennes [11].

Dans une étude canadienne, le statut fonctionnel avant le zona est retrouvé comme un facteur de risque indépendant, en plus de l'âge et de l'intensité de la douleur [35,36].

Pour le sexe, les études sont discordantes, certaines n'ayant pas retrouvé l'augmentation des NPZ chez les femmes. L'existence de douleurs et de NPZ consécutives au zona a un fort impact sur la qualité de vie retrouvée dans la plupart des études, particulièrement chez les personnes âgées. La douleur entraîne des troubles du sommeil, des difficultés à gérer les activités de la vie quotidienne (ADL et IADL) et des troubles de l'humeur. Ces éléments peuvent entraîner une perte d'autonomie chez la personne âgée.

Dans l'étude Arizona, il a été observé que les 2/3 des patients ont une atteinte modérée à sévère de leur qualité de vie et sur les activités de la vie quotidienne. Cette étude a analysé l'incidence, la prévalence, les facteurs de risques, la qualité de vie des patients et l'évolution des NPZ. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective sur 12 mois, en médecine générale, chez les patients âgés de plus de 50 ans ayant présenté un zona. Ont été inclus 1354 patients dont 609 âgés de plus de 70 ans. Chez les personnes plus âgées, les localisations étaient dans 18,2 % des cas crâniennes et faciales et l'éruption extensive dans 57,9 % des cas. Au total, 77 % des patients présentaient des co-morbidités : diabète 13 % ; cardio-vasculaire 72 % ; cancer 8,6 %.

Au jour de l'inclusion, près de 80 % des patients étaient douloureux. La persistance des NPZ à 3, 6, 9, et 12 mois était respectivement de 11,6 %, 8,5 %, 7,4 %, et 6 % respectivement malgré un traitement antiviral reçu dans des délais inférieurs à 48 heures. Les facteurs prédictifs ont pu être analysés. Le fait d'être un homme âgé, d'avoir des co-morbidités, d'avoir des scores initiaux de douleurs élevées (DN4 et ZBPI) et des scores de qualité de vie bas (SF12) étaient prédictif de NPZ. Les échelles utilisées étaient des échelles de douleurs reconnues comme la DN4, HADS, la ZBPI et le SF12 [37].

➤ **Risque de rechutes et de récurrences**

Peu d'études se sont intéressées au risque de récurrence. Celles-ci sont connues chez les patients porteurs d'immunosuppression sévère comme les patients greffés, les patients infectés par le VIH et les pathologies hématologiques après chimiothérapie [38].

Dans une cohorte de 1669 personnes avec un zona documenté sur une durée moyenne de 12 ans, il a été observé 95 patients ayant présenté 105 récurrences, 8 d'entre eux ayant eu plus d'une récurrence dans un délai moyen de 7,3 ans. Les rechutes sont plus fréquentes chez les patients ayant présenté un zona plus sévère ou présentant une immunodépression. Les femmes et les patients âgés de plus de 50 ans sont également à risque de NPZ. Pour les auteurs, le risque de rechute apparaît le même que le risque de faire un 1^{er} épisode en population générale. Le fait d'avoir eu un zona ne protège pas d'une rechute et justifie le fait de vacciner également les patients ayant déjà présenté un épisode.

3.6 - Conclusion

Les données épidémiologiques sont similaires en France et dans les autres pays développés. Du fait de l'augmentation de la population des personnes âgées, le nombre de zona devrait augmenter dans les prochaines années. L'atteinte ophtalmologique est peu fréquente mais cliniquement préoccupante et est génératrice de coûts importants.

Les facteurs de risque sont pour certains bien identifiés (l'âge, l'ethnie...) mais pour d'autres moins bien définis (diabète, critères composites, polyopathologies...) et insuffisants pour expliquer pourquoi certaines personnes exposées aux mêmes facteurs de risque ne feront pas de zona au cours de leur vie. Le risque de NPZ est fortement lié à l'âge et aux comorbidités avec un poids important de la maladie et un coût élevé. L'incidence des rechutes est la même que celle de la maladie en population générale.

Il est donc difficile, en dehors de l'âge, de définir une population à risque pouvant être ciblée par une vaccination sélective.

Références

- [1] Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2001; 127(2): 305-14.
- [2] Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-Zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Eng J Med* 2007; 356: 1338-43
- [3] Lang P-O, Belmin J, Michel J-P. Zona des sujets âgés. *La Presse Médicale.* 2009; 38(4): 571-83.
- [4] Schmader K. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2007; 23(3): 615-32, vii–viii.
- [5] Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. [Herpes zoster: incidence study among "sentinel" general practitioners]. *Ann Dermatol Venerol.* 2001; 128(4): 497-501.
- [6] Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplège A, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(1): 62-9.
- [7] Sentinelles. Bilans annuels 2012. Disponible sur. <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan> (consulté le 8/10/2013).
- [8] Mick G, Gallais J-L, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, et al. Évaluation de l'incidence du zona, de la proportion des douleurs post-zostériennes, et des coûts associés dans la population française de 50 ans ou plus. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2010; 58(6): 393-401.
- [9] Lin F, Hadler JL. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era. *J Infect Dis.* 2000; 181(6): 1897-905.
- [10] Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine.* 2010; 28(50): 7933-38.
- [11] Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Diseases.* 2013; 13(1): 170.
- [12] Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Current Opinion in Immunology.* 2012; 24(4): 494-500.
- [13] Rimland D, Moanna A. Increasing Incidence of Herpes Zoster among Veterans. *Clinical Infectious Diseases.* 2010; 50(7): 1000-5.

- [14] Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(11): 1341-49.
- [15] Pérez-Farinós N, Ordobás M, García-Fernández C, García-Comas L, Cañellas S, Rodero I, et al. Varicella and herpes zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 9.
- [16] Durga S, et al. Incidence of herpes zoster ophtalmicus:results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology*, 2013; 120(3): 451-56.
- [17] Yawn BP, Wollan PC, St. Sauver JL, Butterfield LC. Herpes Zoster Eye Complications: Rates and Trends. *Mayo Clinic Proceedings.* 2013; 88(6): 562-70.
- [18] Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1995; 155(15): 1605-9.
- [19] Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *Journal of Clinical Virology.* 2010; 48: S2-S7.
- [20] Joon Lee T, Hayes S, Cummings DM, Cao Q, Carpenter K, Heim L, et al. Herpes Zoster Knowledge, Prevalence, and Vaccination Rate by Race. *The Journal of the American Board of Family Medicine.* 2013; 26(1): 45-51.
- [21] Schmader K, et al. Racial differences in the occurrence of herpes zoster. *J Infect Dis* 1995; 171(3): 701-4.
- [22] Schmader K, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *J Am Geriatr Soc.* 1990;3 8(11): 1188-94.
- [23] Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(1): 26-33.
- [24] Hicks LD. Family History as a Risk Factor for Herpes Zoster_{title>&A Case-Control Study}; *Archives of Dermatology.* 2008; 144(5): 603.
- [25] Sato-Takeda M, Ihn H, Ohashi J, Tsuchiya N, Satake M, Arita H, et al. The human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype is associated with the onset of postherpetic neuralgia after herpes zoster. *Pain.* 2004; 110(1-2): 329-36.
- [26] Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005; 20(8): 748-53.
- [27] Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. Harbarth S, editor. *PLoS Medicine.* 2013; 10(4): e1001420.
- [28] Joesoef RM, Harpaz R, Leung J, Bialek SR. Chronic Medical Conditions as Risk Factors for Herpes Zoster. *Mayo Clinic Proceedings.* 2012; 87(10): 961-67.
- [29] McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, et al. Herpes Zoster Risk Factors in a National Cohort of Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Infectious Diseases.* 2009; 48(10): 1364-71.
- [30] Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet.* 2002 31; 360(9334): 678-82.
- [31] Alain S, Paccalin M, Larnaudie S, Perreaux F, Launay O. Impact de la vaccination de routine de l'enfant contre la varicelle sur l'épidémiologie du zona. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2009; 39(9): 698-706.

- [32] Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e66485.
- [33] Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L, et al. Does Monastic Life Predispose to the Risk of Saint Anthony's Fire (Herpes Zoster)? *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53(5): 405-10.
- [34] Mick G, Hans G; Postherpetic neuralgia in Europe. The scale of the problem and outlook for the future. *J Clin Geronto Geriatrics*, In Press, Available online 18 June 2013 <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/2210-8335/PIIS2210833513000312.pdf>
- [35] 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. *The Journal of Pain*. 2010; 11(11): 1211-21.
- [36] Drolet M, Brisson M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson RW, et al. A Prospective Study of the Herpes Zoster Severity of Illness: *The Clinical Journal of Pain*. 2010; 26(8):656-66.)
- [37] 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 50years in general practice. *PAIN*. 2012; 153(2): 342-49.
- [38] Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St. Sauver JL, Saddier P. Herpes Zoster Recurrences More Frequent Than Previously Reported. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011; 86(2): 88-93.

4 - Données sur les neuropathies aiguës et résiduelles du zona

4.1 - Douleur aiguë du zona

Le risque d'avoir un zona au cours de sa vie est d'environ 25 à 30 %. Ce risque atteint 50 % pour la population âgée de plus de 85 ans. La phase aiguë du zona est définie par la période allant du rash cutanée à environ 30 jours de celui – ci.

A la phase aiguë du zona, la douleur s'accompagne d'une inflammation importante des nerfs périphériques et de la peau diminuant progressivement en 2 à 3 semaines [1]. Les douleurs siègent dans un territoire neurologique systématisé. A ce stade les douleurs peuvent avoir deux composantes, l'une inflammatoire qui serait souvent décrite comme coupante, pulsatile, à type de battements ; l'autre avec des caractéristiques évocatrices de douleurs neuropathiques comme des décharges électriques, l'existence d'une allodynie au frottement [2]. On peut parler de douleurs mixtes sur un plan physiopathologique.

Deux études prospectives récentes montre que 80 % à 83 % [3,4] des patients à la phase aiguë du zona ont une douleur modérée à intense en dépit d'un traitement anti viral. Dans l'étude canadienne, seul 13 % des patients n'ont pas de douleur. Les douleurs ont des caractéristiques neuropathiques chez ¾ des patients [3]. Beaucoup d'études [3-7] indiquent un fort retentissement de la douleur sur les différents paramètres de la qualité de vie, les capacités physique et cognitives, l'état émotionnel des patients quel que soit leur âge. Il existe une corrélation entre l'intensité de la douleur et la dégradation de la qualité de vie. Et cela quelle que soient les échelles utilisées (ADL, SF-12...).

4.2 - Douleur neuropathique résiduelle post-zostérienne

La douleur neuropathique post-zostérienne est définie par la persistance d'une douleur ≥ 3 mois après le rash cutané. C'est une douleur neuropathique « pure » avec les caractéristiques sémiologiques classiques et communes à l'ensemble des douleurs neuropathiques. Elles sont dans un territoire neurologique systématisé métamérique (1 à 3 métamères le plus souvent) qui correspond au territoire affecté par le zona aigu. Le déficit sensitif est plus ou moins important. Les douleurs sont le plus souvent associées à des paresthésies ou des dysesthésies. La douleur spontanée est le plus souvent décrite comme une brûlure, l'allodynie au frottement est particulièrement fréquente [8]. Le déficit thermoalgique est variable.

La prévalence des douleurs post-zostérienne est variable selon les études qui sont le plus souvent rétrospectives. La prévalence des douleurs post-zostériennes varie de 12 à 28 % [4], 27% [9], 12 % [10] ; 10 à 15 % jusqu'à 28 % au-delà de 70 ans [11].

Ensuite, la proportion de patients douloureux décroît progressivement du 1^{er} mois au 6^{ème} mois pour ensuite rester stable jusqu'à un an après l'éruption [3]. La moitié des patients douloureux à 3 mois le reste à 1 an. On retrouve une prévalence plus élevée de douleurs post-zostériennes lors de zona de localisation ophtalmique [3]. La survenue d'une douleur post-zostérienne augmente classiquement avec l'âge [12-15] bien que dans l'étude de Bouhassira *et al*, le critère « âge » ne soit pas significatif à un an.

Le retentissement de cette douleur sur la qualité de vie, les activités quotidiennes (physiques et intellectuelles), le sommeil, l' « énergie », les fonctions cognitives sont retrouvées dans de nombreuses études [3,4,16-20]. Les variations d'intensité de la douleur ont un impact sur ces différents indicateurs de qualité de vie [17]. Enfin, plus la DPZ se prolonge et les douleurs sont intenses plus le retentissement sur la qualité de vie est important [3] et peut s'accompagner de syndrome anxio dépressif.

4.3 - Facteurs prédictifs d'une DPZ

Les facteurs prédictifs identifiés comme pouvant être responsables de la persistance de la douleur au-delà de 3 mois [3,21] sont : l'âge (>70 ans), l'importance du rash cutané à J0, et

l'intensité de la douleur aiguë mais aussi l'intensité de la douleur évoquée, un score DN4 > à 4. De façon intéressante, il semble que plus que l'intensité de la douleur aiguë c'est son caractère de type neuropathique qui soit le facteur prédictif de la chronicisation de la douleur [3]. L'impact du sexe sur la chronicisation des douleurs est mal élucidé, le sexe masculin pourrait être un facteur prédictif [3] alors que dans d'autres études le risque d'une DNP est plus important chez les femmes [22] alors qu'il n'a aucun impact dans certaines études [23]. Le retentissement de la douleur aiguë sur la qualité de vie et l'état émotionnel des patients peut également être invoqué [3].

4.4 - Mesures préventives

Les recommandations actuelles reposent sur un diagnostic précoce associé au traitement antiviral dans les 72 premières heures. Ces mesures permettent une diminution de l'atteinte cutanée et de sa durée ainsi que d'une baisse de l'intensité douloureuse à la phase initiale de la maladie [24,25]. Elles pourraient contribuer à prévenir en partie la survenue de complications dont la douleur post-zostérienne [25-28]. Mais le développement de DNPZ n'est pas enrayeré par ces mesures comme le montre les études prospectives récentes [3] où la grande majorité des patients était traitée selon ces règles.

Références

- [1] Watson CP, Watt VR, Chipman M, *et al.* The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain.* 1991; 46(2): 195-99.
- [2] Takasaki I, Andoh T, Shiraki K, *et al.* Allodynia and hyperalgesia induced by herpes simplex virus type-1 infection in mice. *Pain.* 2000; 86(1-2): 95-101.
- [3] Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, *et al.* Patient perspective on herpes zoster and its complications: An observational prospective study in patients aged over 50years in general practice. *PAIN.* 2012; 153(2): 342-49.
- [4] Drolet M, Brisson M, Schmader K, *et al.* Predictors of Postherpetic Neuralgia Among Patients With Herpes Zoster: A Prospective Study. *The Journal of Pain.* 2010; 11(11): 1211-21.
- [5] Katz J, Cooper EM, Walther RR, *et al.* Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(3): 342-48.
- [6] Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, *et al.* Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology.* 1995; 45(12 Suppl 8): S52-53.
- [7] Schmader KE, Sloane R, Pieper C, *et al.* The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. *Clin J Pain.* 2007; 23(6): 490-96.
- [8] Nurmikko T, Bowsher D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1990; 53(2): 135-41.
- [9] Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, *et al.* A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J. Med. Virol.* 2003; 70 Suppl 1: S24-30.
- [10] Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis.* 2010 Jul 15; 51(2): 197-213.
- [11] Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, *et al.* Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ.* 2000; 321(7264): 794-96.

- [12] Gauthier A, Breuer J, Carrington D, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiology and Infection*. 2008; 137(01): 38.
- [13] Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long term study and a new hypothesis. *Proc. R. Soc. Med.* 1965; 58: 9-20.
- [14] Stein AN, Britt H, Harrison C, et al. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older. *Vaccine*. 2009; 27(4): 520-29.
- [15] Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82(11): 1341-49.
- [16] Coplan PM, Schmader K, Nikas A, 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* 2004; 5(6): 344-56.
- [17] Oster G, Harding G, Dukes E, et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain* 2005; 6(6): 356-63.
- [18] Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32(10): 148-86.
- [19] Mauskopf J, Austin R, Dix L, et al. The Nottingham Health Profile as a measure of quality of life in zoster patients: convergent and discriminant validity. *Qual Life Res.* 1994; 3(6): 431-35.
- [20] Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Medicine*. 2010; 8(1): 37.
- [21] Opstelten W, Zuithoff NPA, van Essen GA, et al. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: prospective prognostic study. *Pain*. 2007; 132 Suppl 1: S52–59.
- [22] Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine*. 2010 Nov; 28(50): 7933-38.
- [23] Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004 Jan; 4(1): 26-33.
- [24] Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. In: The Cochrane Collaboration, He L, eds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 (Accessed August 28, 2013)(<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006866.pub2>). (Accessed August 28, 2013)
- [25] Bruxelle J, Pinchinat S. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: Review of international publications. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012; 42(2): 53-58.
- [26] Volpi A, Gross G, Hercogova J, et al. Current management of herpes zoster: the European view. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6(5): 317-25.
- [27] Zhou M, Zhou D, He L. Postherpetic neuralgia in herpes zoster. *JAMA* 2009; 302(17): 1862; author reply 1862-63.
- [28] Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, et al. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR-5): 1–0; quiz CE2–4.

5 - Données d'efficacité, de tolérance, de pharmacovigilance

Le vaccin Zostavax® est un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes humaines (MRC5) à partir de la souche OKA/Merck dont le titre est d'au moins 19 400 UFP (unité formant plages).

Le vaccin se présente sous forme de poudre et d'un solvant pour suspension injectable. Le vaccin est administré par voie sous-cutanée.

Sa durée de conservation est de dix-huit mois.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant la stabilité a été démontrée pendant trente minutes s'il est conservé entre + 20 °C et + 25 °C.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C, et ne pas être congelé.

5.1 - Efficacité chez l'adulte âgé de 60 ans et plus et chez l'adulte âgé de 50-59 ans

5.1.1 - Efficacité chez l'adulte âgé de 60 ans et plus [1,2,3]

- **Etude de prévention du zona (Shingles Prevention Study-SPS) chez les sujets âgés de 60 ans et plus [1,2]**

La *Shingles Prevention Study (Department of Veterans Affairs [VA] Cooperative Study No. 403)* a été menée afin de déterminer si la vaccination par un vaccin vivant atténué contre le VZV permettrait de diminuer l'incidence et/ou la sévérité du zona et des névralgies post-zostériennes chez des adultes âgés de 60 ans ou plus.

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu, stratifiée sur l'âge (60-69 ans et ≥ 70 ans) et sur le centre, d'un vaccin utilisant la souche du virus de la varicelle OKA *versus* placebo.

Le critère de jugement principal était l'impact de la maladie du zona, un score fonction de la sévérité et de la durée de la douleur totale et de l'inconfort associé au zona dans la population de l'étude.

Le critère de jugement secondaire était l'incidence des névralgies post-zostériennes, définies comme une douleur associée au zona, cotée 3 ou plus sur une échelle allant de 0 (« absence de douleur ») à 10, persistant ou apparaissant plus de 90 jours après la survenue de l'éruption.

Au total, 38 546 sujets âgés de plus de 60 ans ont été randomisés pour recevoir une dose de Zostavax® (n=19 270) ou de placebo (n=19 276). L'analyse en ITT modifiée a porté sur 38 501 sujets, 19 254 dans le groupe vaccin et 19 247 dans le groupe placebo.

L'efficacité sur le score de sévérité des douleurs associées au zona (SDZ) était de 61,1 % (IC à 95 %: 51,1-69,1). Cette diminution était plus importante dans le groupe d'âge le plus jeune (60-69 ans), avec une efficacité de Zostavax® de 66 % sur le score de SDZ contre 55 % chez les sujets âgés de 70 ans et plus ; cependant cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,266).

Tableau 2 - *Statistical Analysis of HZ BOI Efficacy Based on the Protocol-Defined AUC Scale Over 6 Months of Follow-Up After HZ Rash Onset (MITT Population) and adjusted for age and gender [1,2]*

	Zoster Vaccine (N = 19 270)				Placebo (N = 19 276)				Vaccine efficacy for HZ Pain BOI Point Estimate (95% CI)
	n	m	Total follow-up time (Person-Years)	Estimated HZ Pain BOI (Per 1000 Person-Years)	n	m	Total follow-up time (Person-Years)	Estimated HZ Pain BOI (Per 1000 Person-Years)	
All									
	315	19 254	58 203	2 208	642	19 247	57 736	5 682	0.611 (0.511, 0.691)
By Age Group (Years)									
60 to 69	122	10 370	31 323	1 495	334	10 356	30 953	4 334	0.655 (0.515, 0.755)
≥70	193	8 884	26 881	3 471	308	8 891	26 783	7 781	0.554 (0.399, 0.669)
<p><i>p</i>-Value for testing the vaccine efficacy for BOI >25% was <0.001; <i>p</i>-value for testing the vaccine efficacy for BOI >0% was <0.001; <i>p</i>-value for testing treatment-by-age-group interaction in vaccine efficacy for BOI was 0.266 .</p> <p><i>N</i> = Number of subjects randomized.</p> <p><i>n</i> = Number of evaluable HZ cases in the MITT population. <i>m</i> = Number of subjects in the MITT population.</p> <p>AUC = Area under the curve. HZ = Herpes zoster. BOI = Burden of illness. questionnaire MITT = Modified intention-to-treat. CI = Confidence interval.</p>									

Zostavax® a diminué de façon significative l'incidence du zona par rapport au placebo 315 cas [5,4/1000 personnes-année] contre 642 cas [11,1/1 000 personnes-année], respectivement; $p < 0,001$). L'efficacité protectrice contre le zona était de 51,3 % (IC à 95% : 44,2-57,6). Zostavax® a réduit l'incidence du zona de 63,9 % (IC à 95% : 55,5-70,9) chez les sujets âgés de 60 à 69 ans et de 37,6 % (IC à 95% : 25,0-48,1) chez les sujets âgés de plus de 70 ans.

Tableau 3 - Incidence of Evaluable HZ Cases (MITT Population) [2]

Age Group (Years)	Zoster Vaccine (N = 19270)					Placebo (N = 19276)				
	n	m	Total Follow-Up Time (Person-Years)	Observed Incidence Rate of HZ (Per 1000 Person-Years)	95% CI	n	m	Total Follow-Up Time (Person-Years)	Observed Incidence Rate of HZ (Per 1000 Person-Years)	95% CI
60 to 69	122	10370	31323	3.895	(3.2, 4.6)	334	10356	30953	10.791	(9.6, 12.0)
≥70	193	8884	26881	7.180	(6.2, 8.3)	308	8891	26783	11.500	(10.2, 12.8)
All	315	19254	58203	5.412	(4.8, 6.0)	642	19247	57736	11.120	(10.2, 12.0)

L'efficacité dans la prévention des DPZ était de 66,5 % (IC à 95 % : 47,5-79,2) (27 cas dans le groupe vaccin *versus* 80 cas dans le groupe placebo).

Zoster Vaccine (N = 19270)				Placebo (N = 19276)				Vaccine Efficacy with respect to PHN
n	m	Total Follow-Up Time (Person-Years)	Rate of PHN (Per 1000 Person-Years)	n	m	Total Follow-Up Time (Person-years)	Rate of PHN (Per 1000 Person-Years)	Point Estimate (95% CI)
27	19254	58203	0.464	80	19247	57736	1.384	0.665 (0.475, 0.792)

p-Value for testing the vaccine efficacy for PHN >25% was <0.001

Dans le groupe vacciné, le risque de développer des DPZ après un zona était de 8,6 % (27/135) contre 12,5 % dans le groupe placebo (80/642). Cette diminution était plus importante pour les sujets âgés de plus de 70 ans, chez qui le risque de développer des DPZ suite à un zona a été réduit à 9,8 % dans le groupe vacciné contre 18,5 % dans le groupe placebo.

➤ **Persistence à court terme (STPS, Short-term Persistence Substudy) [1,3]**

La STPS a été initiée pour obtenir des informations complémentaires sur la persistance de l'efficacité du vaccin et conserver un sous groupe de sujets provenant de la SPS pour l'étude de la persistance à long terme de l'efficacité vaccinale (LTSPS, *Long-term Persistence Substudy*). La STPS a inclus 7320 sujets préalablement vaccinés par Zostavax® et 6950 sujets ayant préalablement reçu un placebo au cours de la SPS. L'âge moyen lors de l'inclusion dans la STPS était de 73,3 ans. Durant la réalisation de l'étude STPS, les sujets qui avaient reçu le placebo ont été vaccinés avec Zostavax® et ont alors été considérés comme ayant terminé l'étude STPS.

Les analyses d'efficacité vaccinale issues de la STPS sont basées sur des données recueillies essentiellement 4 à 7 ans après la vaccination dans le cadre de la SPS. La médiane de suivi dans la STPS était d'environ 1,2 an (intervalle 1 jour à 2,2 ans). Dans la STPS, il y a eu 84 cas de zona évaluables [8,4/1000 personnes-années] dans le groupe Zostavax® et 95 cas évaluables [14,0/1000 personnes-années] dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale estimée au cours de la période de suivi de la STPS a été de 39,6 % (IC95%: 18,2-55,5) pour l'incidence du zona, de 60,1 % (IC95% : -9,8-86,7) pour l'incidence des DPZ et de 50,1 % (IC95% : 14,1-71,0) pour le score de sévérité du zona (score SDZ).

➤ **Persistence à long terme (LTPS, Long-term Persistence Substudy) [1]**

Après l'achèvement de la STPS, la LTPS a évalué la durée de protection contre le zona, les DPZ et la sévérité du zona (score SDZ) chez un total de 6 867 sujets préalablement vaccinés par Zostavax® dans le cadre de la SPS. L'âge moyen lors de l'inclusion dans la LTPS était de 74,5 ans. Un contrôle placebo concomitant n'était plus disponible dans la LTPS; des données provenant du groupe placebo initial ont été utilisées pour estimer l'efficacité du vaccin.

Les analyses d'efficacité du vaccin de la LTPS sont basées sur des données recueillies essentiellement entre la 7^{ème} et la 10^{ème} année de suivi après la vaccination dans le cadre de la SPS. La médiane de suivi au cours de la LTPS était d'environ 3,9 ans (intervalle 1 semaine à 4,75 ans). Un total de 263 cas évaluables de zona a été signalé parmi 261 patients [10,3/1 000 personnes-années] au cours de la LTPS. L'efficacité vaccinale estimée au cours de la période de suivi de la LTPS a été de 21,1 % (IC 95% ; 11,9-30,4) pour l'incidence du zona, de 35,4 % (IC 95% : 8,8-55,8) pour l'incidence des DPZ et de 37,3 % (IC 95% : 26,7-46,4) pour le score SDZ.

Au total les données de persistance de la protection montrent que l'efficacité vaccinale diminue avec le temps :

Tableau 4

Etude (Médiane suivi)	de	Nb vaccinés	Age moyen à l'entrée dans l'étude	SDZ % (IC95%)	Incidence du zona % (IC95%)	DPZ % (IC95%)
SPS		Zostavax® : 19 270 Placebo : 19 276	69,4 ans	61 % (51 ; 69)	51% (44 ; 58)	67% (48 ; 79)
STPS (1,2 ans)		Zostavax® : 7320 Placebo : 6950	73,3 ans	50 % (14; 71)	40 % (18; 56)	60 % (-10; 87)
LTPS (3,9 ans)		Zostavax® : 6867	74,5 ans	37% (27; 46)	21% (11; 30)	35% (9; 56)

SPS: Shingles Prevention Study

STPS: Short-term Persistence Substudy

LTPS : Long-term Persistence Substudy

SDZ : Score de sévérité des douleurs associées au zona

DPZ : Incidence des douleurs post zostériennes

5.1.2 - Efficacité chez l'adulte âgé de 50-59 ans [1,4,5]

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, dans lequel 22 439 sujets âgés de 50 à 59 ans ont été randomisés pour recevoir une dose unique de Zostavax® (n=11 211) ou de placebo (n=11 228) et ont été suivis pour la survenue d'un zona pendant une période médiane de 1,3 ans (intervalle de 0 à 2 ans) d'un vaccin utilisant la souche du virus de la varicelle OKA *versus* placebo.

Le critère de jugement principal était l'incidence du zona. Tous les cas suspectés de zona ont été évalués par un comité d'évaluation clinique. La validation finale des cas de zona a été faite par une Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) (86 %), ou, en l'absence de détection de virus a été déterminée par le comité d'évaluation clinique (14 %).

Zostavax® a significativement réduit l'incidence du zona comparativement au placebo (30 cas [2,0/1 000 personnes-année] versus 99 cas [6,6/1 000 personnes-année], respectivement; $p < 0,001$). L'efficacité protectrice de Zostavax® a été de 69,8 % (IC à 95% : 54,1-80,6).

5.2 - Profil de sécurité d'emploi du vaccin Zostavax®

L'analyse des données internationales de pharmacovigilance disponibles, à ce jour ainsi que celles de la littérature, ont permis d'évaluer le profil de sécurité d'emploi de Zostavax® chez l'adulte âgé de 60 ans et plus.

La réactogénicité du vaccin a été précisée dans le cadre de plusieurs études en pré-et post-commercialisation, chez plus de 32 000 adultes.

Les principales données de tolérance sont issues de l'étude pivot "SPS" (*Shingles Prevention Study* Etude de Prévention du Zona) conduite chez les sujets de 60 ans et plus [6]. Dans cette étude, 38 546 sujets ont reçu une dose de Zostavax® (n=19 270) ou d'un placebo (n=19 276) et ont été suivis pour la tolérance durant toute la durée de l'étude. Les manifestations indésirables communément rapportées concernent principalement des réactions au site d'injection bénignes et transitoires à type d'érythème (35,8 %), douleur (34,5 %) et gonflement (26,2 %). Une manifestation systémique considérée comme possiblement reliée au vaccin est signalée dans 6,3 % des cas avec une prédominance de céphalées passagères. Au cours de cette étude, deux effets indésirables graves liés au vaccin ont été rapportés : un cas de pseudopolyarthrite rhizomélique et un cas d'exacerbation d'un asthme préexistant.

L'ensemble des autres études réalisées, de même que de larges études observationnelles confirment ce profil de tolérance, les événements les plus fréquents étant des réactions au site d'injection et des céphalées [7-10].

De la même façon, la pharmacovigilance ayant fait suite à la distribution de plus de 13,6 millions de doses vendues durant six années et demi de commercialisation dans le monde n'a pas révélé de risque potentiel concernant l'innocuité avec un taux de notifications de l'ordre de 85 cas/100 000 doses vaccinales et de 5,2 cas graves/100 000.

Au final, suite à l'analyse des données disponibles sur la réactogénicité de Zostavax® chez les adultes âgés de 60 ans et plus, le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin apparaît satisfaisant et reste proche de celui défini au moment de son autorisation de mise sur le marché.

Références

- [1] Zostavax : EPAR Product Information (date décision modification AMM 13.02.13)
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf (consulté le 10/10/2013).
- [2] Zostavax : EPAR - Scientific discussion
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000674/WC500053460.pdf (consulté le 10/10/2013).
- [3] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, *et al.* A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
- [4] Zostavax : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000674/WC500053463.pdf
Résumé des rapports d'évaluation: No II/0055 et No II0046 (consulté le 10/10/2013).
- [5] Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, *et al.* Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years. *Clin Infect Dis* 2012; 54:922-28.

- [6] Baxter R, Tran TN, Hansen J, Emery M, Fireman B, Bartlett J, *et al.* Safety of Zostavax™—A cohort study in a managed care organization. *Vaccine*. 2012 Oct; 30(47): 6636-41.
- [7] Mills R, Tying SK, Levin MJ, Parrino J, Li X, Coll KE, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine*. 2010 Jun; 28(25): 4204-9.
- [8] Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, Stek JE, Sausser TA, Xu J, *et al.* Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥60 years old. *Human Vaccines*. 2011 Nov 1; 7(11): 1130-6.
- [9] 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*. 2005 Jun 2; 352(22): 2271-84.
- [10] Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, *et al.* Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study: Safety of herpes zoster vaccine. *Journal of Internal Medicine*. 2012 May; 271(5): 510-20.

6 – Estimation du ratio coût-efficacité d'une vaccination généralisée contre le zona chez les personnes immunocompétentes âgées de 60 ans et plus

6.1 - Méthodes

6.1.1 - Présentation du modèle

Nous avons utilisé le modèle de Markov développé pour le Royaume-Uni par AJ van Hoek pour estimer le ratio cout-utilité de la vaccination contre le zona chez les adultes immunocompétents âgés de 60 ans et plus [1]. Les valeurs des paramètres utilisées ont été modifiées pour prendre en compte les spécificités françaises concernant l'épidémiologie du zona, sa prise en charge et les coûts associés. Nous avons également pris en compte les nouvelles données disponibles concernant l'efficacité du vaccin.

Le modèle français a été développé sous le logiciel TreeAge Pro 2012.3©. Le pas de temps utilisé a été le mois.

Dans ce modèle, l'histoire naturelle de la maladie est synthétisée selon un modèle comprenant quatre stades de douleurs classées selon leur intensité et leur durée : pas de douleur, douleur modérée, douleur sévère de courte durée, douleur sévère de longue durée (douleur post-zostérienne) (Fig.3 et Tableau 5).

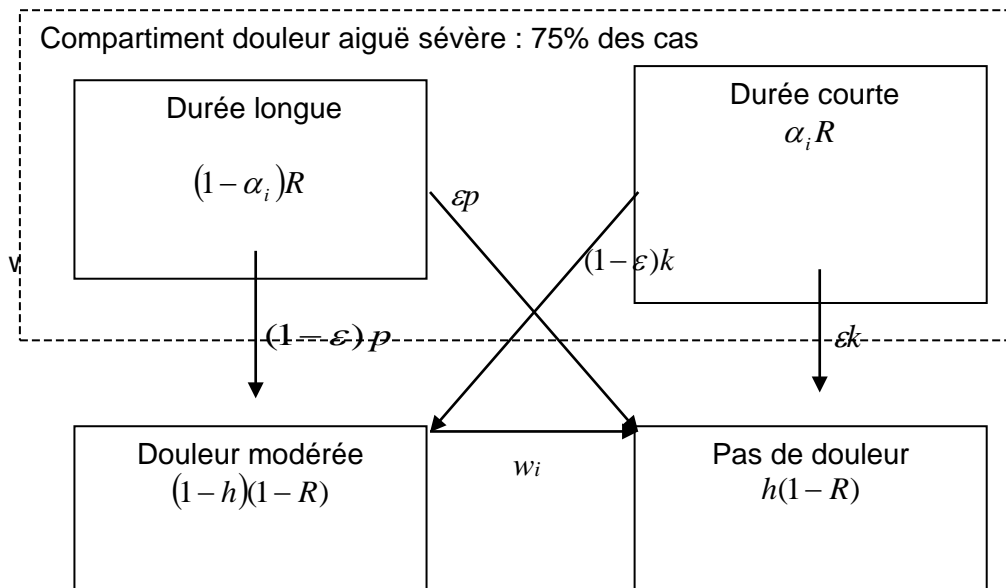


Fig.3 - Représentation schématique du modèle de AJ van Hoek

Tableau 5 - Paramètres de douleur du modèle par année ou en pourcentage

Paramètres	Valeurs
k : taux de perte à court terme de la douleur aiguë	0,360
p : taux de perte à long terme	12,4
ε : part des patients migrant dans le compartiment « pas de douleur »	94%
R : proportion de patients dans le compartiment « douleur aiguë sévère » à $t=0$	75%
h : proportion de patients dans le compartiment pas de douleur à $t=0$	25%
α : proportion de patients d'un groupe d'âge i dans le compartiment « douleur aiguë sévère »	0,001
w : taux de guérison de douleur modérée vers pas de douleur à l'âge i	0,61

Les hypothèses principales utilisées dans ce modèle sont :

- la distribution initiale des patients dans les compartiments « douleurs sévère » (75 % des cas), « douleur modérée » et « pas de douleur » est identique quel que soit l'âge ;
- les patients souffrant de douleurs sévères (score de douleur ≥ 3 sur une échelle de 0 à 10) sont répartis en 2 catégories selon la durée de la douleur (plus ou moins 90 jours). Les durées longues correspondent aux douleurs post-zostériennes (DPZ) ;
- la répartition des patients dans le compartiment « douleur sévère » varie avec l'âge ; la proportion de patients souffrant de DPZ augmente avec l'âge ;
- les patients dans le compartiment « douleur sévère » peuvent migrer vers les compartiments « douleur modérée » et « pas de douleur » selon des probabilités indépendantes de l'âge ;
- les patients du compartiment « douleur modérée » peuvent migrer vers le compartiment « pas de douleur » selon une probabilité dépendante de l'âge.

6.1.2 - Les utilités (Quality adjusted life years: Qaly)

Les utilités appliquées dans ce modèle dérivent de celles utilisées par AJ van Hoek [1]. La perte de Qaly associée au zona dépend de l'âge de survenue du zona. A partir des valeurs de perte de Qaly indiquées dans l'article de AJ van Hoek pour certains âges (20, 40, 60 et 80 ans), ainsi qu'un jeu de valeurs qu'il nous a fourni, pour les âges compris entre 72 à 80 ans, les pertes de Qaly par âge ont été estimées en se référant à la courbe publiée dans son article (Fig. 4).

Valeurs fournies par AJ van Oek

60	0,067
72	0,1246
73	0,1320
74	0,1400
75	0,1484
76	0,1574
77	0,1669
78	0,1770
79	0,18768
80	0,1988

Estimations France

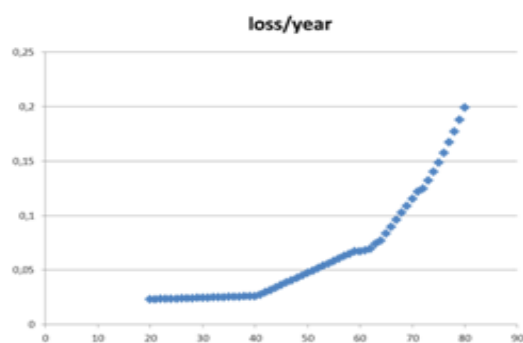


Fig. 4 - Distribution de la perte d'utilité par année en France estimée à partir des données de AJ van Hoek [1]

6.1.3 - L'efficacité vaccinale

L'essai clinique *Shingle Prevention Study* (essai SPS) publié en 2005 est un essai randomisé mené en double-aveugle comparant l'efficacité du vaccin contre le zona contre un placebo [2]. Cet essai prospectif a inclus 38 546 adultes âgés de 60 ans et plus suivis pendant une période médiane de 3,12 ans.

Le critère d'efficacité principal mesuré dans cet essai était « le fardeau de la douleur » (*burden of illness*), prenant en compte l'intensité et la durée de la douleur, qu'il s'agisse du stade aigu ou des DPZ. L'impact du vaccin sur l'incidence du zona et celle des DPZ a également été mesuré.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 6 pour deux classes d'âge 60-69 ans et les 70 ans et plus.

Tableau 6 - Principaux résultats de l'étude SPS [2]

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC* 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC* 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC* 95%)
Tous les patients	51,3 (44,2-55,6)	61,1 (51,1-69,1)	66,5 (47,5-79,2)
60-69 ans	63,9 (55,5-70,9)	65,5 (51,5-75,5)	65,7 (20,4-86,7)
70 ans et plus	37,6 (25,0-48,1)	55,4 (39,9-66,9)	66,8 (43,3-81,3)

*IC= intervalle de confiance à 95%

D'après cette étude, la vaccination réduit l'incidence du zona de manière importante chez les 60-69 ans. Dans la classe d'âge des 70 ans et plus, la réduction de l'incidence du zona chez les vaccinés était plus modeste. Cependant une efficacité nettement supérieure sur la réduction de l'incidence des DPZ était observée.

Le vaccin réduit par ailleurs significativement les douleurs des patients vaccinés chez lesquels un zona est survenu. Cette efficacité additionnelle du vaccin sur la réduction de l'incidence des DPZ chez les patients, avec un zona âgés de 70 ans et plus a été confirmée après un suivi de quatre ans selon une étude parue en 2007 dont les principaux résultats sont résumés dans le tableau 7 [3].

Tableau 7 - Proportion de réduction supplémentaire des DPZ chez les personnes vaccinées âgées de 70 ans et plus avec un zona

Année	Réduction des DPZ (%)
1 ^{ère} année	58
2 ^{ème} année	45
3 ^{ème} année	38
4 ^{ème} année	48
Total	49

Les auteurs de cette étude concluaient à une réduction moyenne de 49 % des DPZ sur quatre ans chez les patients avec un zona âgés de 70 ans et plus.

L'efficacité vaccinale considérée par AJ van Hoek [1] dans son modèle était basée sur les deux études précédentes et a pris en compte :

- l'efficacité vaccinale primaire (λ);
- la perte d'immunité au cours du temps (δ);
- le taux de réactivation du zona (=incidence) (σ).

Le taux de réactivation a été estimé sur les données du groupe placebo de l'étude SPS. Pour estimer l'efficacité vaccinale primaire et la perte d'immunité au cours du temps, un modèle a été défini (Fig. 5).

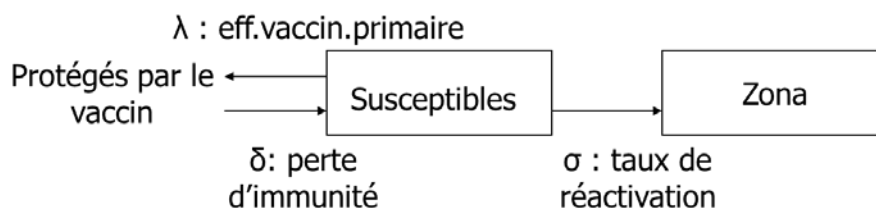


Fig.5 - Représentation schématique du modèle de perte d'immunité vaccinale

Quinze combinaisons différentes de ces deux paramètres (λ et δ) ont été estimées pour chaque classe d'âge (60-64 ; 65-69 ; 70-74 ; 75 ans et plus) et utilisés dans des simulations de Monte-Carlo afin de trouver la meilleure combinaison de ces deux paramètres selon la durée de protection moyenne du vaccin [1].

Toutes les combinaisons d'efficacité vaccinale (pour chaque groupe d'âge et pour chaque scénario) nous ont été fournies par AJ van Hoek et ont été utilisées dans le modèle développé en France.

6.1.4 - Validation du modèle

La validation du modèle français a consisté à reproduire la vaccination d'une cohorte de sujets âgés de 65 ans et plus, au Royaume-Uni, vaccinés à 73,5 %, avec un scénario de protection vaccinale moyen de 7,6 ans (valeurs utilisées dans la modélisation anglaise), et de comparer nos résultats à ceux publiés dans l'article original (tableau 8).

Tableau 8 - Comparaison des résultats des modèles de AJ van Hoek et français

Paramètres	Modèle Van Hoek	Modèle France
Cas*	11 200	11 050
DPZ*	1505	1332
Perte de Qaly*	1343	974
Coût	22 191000	22 584 931
Coût par infection évitée	2004	2043

* *différence entre non vaccinés et vaccinés*

Les estimations trouvées étaient très proches de celles trouvées par AJ van Hoek, à l'exception d'une différence de Qaly perdus entre non vaccinés et vaccinés, plus faible dans le modèle français. Nous avons tenu compte de cette différence dans les analyses de sensibilité.

6.1.5 -Analyse médico-économique pour la France

Nous avons comparé les résultats des deux stratégies (vaccination *versus* pas de vaccination) en termes de :

- nombre de cas de zona évités ;
- nombre de DPZ évitées ;
- coût total de vaccination ;
- coût d'une infection évitée ;
- coût incrémental par Qaly gagné (Ratio incrémental de coût-efficacité ou ICER).

Le début de suivi dans le modèle des personnes vaccinées et non vaccinées s'est fait à l'âge de 60 ans, 65 ans, 70 ans et 75 ans constituant ainsi quatre cohortes d'âge différentes. Les couvertures vaccinales, utilisées pour le calcul des nombres de cas évités et les coûts totaux de vaccination, étaient de 50 % pour les 60 et 65 ans et de 60 % pour les 70 et 75 ans. Nous présentons les spécificités du modèle développé en France comparé à celui développé par AJ van Hoek.

- **Ajustement du modèle sur les proportions de DPZ**

Le modèle anglais prédit une proportion initiale (avant mise en œuvre de la vaccination) de DPZ augmentant avec l'âge pour atteindre 75% à l'âge de 95 ans (Fig. 6). Dans ce graphique, « PHN » correspond à « DPZ », « AHZ » à « douleur sévère aiguë », « Mild pain » à « douleur modérée » et « no pain » à « absence de douleur ». Le modèle a été publié en 2009 [1].

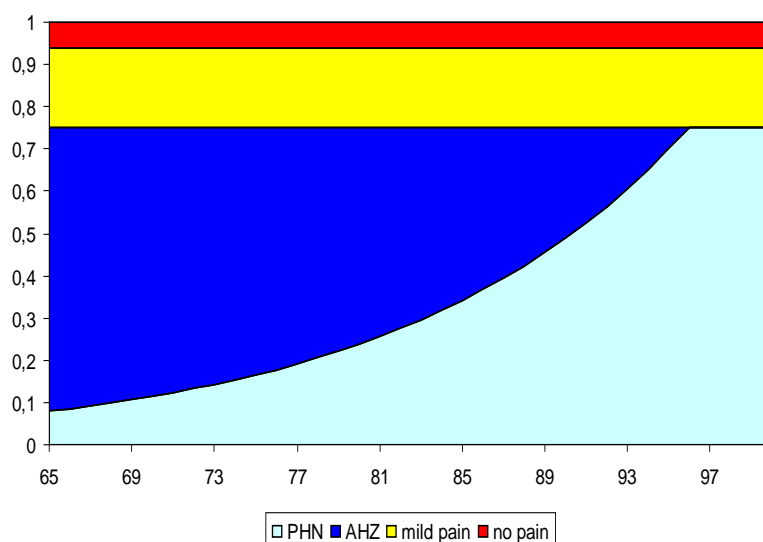


Fig. 6 - Distribution initiale des patients atteints de zona ou DPZ par âge

Depuis, plusieurs études ont été publiées et ont rapporté des proportions de DPZ chez les patients plus faibles que celle prédites par le modèle (tableau 9).

Tableau 9 - Proportion de DPZ par classes d'âge en fonction du pays et de la publication

Groupes d'âge (années)	Arizona [4] France	Epizod [5] France	Stein [6] Australie	Drolet [7] Québec	Gauthier [8] Royaume-Uni	van Hoek [1] Royaume-Uni
50-54	8,5%	19,3%	11,2%	16,8%	8%	
55-59					10%	
60-64	10,9%	28,7%	14,2%	24,4%	11%	9%
65-69					13%	11%
70-74	14,1%	37,3%	16,2%	32,9%	15%	15%
75-79					18%	20%
80-84	14,6%	40,5%	20,2%		19%	27%
≥85					52%	

Un ajustement sur les proportions initiales de sujets présentant une DPZ a été apporté afin de mieux refléter l'ensemble des données retrouvées dans la littérature. La figure 7 représente les proportions de DPZ utilisées dans le modèle utilisé en France.

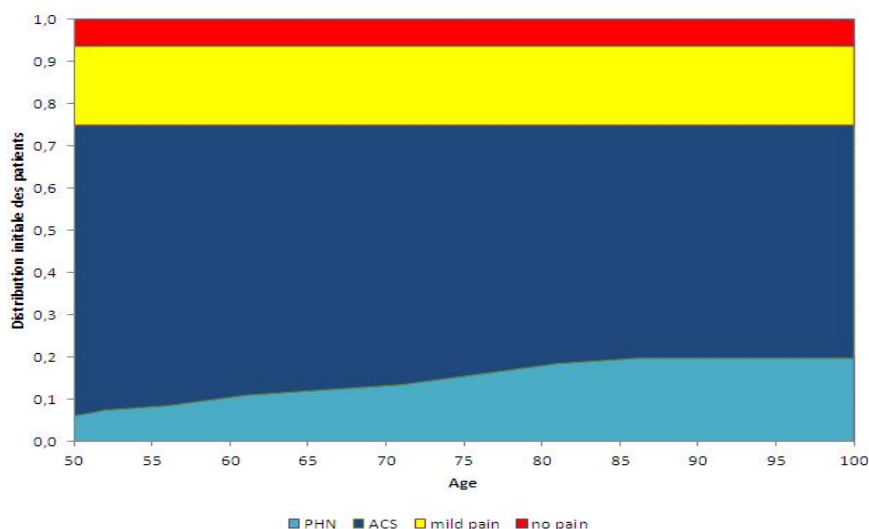


Fig. 7 - Distribution initiale des patients atteints de zona ou DPZ par âge utilisée pour le modèle français

- **Efficacité vaccinale**

En 2012, des résultats complémentaires portant sur un suivi au long cours des patients inclus dans la SPS ont été fournis par la firme productrice du vaccin [9] (Long-Term Persistence Study (LTPS)).

Des résultats par groupe d'âge à l'inclusion dans l'étude SPS sur les critères d'efficacité initiaux (diminution de l'incidence du zona, du poids de la douleur et de l'incidence des DPZ) ont été fournis après 10 ans de suivi des patients vaccinés. Les résultats d'efficacité vaccinale sur 10 ans sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10 - Principaux résultats de l'étude LTPS par cohorte d'âge à l'entrée dans la SPS

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC 95%)
60-69 ans	20,2(6,7-32,2)	32,5 (16,6-45,4)	17,1 (-31,0-50,9)
70 ans et plus	22,4(60-36,6)	42,5 (27,5-54,4)	49,7 (15,6-72,5)

Les mesures d'efficacité vaccinale sur 10 ans (« global ») et par année post-vaccination sont présentées dans les figures 8 à 12. Il est à noter que les résultats disponibles concernent l'ensemble des sujets âgés de 60 à 69 ans et, les sujets âgés de 70 ans et plus à l'inclusion dans SPS.

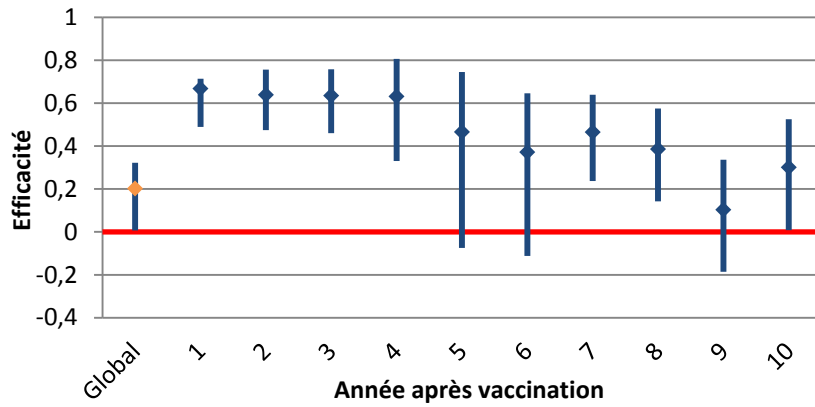


Fig. 8 - Mesures d'efficacité vaccinale sur l'incidence du zona avec IC à 95% chez les 60-69 ans à l'inclusion dans SPS, par année après inclusion dans l'étude pivot SPS (Etude LPTS) (Global et sur 10 ans)

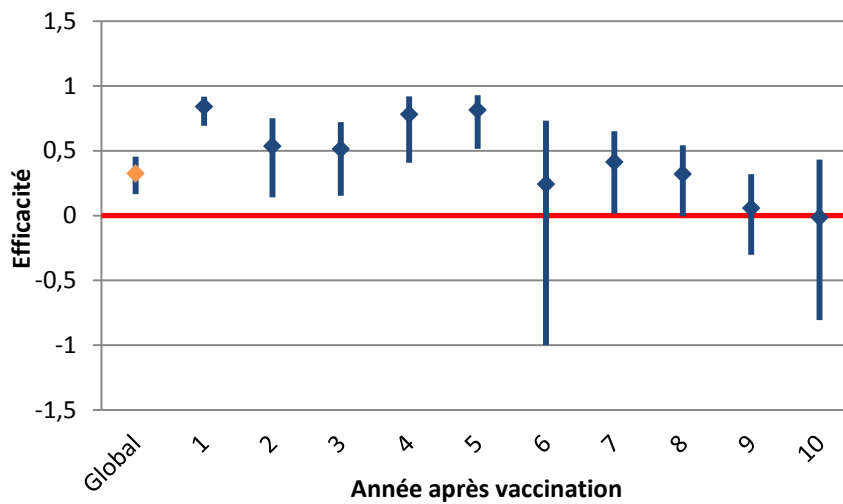


Fig. 9 - Mesures d'efficacité vaccinale sur la réduction de la douleur chez les 60-69 ans par année après inclusion dans l'étude pivot SPS (Etude LPTS)

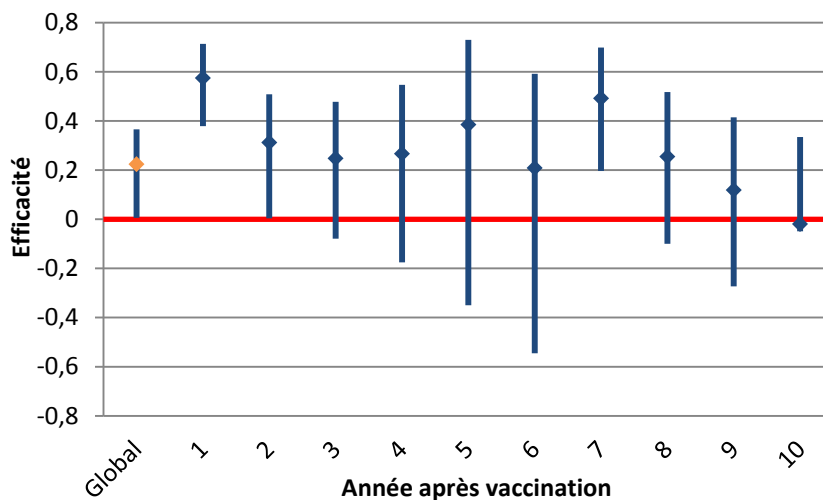


Fig. 10 - Mesures d'efficacité vaccinale sur la réduction de l'incidence zona chez les 70 ans et plus à l'inclusion dans SPS (Etude LPTS)

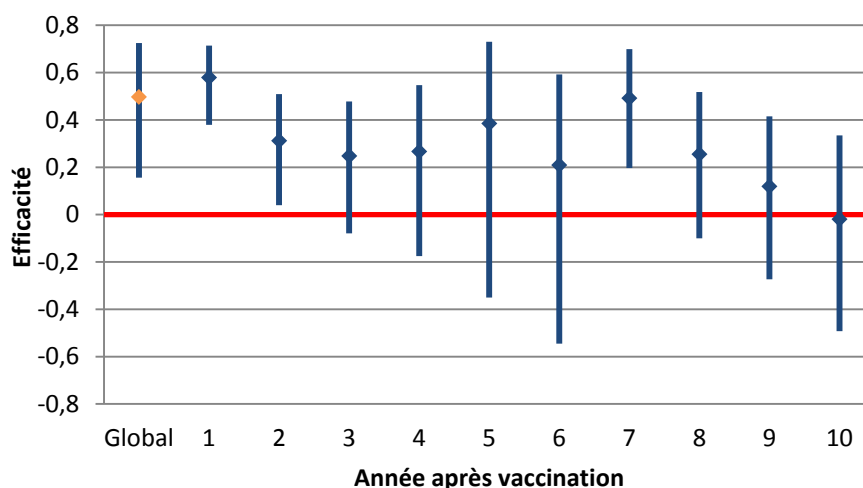


Fig. 11 - Mesures d'efficacité vaccinale sur la réduction de l'incidence des DPZ chez les patients âgés de 70 ans et plus à l'inclusion dans SPS (Etude LPTS)

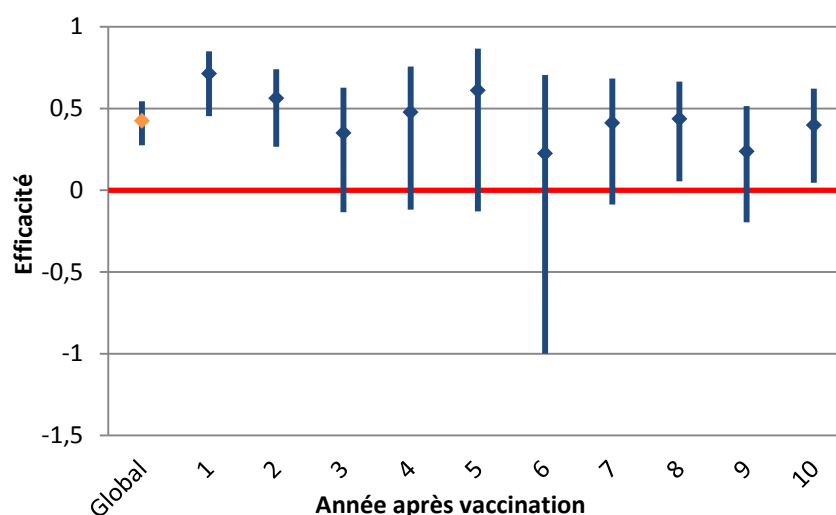


Fig. 12 - Mesures d'efficacité vaccinale sur la réduction du poids de la douleur chez les 70 ans et plus à l'inclusion dans SPS (Etude LPTS)

Des comparaisons graphiques des estimations d'efficacité vaccinale contre le zona utilisées par AJ van Hoek avec les valeurs observées dans la LPTS, selon différentes durées de protection vaccinale (7,5 ans, 9,5 ans et 11,4 ans), ont été effectuées. L'hypothèse d'une durée moyenne de protection de 9,5 ans apparue la plus proche des données observées dans LPTS sur les 10 premières années a été privilégiée (figure 11). Cependant, cette hypothèse surestime, au-delà de 10 ans, la protection vaccinale telle qu'estimée dans LPTS. De plus, les intervalles de confiance des valeurs observées dans la LPTS étaient relativement larges en particulier après 5 années de vaccination et chez les patients âgés de plus de 70 ans à leur entrée dans la SPS. Nous avons donc retenu, selon les tranches d'âge, plusieurs scénarios d'efficacité vaccinale. Dans le scénario de base, nous avons retenu une durée moyenne de protection contre le zona de 9,5 ans, telle qu'estimée par le modèle de AJ van Hoek. Ce choix, favorable au vaccin, a été effectué afin de ne pas prendre le risque de sous-estimer l'impact de la vaccination.

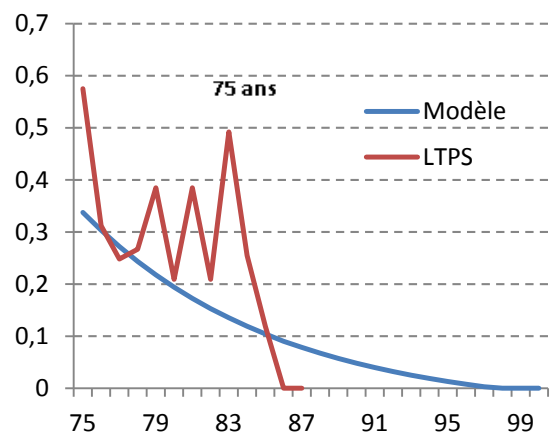
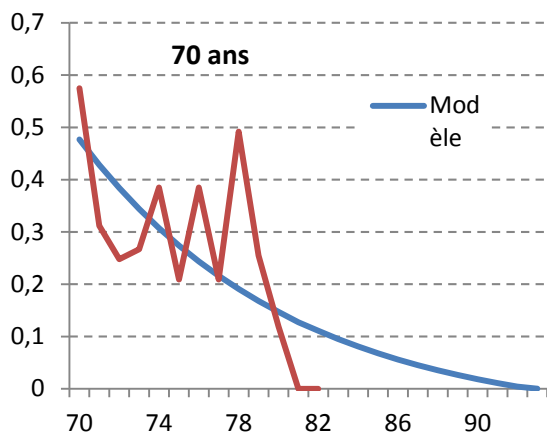
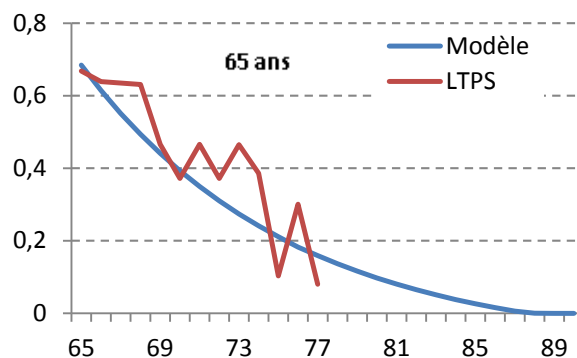
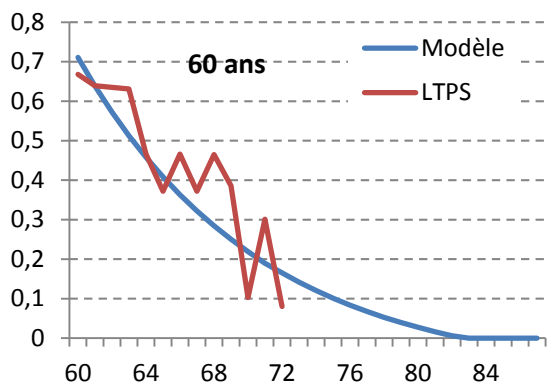
Pour le scénario de base, nous avons complété cette estimation de la manière suivante :

- Cohorte de 60 ans: protection vaccinale moyenne de 9,5 ans estimée par AJ van Hoek ;
- Cohorte de 65 ans : protection vaccinale moyenne de 9,5 ans estimée par AJ van Hoek ;
- Cohorte de 70 ans : protection vaccinale moyenne de 9,5 ans estimée par AJ van Hoek et efficacité du vaccin sur la réduction de l'incidence des DPZ persistant 10 ans après la vaccination,
- Cohorte de 75 ans : protection vaccinale moyenne de 9,5 ans estimée par AJ van Hoek et efficacité du vaccin sur la réduction de l'incidence des DPZ persistant 5 ans après la vaccination.

La prise en compte de l'efficacité additionnelle sur le « fardeau de la douleur » a été incluse dans le scénario de base pour chaque cohorte d'âge sur les 10 premières années de vaccination selon les valeurs observées dans la LTPS. Les scénarios alternatifs d'efficacité vaccinale sont présentés dans le paragraphe « analyse de sensibilité ».

Par ailleurs, les données disponibles dans LTPS ne permettent pas de faire l'hypothèse d'une efficacité de la vaccination chez les sujets vaccinés à 80 ans et au-delà.

Fig. 13 - Mesures d'efficacité vaccinale utilisées par AJ van Hoek et observées dans LPTS chez les 60, 65, 70 et 75 ans et plus (durée moyenne de protection de 9,5 ans)



- **Données épidémiologiques françaises**

Données de consultations pour zona (Réseau Sentinelles)

Depuis 2004, le réseau Sentinelles recueille le nombre de cas de zona vus en consultation de médecine générale. La définition de cas utilisée est la suivante : « 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 taux d'incidence de zona par classe d'âge sont extrapolés, à partir du nombre de notifications des médecins de ce réseau, redressé en fonction de la couverture du réseau et de la participation effective des médecins du réseau à la surveillance. Ces taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 habitants et présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les données par âge du recensement Insee sont utilisées pour le dénominateur des taux. Les données pour la période 2005-2008 ont été utilisées dans le modèle.

Il n'existe pas en France, en dehors d'études, de données générées en routine sur l'incidence et la prévalence des douleurs post-zostériennes.

Données d'hospitalisation (PMSI)

L'incidence des hospitalisations pour zona a été estimée à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) qui recense de manière exhaustive tous les résumés d'hospitalisation dans le secteur public et privé en France.

Tous les enregistrements comportant les codes de la classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) version-10 (CIM-10) correspondant à un zona ou une douleur post-zostérienne (DPZ) (Tableau 11) dans les diagnostics principaux et associés ont été sélectionnés entre 2005 et 2008 chez des personnes âgées de 50 ans et plus.

Tableau 11 - Liste des codes de la CIM-10 utilisés et leurs libellés pour l'extraction des enregistrements des séjours pour zona ou DPZ dans les variables diagnostics

Codes CIM-10	Libellés diagnostiques
B02	Zona
B020	Encéphalite zostérienne
B021	Méningite zostérienne
B022	Zona accompagné d'autres manifestations neurologiques
B023	Zona ophtalmique
B027	Zona disséminé
B028	Zona avec autres complications
G530	Néuralgie post-zostérienne
B029	Zona (sans complication)

Les classes d'âge considérées étaient les suivantes : 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 ans et plus. La description du fichier brut montrait 113 variables et 36 559 enregistrements pour zona ou DPZ dans tous les diagnostics. Les enregistrements ont été chaînés grâce au numéro d'anonymisation et les doublons ont ainsi pu être supprimés. N'ont été prises en compte que les personnes immunocompétentes pour l'estimation de l'incidence hospitalière pour zona ou DPZ (Tableau 12).

Tableau 12 - Liste des codes de la CIM-10 utilisés et des libellés des diagnostics utilisés pour exclure les sujets non immunocompétents des enregistrements zona/DPZ

Codes CIM-10	Libellés diagnostiques
B20 à B24	Immunodéficience due au VIH/SIDA
C0 à C9	Tumeurs malignes
D0	Carcinomes
D46 D47	Syndromes myélodysplasiques et autres tumeurs du tissu lymphoïde, hématoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue
D590	
D591	Anémie hémolytique acquise
D60 D61	Aplasie médullaire acquise pure [érythroblastopénie] et autres aplasies médullaires
D70	Agranulocytose
D8	Déficit de l'immunité cellulaire
E06	Thyroïdite
E40 E43	Malnutrition sévère
I0	Rhumatisme articulaire aiguë
L10	Pemphigus
L93	Lupus
L95	Vascularite
M05	
M06	Polyarthrite rhumatoïde séropositive
N04	Syndrome néphrotique
N05	Syndrome néphritique
Z94	Greffe d'organe ou tissus

Le taux d'hospitalisation pour zona ou DPZ, par classe d'âge, a été estimé en rapportant le nombre de cas hospitalisés pour zona ou DPZ de 2005 à 2008 à la population du même âge (Source : Insee). Le risque d'hospitalisation pour zona a été estimé en divisant le taux d'hospitalisation pour zona par le taux d'incidence du zona vu en consultation de médecine générale estimé par le réseau Sentinelles.

La mortalité due au zona a été négligée dans le modèle.

- **Données de coût**

Estimation du coût moyen d'un épisode pour zona et DPZ

Les coûts de zona et de DPZ ont été estimés pour chaque classe d'âge à partir des coûts de l'étude Epizod [5] et des coûts du PMSI ajustés pour l'inflation (2012). Un coût moyen d'un épisode de zona, correspondant à la moyenne pondérée des coûts en ambulatoire et hospitaliers par tranche d'âge, a été estimé. Les coûts ont été estimés selon la perspective de la société. Les coûts liés aux arrêts de travail n'ont pas été pris en compte, y compris dans l'analyse de sensibilité, s'agissant d'une population âgée de plus de 60 ans.

Coût du vaccin et de son administration

Dans l'analyse de base, un coût de la vaccination de 137,5 euros a été considéré. Cette estimation correspond à un prix du vaccin de 125 euros et à une hypothèse d'une demi-consultation en moyenne de médecin généraliste pour l'administration du vaccin (considérant que 50 % des patients iront consulter uniquement pour la vaccination).

Taux d'actualisation

Pour ce qui concerne le taux d'actualisation, le taux actuellement recommandé est de 4 % pour les coûts et les résultats de santé. Ainsi un taux d'actualisation de 4 % a été utilisé, dans l'analyse de base, pour les coûts et les Qalys. Le guide méthodologique HAS prévoit une analyse de sensibilité avec les valeurs suivantes : 3 % et 6 %.

• **Analyses de sensibilité**

Des analyses univariées ont été menées selon :

- les estimations basses et hautes des différents paramètres décrits dans le tableau 9 ;
- des estimations de perte de Qaly minorées de 10 % et majorées de 10, 20 et 30 % pour un épisode de zona. Cette distribution non symétrique par rapport au scénario de base est liée à la sous-estimation du nombre de Qaly gagnées par la vaccination dans le modèle développé en France comparativement au modèle développé par AJ van Hoek (cf. paragraphe validation du modèle) ;
- les différentes efficacités vaccinales correspondant aux différents scénarios présentés précédemment ;
- les valeurs d'efficacité vaccinale observées dans la LTPS

Enfin, des analyses multivariées ont été menées en utilisant des distributions uniformes des paramètres présentées dans le tableau 9 et une distribution uniforme faisant varier les Qaly entre moins 10 % et plus 30 % pour chaque cohorte selon :

- l'efficacité vaccinale, telle que retenue dans le scénario de base (durée de protection moyenne de 9,5 ans, telle qu'estimée par le modèle de AJ van Hoek) ;
- l'efficacité vaccinale sur la base des valeurs observées sur 10 ans dans la LTPS.

Tableau 13 - Récapitulatif des paramètres retenus pour l'analyse principale et les analyses de sensibilité

Paramètres retenus	Analyse principale	Analyse de sensibilité	
	Zona	Estimation basse	Estimation haute
Données épidémiologiques (cas pour 100 000 habitants)			
Taux incidence Zona consultations			
60-64 ans	764	610	872
65-69 ans	863	740	984
70-74 ans	989	825	1163
75-79 ans	1028	761	1070
80-84 ans	1151	937	1379
≥85 ans	1100	895	1376
Données de coût (euros)			
Coût moyen d'un épisode Zona			
60-64 ans	179	146	273
65-69 ans	191	157	285
70-74 ans	214	179	309
75-79 ans	256	219	354
80-84 ans	314	273	415
≥85 ans	429	381	537
Coût moyen d'un épisode DPZ			
60-64 ans	313	236	403
65-69 ans	323	246	414
70-74 ans	344	265	436
75-79 ans	382	301	476
80-84 ans	434	350	531
≥85 ans	539	449	641
Coût vaccin	137,5	125	150
Actualisation	4 %	3 %	6 %

6.2 - Résultats

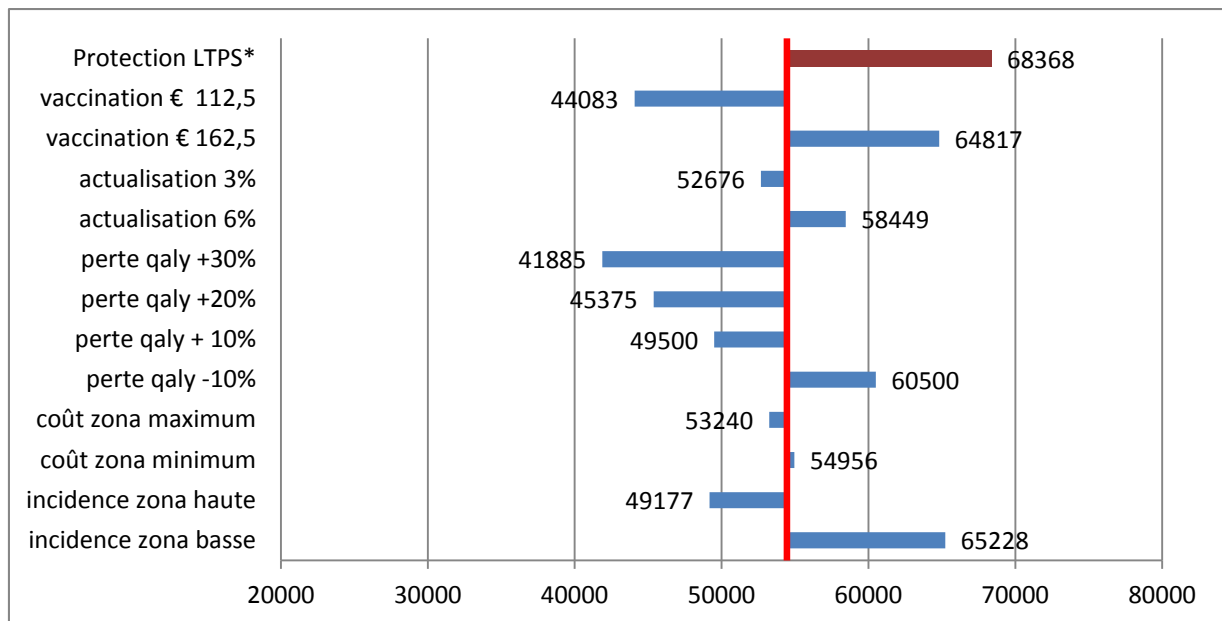
6.2.1 - Cohorte 60 ans

Avec l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 50 % dans une cohorte de 60 ans dans la population française (n= 821 854), la stratégie vaccinale permettrait d'éviter 13 142 cas de zona, 1 612 cas de DPZ pour un coût total de 54 millions d'euros environ, soit un coût par infection évitée de 4 117 euros (Tableau 14).

Tableau 14 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et coût, cohorte de 60 ans, CV=50 %

	Non Vaccinés	Vaccinés	Différence
Cas de Zona	106 252	93 072	13 142
DPZ	15 778	14 166	1 612
Coûts (€)	16 409 409	70 666 005	54 256 596

Le ratio coût-efficacité (ICER) est de 54 450 €/Qaly gagné. L'analyse de sensibilité univariée montre que la valeur du Qaly associée à un épisode de zona, la durée de protection, le prix du vaccin et une incidence basse du zona sont les facteurs influençant le plus l'ICER (Fig. 14).



*Protection LTPS : valeurs observées d'efficacité vaccinale sur la réduction de l'incidence du zona et de l'incidence des DPZ

Fig. 14 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 60 ans, CV=50 %

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisé dans le scénario de base montre que 34 % des simulations sont au-dessus du seuil de 50 000 €/Qaly gagné (Fig. 15).

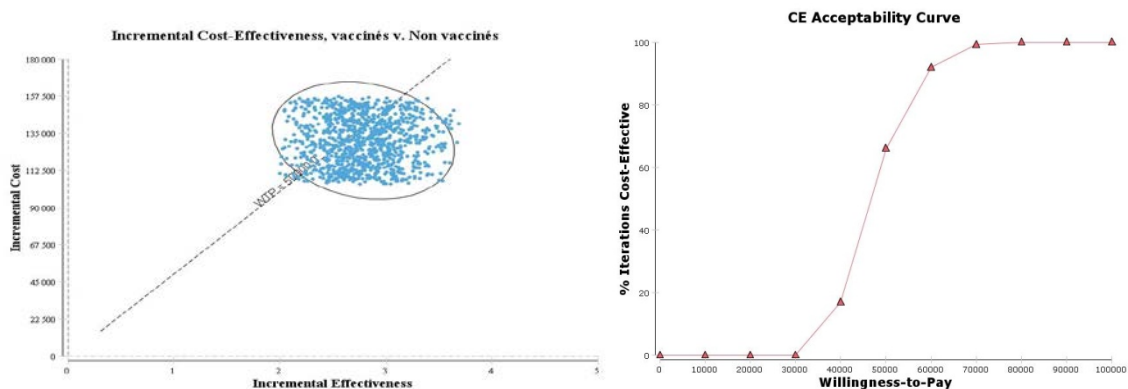


Fig. 15 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisant les données de la LTPS montre que 81% des simulations sont au-dessus du seuil de 50 000 €/Qaly gagné (Fig. 16).

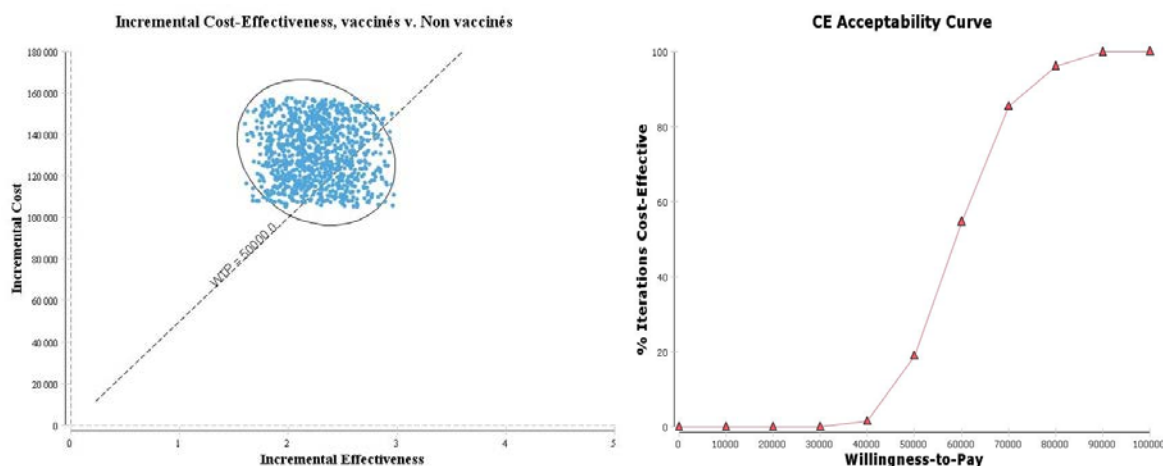


Fig.16 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LPTS)

6.2.2 -Cohorte 65 ans

Avec l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 50 % dans une cohorte de 65 ans dans la population française (n= 540 038), la stratégie vaccinale permettrait d'éviter 11 079 cas de zona, 1 217 cas de DPZ pour un coût total de 35 millions d'euros environ, soit un coût par infection évitée de 3 167 euros (Tableau 15).

Tableau 15 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et coût, cohorte de 65 ans, CV=50 %

	Non Vaccinés	Vaccinés	Différence
Cas de Zona	82 180	71 101	11 079
DPZ	10 457	9240	1217
Coûts (€)	14 468 790	49 559 481	35 090 691

L'ICER est de 33 937 €/Qaly gagné. L'analyse de sensibilité univariée montre que la valeur du Qaly associée à un épisode de zona, la durée de protection, le prix du vaccin et une incidence basse du zona sont les facteurs influençant le plus l'ICER (Fig. 17).

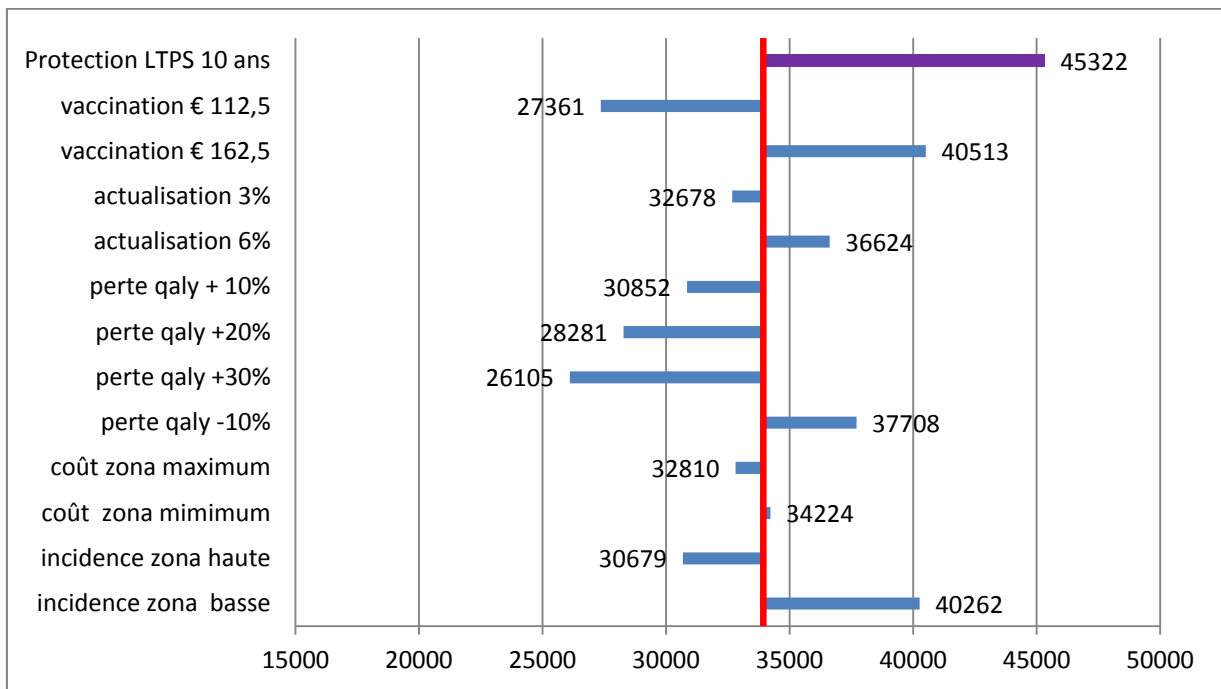


Fig. 17 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 65 ans, CV=50 %

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisé dans le scénario de base montre que 100 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly et 57 % sous le seuil de 30 000 €/Qaly (Fig. 18).

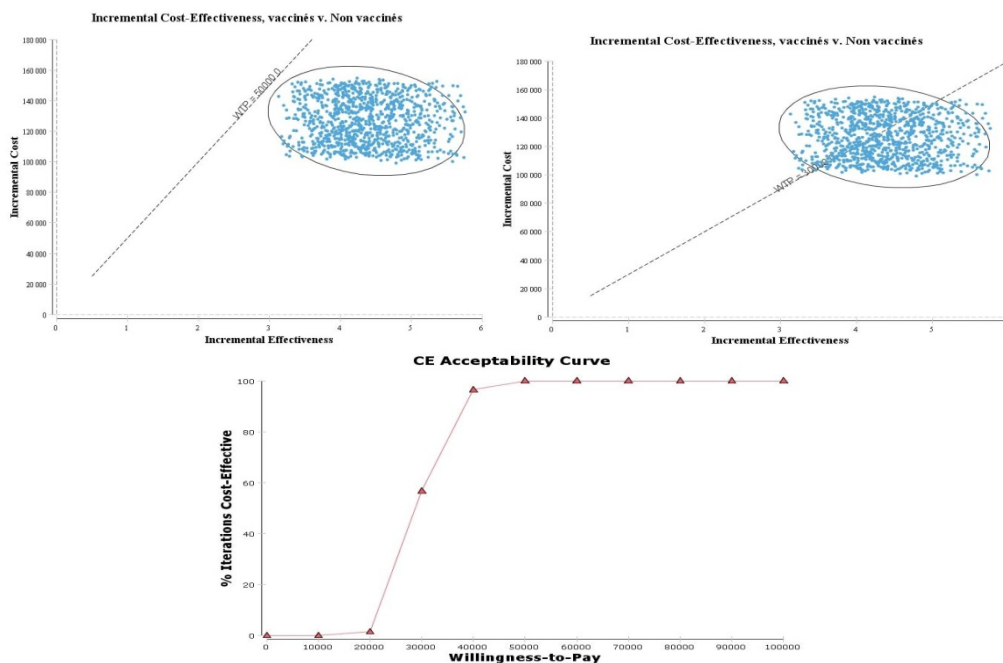


Fig. 18 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisant les données de la LTPS montre que 92 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly gagné (Fig. 19).

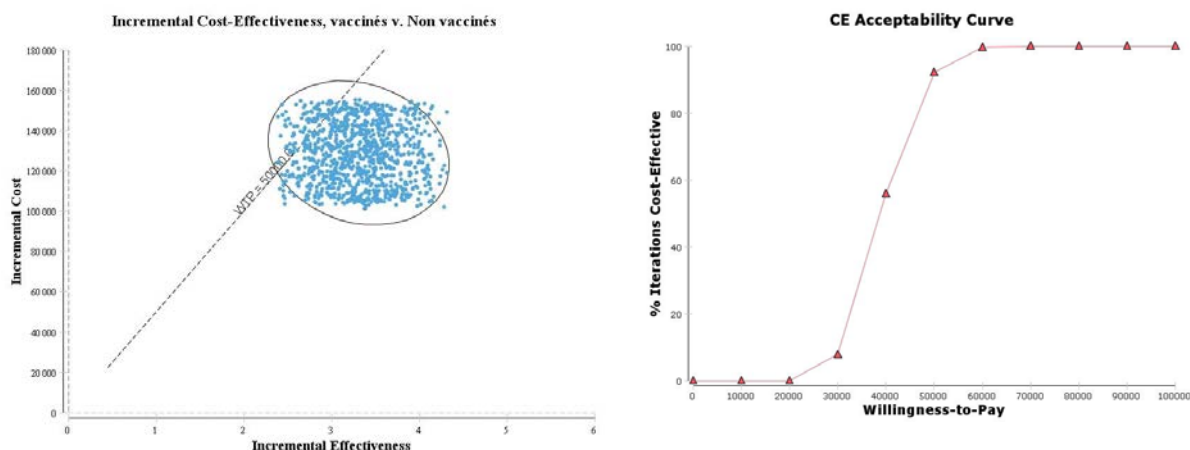


Fig.19 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LPTS)

6.2.3 -Cohorte 70 ans

Avec l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 60 % dans une cohorte de 70 ans dans la population française (n= 494 700), la stratégie vaccinale permettrait d'éviter 10 856 cas de zona, 2 366 cas de DPZ pour un coût total de 39 millions d'euros environ, soit un coût par infection évitée de 4570 euros (Tableau 16).

Tableau 16 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et coût, cohorte de 70 ans, CV=60 %

	Non Vaccinés	Vaccinés	Différence
Cas de Zona	56 471	47 962	10 856
DPZ	9724	7358	2366
Coûts (€)	11 923 536	50 806 652	38 883 296

L'ICER est de 30 687 €/Qaly gagné. L'analyse de sensibilité univariée montre que la durée de protection est le facteur influençant le plus l'ICER (Fig. 20).

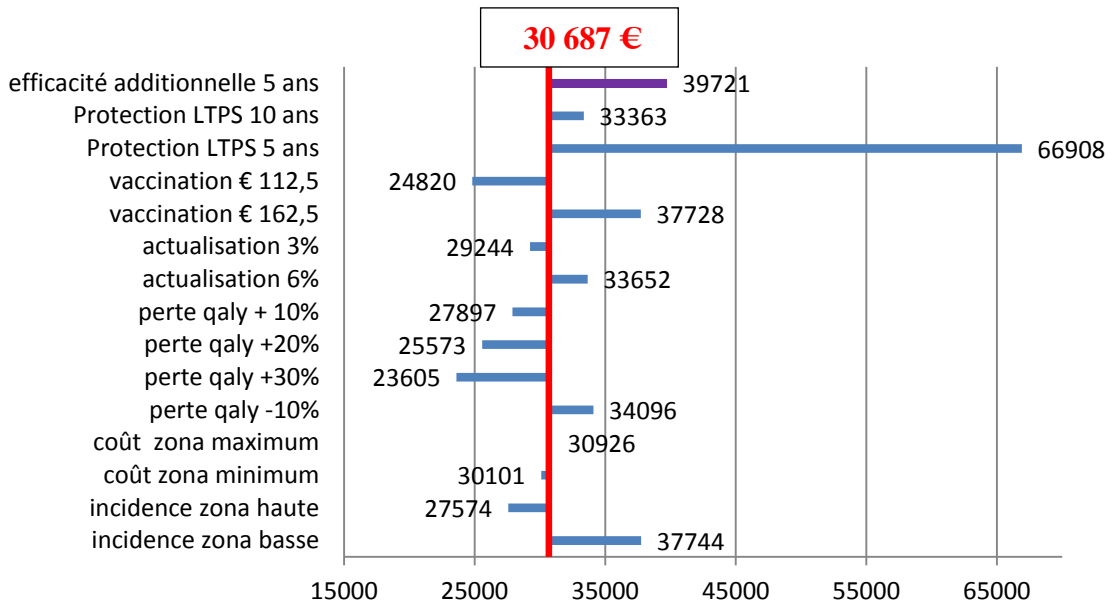


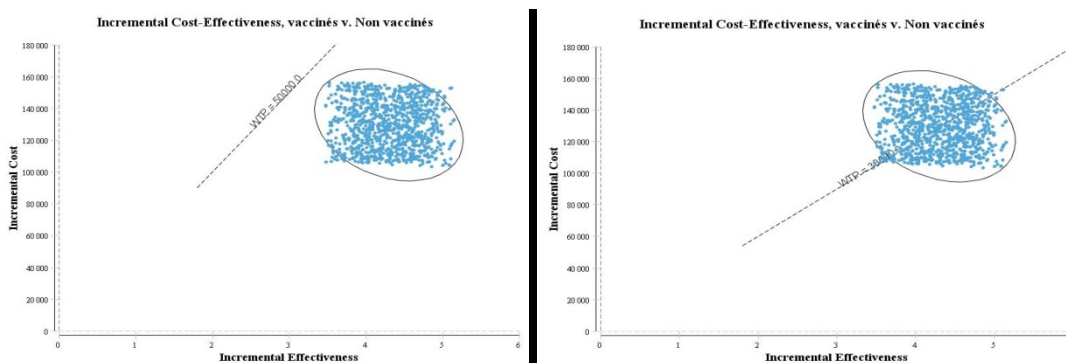
Fig.20 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 70 ans, CV=60 %

Efficacité additionnelle 5 ans : valeurs du modèle (protection vaccinale moyenne 9,5 ans) en appliquant une efficacité sur la réduction de l'incidence DPZ sur les 5 premières années post-vaccination.

Protection LTPS 10 ans : valeurs observées de LTPS sur la réduction de l'incidence du zona et des DPZ sur 10 ans.

Protection LTPS 5 ans : valeurs observées de LTPS sur la réduction de l'incidence du zona et des DPZ sur 5 ans uniquement puis efficacité sur l'ensemble des critères à 0.

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisé dans le scénario de base montre que 100 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly et 50 % sous le seuil de 30 000 €/Qaly (Fig. 21).



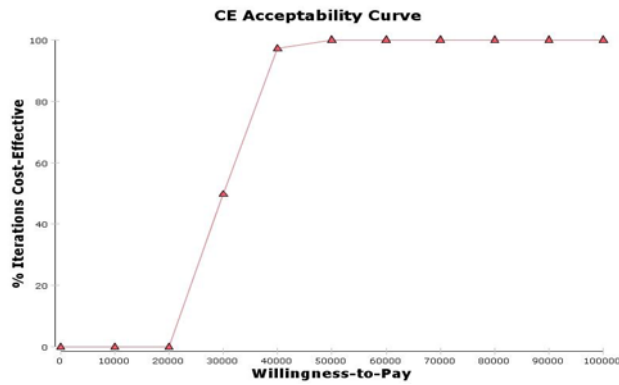


Fig. 21 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisant les données de la LTPS montre que 100 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly et 30 % sous le seuil de 30 000 €/Qaly (Fig. 22).

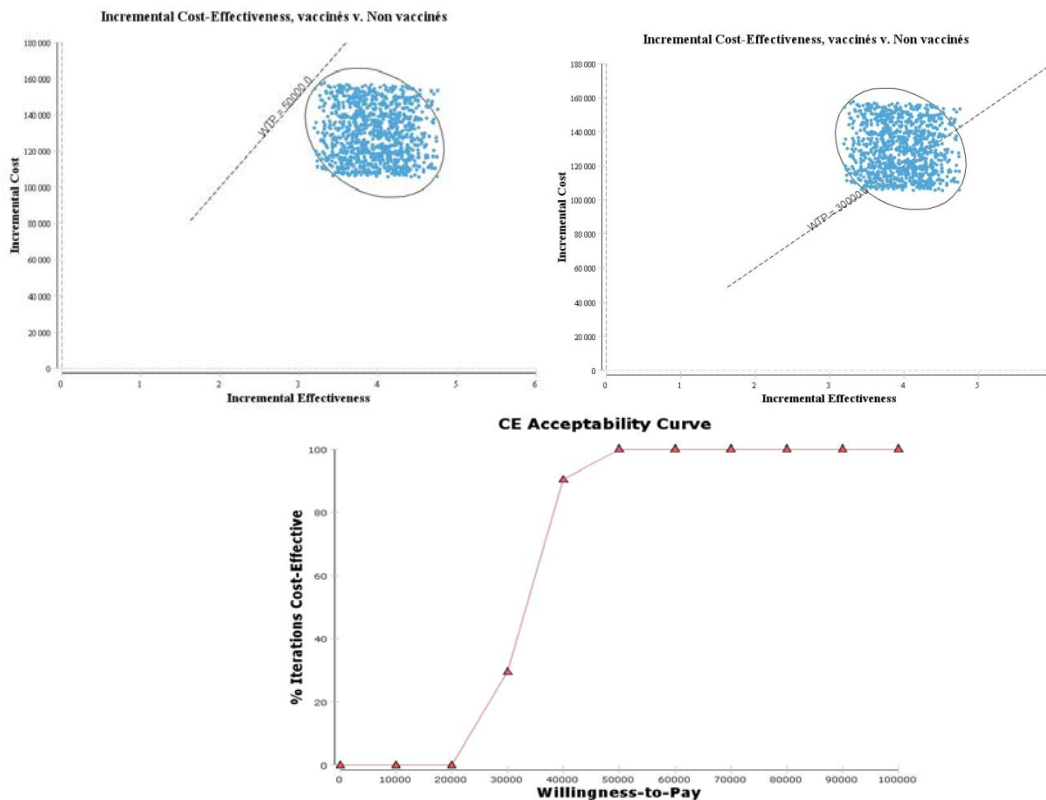


Fig. 22 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LTPS)

6.2.4 - Cohorte 75 ans

Avec l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 60 % dans une cohorte de 75 ans dans la population française (n= 475 600), la stratégie vaccinale permettrait d'éviter 5 734 cas de zona, 1 684 cas de DPZ pour un coût total de 38 millions d'euros environ, soit un coût par infection évitée de 6 572 euros (Tableau 17).

Tableau 17 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et le coût épargné, cohorte de 75 ans, CV=60 %

	Non Vaccinés	Vaccinés	Différence
Cas de Zona	43 822	38 088	5 734
DPZ	8 082	6 398	1 684
Coûts (€)	11 263 263	48 920 000	37 683 737

L'ICER est de 32 815 €/Qaly gagné. L'analyse de sensibilité univariée montre que la durée de protection est le facteur influençant le plus l'ICER (Fig. 23).

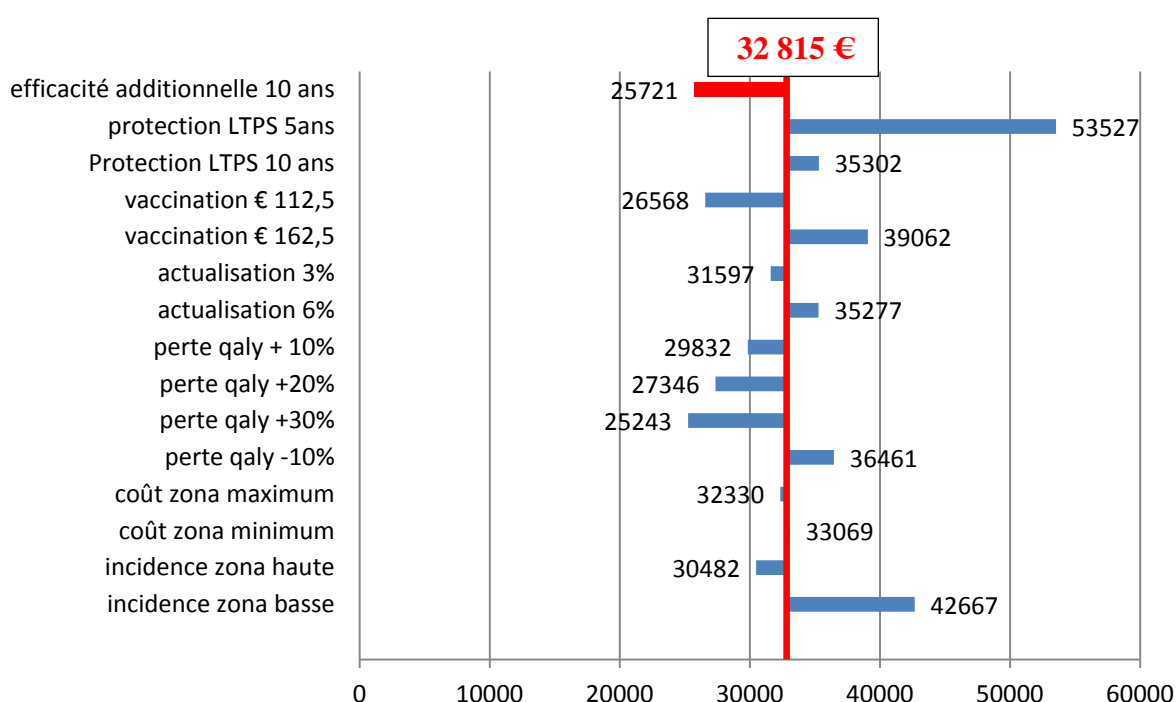


Fig. 23 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 75 ans, CV=60 %

Efficacité additionnelle 10 ans : valeurs du modèle (protection vaccinale moyenne 9,5 ans) en appliquant une efficacité sur la réduction de l'incidence DPZ sur les 10 premières années post-vaccination.

Protection LTPS 10 ans : valeurs observées de LTPS sur la réduction de l'incidence du zona et des DPZ sur 10 ans.

Protection LTPS 5 ans : valeurs observées de LTPS sur la réduction de l'incidence du zona et des DPZ sur 5 ans uniquement puis efficacité sur l'ensemble des critères à 0.

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisé dans le scénario de base montre que 100 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly et 64 % sous le seuil de 30 000 €/Qaly (Fig. 24).

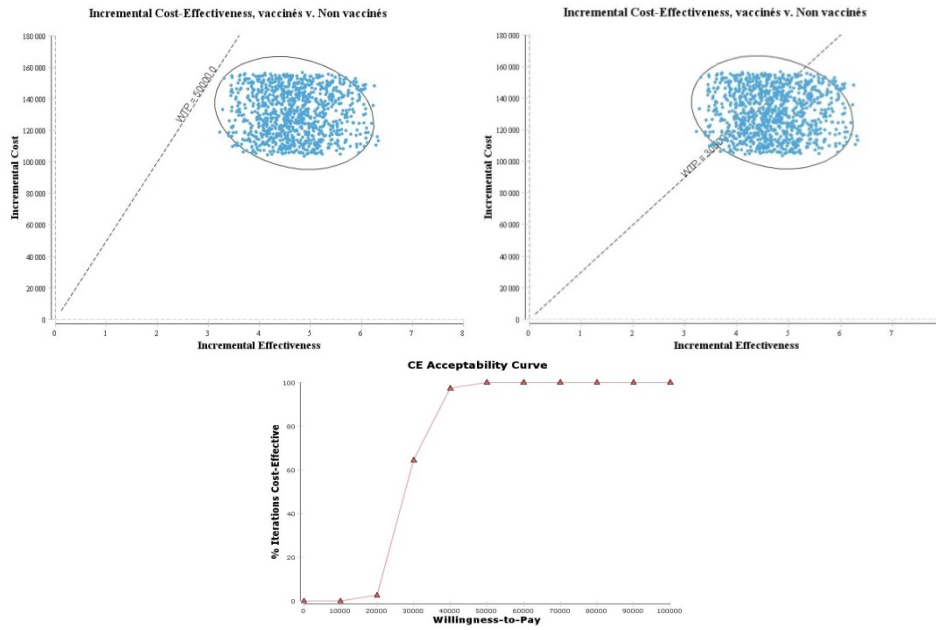


Fig. 24 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)

L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisant les données de la LTPS montre que 100 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly et 49 % sous le seuil de 30 000 €/Qaly (Fig. 25).

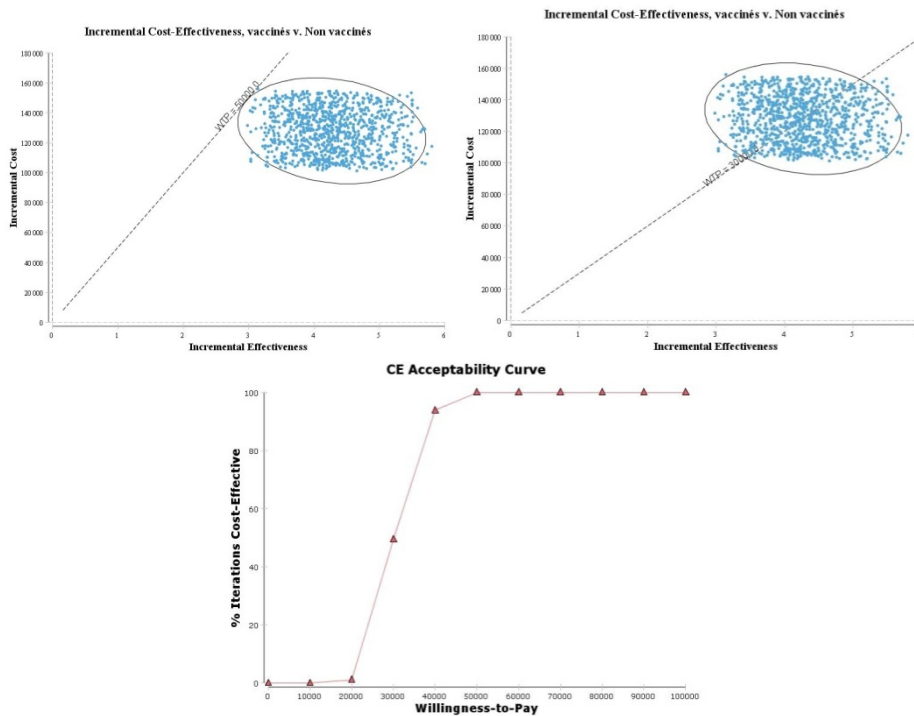


Fig. 25 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LPTS)

6.3 - Conclusion

La stratégie de vaccination la plus coût-efficace est la vaccination des sujets âgés de 70 ans. L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisant les données de l'étude LTPS montre que 100 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly gagnée et 30 % sous le seuil de 30 000 €/Qaly gagnée. La vaccination à 65 ans ou 75 ans présente des résultats très proches. Les paramètres qui influencent le plus les résultats sont essentiellement la durée de protection vaccinale ainsi que, dans une moindre mesure, le prix du vaccin et l'incidence du zona.

Les résultats de l'étude française sont comparables à ceux d'autres études européennes et américaines.

Année	Auteur	Revue	Pays	Population	ICER	Vaccin
2007	Rothberg (10)	CID	USA	60 ans	<50 000 \$ <38 000 €	46 \$ 35 €
2007	Pellissier (11)	Vaccine	USA	60 ans	27 000 \$ 20 520 €	150 \$ 114 €
2008	Brisson (12)	Hum Vacc	Canada	65 ans	33 000 \$ 25 080 €	150 \$ 114 €
2009	van Hoek (1)	Vaccine	UK	65 ans	20 400 £ 23 868 €	55 £ 64 €
2010	KCE (13)	rapport	Belgique	65 ans	71 000 €	90 €
2010	Moore (14)	BMC	UK	50 ans	13 077 £ 15 300 €	95 £ 111 €
2010	van Lier (15)	BMC	Pays-Bas	70 ans	21 716 €	77 €

Les principales limites de l'étude concernent l'incertitude sur certaines valeurs utilisées dans le modèle. Le choix de considérer comme liées au zona toutes les hospitalisations dans le PMSI dans lesquelles apparaissaient un code « zona » aussi bien en diagnostic principal qu'associé a vraisemblablement surestimé l'incidence hospitalière de la maladie et de ce fait avantagé la vaccination. L'incertitude autour de la durée de protection du vaccin et son efficacité à long terme reste, à ce jour, importante. Nous avons également, pour l'efficacité du vaccin, fait le choix de privilégier des estimations favorables à la vaccination. Cependant dans l'analyse de sensibilité, les valeurs des paramètres en défaveur du vaccin, conduisaient, dans les limites des intervalles considérés, à des ratios coût-efficacité qui restaient en faveur de la vaccination.

Au total, une stratégie de vaccination contre le zona (et les complications associées) des personnes immunocompétentes âgées de 65 ans et plus avec un rattrapage jusqu'à 75 ans apparaît justifiée d'un point de vue médico-économique. L'analyse n'a pas pu porter sur les sujets âgés de 76 à 79 ans, faute de données suffisantes concernant l'efficacité et la durée de protection conférées par la vaccination effectuée sur dans cette tranche d'âge.

Références

- [1] van Hoek AJ, *et al.* Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27: 1454-67.
- [2] Oxman MN, *et al.* A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 2271-84.
- [3] Brisson M, *et al.* Cost-effectiveness of herpes zoster vaccine: flawed assumptions regarding efficacy against postherpetic neuralgia. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 45: 1527.
- [4] Bouhassira D, *et al.* Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *PAIN* 2012; 153: 342-49.
- [5] Mick G, *et al.* Evaluation de l'incidence du zona, de la proportion des douleurs post-zostériennes, et des coûts associés dans la population française de 50 ans ou plus. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2010; 58: 393-401.
- [6] Stein AN, *et al.* Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older. *Vaccine* 2009; 27: 520-29.
- [7] Drolet M, *et al.* The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010; 182(16):1731-36.
- [8] Gauthier A, *et al.* Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2009; 137(1): 38-47.
- [9] Reports of Efficacy and Safety Studies. Study Report of Controlled Clinical Studies Pertinent to Indication. CLINICAL STUDY REPORT. V211. Reference P013. Long-term persistence of zoster vaccine (Zostavax®) efficacy in the subjects 60 years of age and older.
- [10] Rothberg MB, *et al.* Cost-Effectiveness of a Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 1280-88.
- [11] Pellissier JM, *et al.* Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007; 25: 8326-37.
- [12] Brisson M, *et al.* The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Human Vaccines* 2008; 4(3): 238-45.
- [13] Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) : Bruxelles, 2010, rapport 151 b, 156p.
- [14] Moore L, *et al.* A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010; 8: 7.
- [15] van Lier A, *et al.* Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Services Research* 2010; 10: 237.

7 - Recommandations du groupe de travail

Au total, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin zona a fait la preuve de sa capacité à réduire de façon significative le poids de la maladie, c'est-à-dire de l'intensité des douleurs post-zostériennes (61,1 %), de leur incidence (66,5 %) et de l'incidence du zona (51,3 %).

Compte tenu des données de tolérance disponibles à ce jour, le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin demeure satisfaisant. En outre, il n'existe à ce jour aucune alternative satisfaisante ni préventive, ni thérapeutique.

Le ratio coût-efficacité paraît acceptable par rapport aux seuils généralement admis. Compte tenu du fardeau de la maladie et d'une meilleure efficacité de vaccination chez les sujets plus jeunes, le choix est de vacciner dès 65 ans.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

Ce vaccin vivant, composé d'une souche virale atténuée du virus varicelle-zona, est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue.

GLOSSAIRE

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Apa	Allocation de perte d'autonomie
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CépiDc	Centre épidémiologique des causes médicales de décès
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CTV	Comité technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DGS	Direction générale de la santé
DPZ	Douleur post-zostérienne
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
LTPS	<i>Long-term Persistence Substudy</i>
NPZ	Névralgie post-zostérienne
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
Qaly	<i>Quality adjusted life years</i>
STPS	<i>Short-term Persistence Substudy</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus de la varicelle et du zona

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
GROUPE DE TRAVAIL	5
1 – Introduction	7
2 - La personne âgée en France : contexte démographique	8
2.1 - Projection démographique	8
2.2 - État de santé des personnes âgées en France	8
2.2.1 - <i>Concept de fragilité</i>	9
2.2.2 - <i>Marqueur de fragilité</i>	9
2.2.3 - <i>Épisodes médicaux aigus</i>	10
3 - Epidémiologie, facteurs de risques de zona et de névralgie post-zostérienne (NPZ)	12
3.1 - Données épidémiologiques en France	12
3.2 - Données épidémiologiques globales	13
3.3 - Augmentation de l'incidence du zona	14
3.4 - Atteinte ophtalmologie du zona	14
3.5 - Facteur de risque de zona	14
3.6 – Conclusion	18
4 - Données sur les neuropathies aiguës et résiduelles du zona	21
4.1 - Douleur aiguë du zona	21
4.2 - Douleur neuropathique résiduelle post-zostérienne	21
4.3 - Facteurs prédictifs d'une DPZ	21
4.4 - Mesures préventives	22
5 - Données d'efficacité, de tolérance, de pharmacovigilance	24
5.1 - Efficacité chez l'adulte âgé de 60 ans et plus/50-59 ans	24
5.1.1 - <i>Efficacité chez l'adulte âgé de 60 ans et plus</i>	24
5.1.2 - <i>Efficacité chez l'adulte âgé de 50-59 ans</i>	27
5.2 - Profil de sécurité d'emploi du vaccin Zostavax®	28
6 - Estimation du ratio coût-efficacité d'une vaccination généralisée contre le zona chez les personnes immunocompétentes âgées de 60 ans et plus	30
6.1 – Méthodes	30
6.1.1 - <i>Présentation du modèle</i>	30
6.1.2 - <i>Les utilités (Quality adjusted life years : Qaly)</i>	31
6.1.3 - <i>L'efficacité vaccinale</i>	32
6.1.4 - <i>Validation du modèle</i>	33
6.1.5 - <i>Analyse médico-économique pour la France</i>	34
6.2 - Résultats	44
6.2.1 - <i>Cohorte 60 ans</i>	44
6.2.2 - <i>Cohorte 65 ans</i>	46
6.2.3 - <i>Cohorte 70 ans</i>	48
6.2.4 - <i>Cohorte 75 ans</i>	50
6.3 – Discussion	53

7 - Recommandations du groupe de travail	55
GLOSSAIRE	56
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1 – Population totale par sexe et âge au 1 ^{er} janvier 2012 par tranche d'âges	8
Tableau 2 - <i>Statistical Analysis of HZ BOI Efficacy Based on the Protocol-Defined AUC Scale Over 6 Months of Follow-Up After HZ Rash Onset (MITT Population) and adjusted for age and gender</i>	25
Tableau 3 - <i>Incidence of Evaluable HZ Cases (MITT Population)</i>	26
Tableau 4 –	27
Tableau 5 - Paramètres de douleur du modèle par année ou en pourcentage	31
Tableau 6 - Principaux résultats de l'étude SPS	32
Tableau 7 - Proportion de réduction additionnelle des DPZ chez les personnes vaccinées âgées de 70 ans et plus avec un zona	33
Tableau 8 - Comparaison des résultats des modèles de AJ van Hoek et français	34
Tableau 9 - Proportion de DPZ par classes d'âge en fonction du pays et de la publication	35
Tableau 10 - Principaux résultats de l'étude LTPS par cohorte d'âge à l'entrée dans la SPS	36
Tableau 11 - Liste des codes de la CIM-10 utilisés et leurs libellés pour l'extraction des enregistrements des séjours pour zona ou DPZ dans les variables diagnostics	41
Tableau 12 - Liste des codes de la CIM-10 utilisés et des libellés des diagnostics utilisés pour exclure les sujets non immunocompétents des enregistrements zona/DPZ	42
Tableau 13 - Récapitulatif des paramètres retenus pour l'analyse principale et les analyses de sensibilité	44
Tableau 14 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et coût, cohorte de 60 ans, CV=50 %	44
Tableau 15 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et coût, cohorte de 65 ans, CV=50 %	46
Tableau 16 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et coût, cohorte de 70 ans, CV=60 %	48
Tableau 17 - Nombre de cas de zona et de DPZ évités par la vaccination et le coût épargné	51
Fig. 1 – Concept de décompensation et de fragilité	11
Fig. 2 - Courbes d'incidence par tranche d'âge dans diverses études selon les pays	13
Fig.3 - Représentation schématique du modèle de AJ van Hoek	30
Fig. 4 - Distribution de la perte d'utilité par année en France estimée à partir des données de AJ van Hoek	32
Fig.5 - Représentation schématique du modèle de perte d'immunité vaccinale	33

Fig. 6 - Distribution initiale des patients atteints de zona ou DPZ par âge	35
Fig. 7 - Distribution initiale des patients atteints de zona ou DPZ par âge utilisée pour le modèle français	36
Fig. 8 - Mesures d'efficacité vaccinale sur <u>l'incidence du zona</u> avec IC à 95% <u>chez les 60-69 ans</u> à l'inclusion dans SPS, par année après inclusion dans l'étude pivot SPS (Etude LPTS) (Global et sur 10 ans)	37
Fig. 9 - Mesures d'efficacité vaccinale sur <u>la réduction de la douleur</u> <u>chez les 60-69 ans</u> par année après inclusion dans l'étude pivot SPS (Etude LPTS)	37
Fig. 10 - Mesures d'efficacité vaccinale sur la <u>réduction de l'incidence zona</u> <u>chez les 70 ans et plus</u> à l'inclusion dans SPS (Etude LPTS)	37
Fig. 11 - Mesures d'efficacité vaccinale sur la <u>réduction de l'incidence des DPZ</u> <u>chez les patients âgés de 70 ans et plus</u> à l'inclusion dans SPS (Etude LPTS)	38
Fig. 12 - Mesures d'efficacité vaccinale sur la <u>réduction du poids de la douleur</u> <u>chez les 70 ans et plus</u> à l'inclusion dans SPS (Etude LPTS)	38
Fig. 13 - Mesures d'efficacité vaccinale utilisées par AJ van Hoek et observées dans LPTS chez les 60, 65, 70 et 75 ans et plus (durée moyenne de protection de 9,5 ans)	40
Fig. 14 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 60 ans, CV=50 %	45
Fig. 15 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)	45
Fig.16 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LPTS)	46
Fig. 17 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 65 ans, CV=50 %	47
Fig. 18 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)	47
Fig.19 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LPTS)	48
Fig.20 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 70 ans, CV=60 %	49
Fig. 21 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)	50
Fig. 22 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LPTS)	50
Fig. 23 - Résultats des ICER dans l'analyse univariée, cohorte 75 ans, CV=60 %	51
Fig. 24 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (scénario de base)	52
Fig. 25 - Résultats des ICER dans l'analyse probabiliste (modèle avec les données de la LPTS)	52