

Gériatrie

Drs SONIA LAJOSO^a, CYRILLE P. LAUNAY^a, BARBARA POLONI^a, Prs CHRISTOPHE BÜLA^a, GABRIEL GOLD^b et PIERRE-OLIVIER LANG^{a,c}

Rev Med Suisse 2017; 13: 54-7

En 2016, les conséquences, les facteurs favorisants et la prévention des prescriptions médicamenteuses inappropriées ont été étudiés. Deux études lèvent le voile sur les chutes inexplicables et les syncopes. Une méta-analyse questionne sur l'adaptation du seuil transfusionnel aux comorbidités et une autre le dépistage des troubles de la déglutition. L'étude de Framingham rapporte la diminution de l'incidence des démences vasculaires. Le rôle joué par les microbleeds dans la détérioration cognitive a été exploré et l'aducanumab montre des effets encourageant dans la maladie d'Alzheimer. Si la vaccination contre la grippe du personnel d'EMS est remise en question par une méta-analyse, cette recommandation doit être respectée. Les vaccins contre le zona sont efficaces et sûrs et une étude confirme l'efficacité du HZ/su chez les plus de 70 ans.

Geriatric medicine

In 2016, consequences, contributing factors, and prevention of inappropriate drug prescribing were investigated. Two studies lift the veil on unexplained falls and syncope. A meta-analysis questions the need to adapting transfusion's threshold to comorbidities, and another one the performance of screening for swallowing disorders. The Framingham Heart Study reports the declining of the incidence of vascular dementia. The role played by microbleeds in cognitive deterioration was investigated and aducanumab showed encouraging effect in Alzheimer's disease. When vaccination against influenza for health workers in nursing home was challenged by a meta-analysis this recommendation must be followed. Vaccines against shingles are effective and safe, and a study confirms the efficacy of the HZ/su among 70+.

PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES INAPPROPRIÉES: «TOO MANY, TOO FEW, TOO UNSAFE»

Les prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI) exposent les patients âgés à des effets indésirables, des interactions nuisibles entre médicaments (c.à.d. la modification de l'effet d'un médicament par un autre) et entre médicament et comorbidité (c.à.d. la décompensation d'une comorbidité par l'effet propre ou indésirable d'un médicament) mais aussi à la sous-prescription (*underuse*). En 2016, des études ont précisé les risques associés,¹ certains facteurs explicatifs,² et comparé les outils de détection des PMI.^{3,4} En ville, *misuse* (prescriptions inadaptées et *underuse* (critères STOPP/START)),⁵ étaient identifiées chez 56 et 67% et coexistaient chez 40% des 503 patients âgés (80-102 ans) investigués.¹ A 18 mois, pour chaque médicament omis, un sur-risque de mortalité

(HR: 1,39; IC 95%: 1,1-1,76) et d'hospitalisation (HR; 1,26; IC 95%: 1,1-1,45) était mesuré. Les HR associés aux *misuses* étaient non significatifs (HR: 0,93; IC 95% 0,69-1,24 – HR: 0,98; IC 95%: 0,84-1,14). Une autre étude a analysé les dossiers (n = 1241, âge moyen 76 ans) de 7 praticiens pour identifier les facteurs favorisant des PMI.² En moyenne, les patients cumulaient 8,3 comorbidités et présentaient au moins 1 PMI. Les comorbidités cognitives et/ou psychiatriques, la complexité des ordonnances, la méconnaissance des PMI, le manque de temps et d'expérience dans la révision des ordonnances étaient identifiés.

Finalement, une revue systématique a analysé les caractéristiques, l'organisation, le contenu et la validité de 14 outils de détection des PMI disponibles.³ L'organisation par spécialités et pathologies facilite l'utilisation et Mimica, ACOVE, PIEA, et STOPP/START sont les outils les plus complets (seuls les 3 derniers abordent l'*underuse*). La capacité à détecter et à réduire les PMI n'a été évaluée de façon contrôlée qu'avec STOPP/START dont l'efficacité dans la prévention des événements indésirables vient d'être démontrée.⁴ Ces données complètent celles d'une méta-analyse qui confirme l'impact de STOPP/START sur l'amélioration de la qualité des prescriptions, de la pratique clinique, de la formation et sur la réduction des coûts.⁶

Ces contributions soulignent que la *sous-prescription* ne doit pas être négligée et que, parmi les outils de détection validés, les critères STOPP/START sont ceux qui ont le mieux démontré leurs utilité et efficacité.

CHUTE INEXPLIQUÉE ET PERTE DE CONSCIENCE BRÈVE: LE VOILE SE LÈVE... UN PEU

Une première étude a décrit les chutes chez des personnes à domicile (n = 523, 79,8 ± 4,4 ans). Une chute sur la dernière année était rapportée par 45,5% dont 14,7% étaient inexplicables (évanouissement, vertiges, sensation de faiblesse, ou se retrouver soudainement au sol).⁷ Les chutes inexplicables (CI) survenaient plus souvent (vs sur trouble de l'équilibre (TE) et contrôles non chuteurs) sur un orthostatisme (39,4; 20,5 et 22,4%) ou en présence de symptômes dépressifs (24,2; 10,1 et 7,9%). Les CI sont aussi plus souvent compliquées d'un traumatisme (vs celles induites par un TE: 88,6 vs 70,9%; OR: 3,17; IC 95%: 1,07-9,43; p < 0,05). Une seconde étude a considéré des patients déments (n = 357, âge moyen 83,5 ± 6,5 ans) hospitalisés pour perte de conscience brève (PCB) de nature possiblement syncopale ou une CI au cours des 3 derniers mois.⁸ Les causes étaient recherchées avec un protocole élaboré à partir des recommandations de l'ESC (Société européenne de cardiologie – anamnèse, examen physique, ECG, holter ECG, échocardiographie, recherche d'orthostatisme, massage carotidien, et tilt test).⁹ La moitié des patients ont présenté une PCB (50,7%), 46,5% une CI et 2,8% les deux. L'origine syncopale est

^a Service de gériatrie et de réadaptation gériatrique, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Département de médecine interne, de réhabilitation et de gériatrie, HUG, 1226 Thônex, ^c Health and Wellbeing Academy, Anglia Ruskin University, CB1 1PT Cambridge, Angleterre

sonia.lajoso@chuv.ch | cyrille.launay@chuv.ch | barbara.poloni@chuv.ch
christophe.bula@chuv.ch | gabriel.gold@hcuge.ch | pierre-olivier.lang@chuv.ch

confirmée chez 158 (87,3%) et retrouvée dans 45,2% des CI. Une hypotension orthostatique est la cause chez 117 patients sur 242 avec un diagnostic de syncope (48,3%). Les PCB surviennent pour 90% en position debout ou lors d'un changement de position, et les syncopes sont atypiques avec pour un tiers l'absence de prodromes et la présence d'une confusion. Dans 10% des PCB et des CI, un AVC, une épilepsie, un trouble métabolique et/ou un *drop attack* sont diagnostiqués.

Une chute inexplicquée est souvent compliquée d'un traumatisme. Une démarche structurée chez des patients déments hospitalisés retrouve une origine syncopale dans 50% des cas et le mécanisme causal dans 90%. L'incidence de l'orthostatisme souligne l'utilité d'ajouter une mesure de la TA en position debout 1 minute à la mesure habituelle en position assise ou couchée et de réviser les traitements le cas échéant.

VERS UNE STRATÉGIE TRANSFUSIONNELLE MOINS RESTRICTIVE?

L'anémie (hémoglobine - Hb < 130 g/l pour les hommes; < 120 g/l pour les femmes) est un facteur reconnu de décompensation et notamment dans l'insuffisance cardiaque. En présence d'une comorbidité cardiovasculaire, maintenir des valeurs d'Hb au-delà d'un certain seuil apparaît comme un élément d'une prise en charge optimale. En matière de recommandations, une stratégie restrictive est le plus souvent adoptée, réservant les transfusions aux patients avec une Hb < 70 g/l.¹⁰⁻¹² Si cette stratégie réduit le recours aux concentrés érythrocytaires avec une évolution clinique équivalente (voire meilleure) qu'avec une stratégie libérale,¹¹ elle pourrait ne pas être aussi efficace chez des patients avec une maladie cardiovasculaire où le myocarde serait plus sensible à un apport limité en oxygène. Une méta-analyse apporte une vision complémentaire.¹³ Onze études conduites chez des patients avec une maladie cardiaque ont été considérées (n = 3033, âge moyen 58-88 ans selon les études). Les événements coronariens aigus (SCA), les œdèmes aigus du poumon (OAP) et les décès à 28-30 jours selon les études ont été recensés. La stratégie restrictive était définie par un seuil transfusionnel < 80 g/l (n = 1514) et libre au-dessus (n = 1519). Le risque de SCA était plus élevé avec la stratégie restrictive (restrictive 20,4 vs libérale 11,1%; RR: 1,78; p = 0,01), tandis que les différences sur le risque de mortalité (RR: 1,15; IC 95%: 0,88-1,5; restrictive 9,5 vs libérale 8%; p = 0,5) et d'OAP (RR: 0,63; IC 95%: 0,22-1,81; restrictive 7,7 vs libérale 8%; p = 0,4) n'étaient pas significatives.

Bien que non spécifiquement gériatrique, cette méta-analyse suggère un risque cardiaque accru en cas de seuil transfusionnel restrictif en présence d'une comorbidité cardiaque. Il reste à voir si un impact similaire existe en présence d'autres comorbidités (démences!).

TROUBLES DE LA DÉGLUTITION: DÉTECTION AU LIT DU MALADE

Une pneumonie d'aspiration complique l'évolution de nombreuses maladies neurodégénératives, dont les démences. Dans une démarche d'identification des patients à risque et

TABLEAU 1 Comparatif des différents tests d'évaluation de la déglutition

Gold standard comparatif: endoscopie nasale ou vidéo-fluoroscopie.
IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

* Symptômes respiratoires: toux, étranglement, racllement de gorge, hémorragie, etc.

Type de test de déglutition	Sensibilité (%) (IC 95%)	Spécificité (%) (IC 95%)
Gorgée unique • Positif si symptômes respiratoires*	71 (63-78)	90 (86-93)
Gorgées consécutives • Positif si symptômes respiratoires* uniquement • Symptômes respiratoires* <u>et/ou</u> changement de voix	54 (45-62) 91 (89-93)	78 (71-83) 53 (51-55)
Volumes progressifs • Positif si symptômes respiratoires* uniquement • Positif si changement de voix uniquement • Symptômes respiratoires* <u>et/ou</u> changement de voix	70 (60-79) 50 (39-61) 86 (76-93)	76 (66-84) 87 (78-92) 65 (57-73)

d'anticipation, voire de prévention de cette complication, une méta-analyse (22 études en soins aigus et en réadaptation) s'est intéressée à évaluer les capacités de détection d'une évaluation simple «au lit du malade».¹⁴ Le gold standard était l'endoscopie nasale ou la vidéo-fluoroscopie. La majorité des 4617 patients (âge moyen 46,7 à 75,2 ans; 1 étude, âge médian 79 ans) avaient une maladie neurologique (34% AVC, 2% démence, 2% maladie de Parkinson ou autre atteinte neurodégénérative, et 13% une origine mixte). Le **tableau 1** résume les valeurs de sensibilité (Se) et spécificité (Sp) de 3 tests: déglutition d'une gorgée unique; déglutition en plusieurs gorgées d'un volume de 100 ml; déglutition de gorgées de volumes progressivement croissant. Selon les études, le test était considéré comme positif en cas de symptômes respiratoires (toux, étranglement, hémorragie, etc.) uniquement; de changement de voix uniquement; ou une combinaison des deux. Les résultats montrent qu'un test de déglutition d'une gorgée unique avait la meilleure Sp (91%) pour détecter les patients dont le test de référence montrait une aspiration, mais en manquait presque un tiers (Se 71%). Inversement, la déglutition en plusieurs gorgées d'un volume de 100 ml avait la meilleure Se (en combinant symptômes respiratoires et changement de voix), détectant plus de 9 patients à risque sur dix, mais au prix de nombreux faux positifs (Sp 53%).

Un patient qui avale 100 ml d'eau en plusieurs gorgées sans aucun symptôme a 9 chances sur 10 de ne pas avoir de problème d'aspiration. Un résultat bien utile au lit du malade. Aucune étude n'a encore combiné la déglutition d'une gorgée unique puis de 100 ml en plusieurs gorgées qui en améliorant la spécificité éviterait d'éventuelles interventions inappropriées aux «faux positifs».

L'ÉTUDE DE FRAMINGHAM FRAPPE ENCORE UN GRAND COUP

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 47,5 millions de personnes dans le monde ont une maladie d'Alzheimer (MA) ou une maladie apparentée. Les prévisions

pour les futures décennies sont de 75,6 millions en 2030 et 135,5 en 2050. L'étude de Framingham, initiée en 1947, est la plus ancienne étude épidémiologique au monde. Depuis 1975, les participants sont systématiquement surveillés pour l'apparition d'une démence à partir d'un recueil rigoureux et standardisé. L'analyse récente de ces données a permis d'observer, pour un âge donné, un déclin progressif de l'incidence des démences avec une réduction moyenne de 20% tous les 10 ans sur 3 décennies.¹⁵ Ce déclin est plus prononcé pour les démences vasculaires ou post-AVC. Il est intéressant également de noter que cela a été observé uniquement chez des personnes avec un niveau d'études secondaires ou supérieur. Attention, au regard des perspectives démographiques en matière de vieillissement, cette diminution d'incidence pourrait ne pas se traduire par une diminution du nombre de cas attendu.

Cette diminution d'incidence montre que certaines démences seraient potentiellement évitables, ce qui souligne aussi l'importance de la prévention cardiovasculaire et du contrôle des facteurs de risque. Si ces données se confirment, cette tendance pourrait contribuer à partiellement amortir les perspectives explosives de l'OMS.

L'ADUCANUMAB RÉDUIT SIGNIFICATIVEMENT LES PLAQUES AMYLOÏDE- β

L'aducanumab est un anticorps monoclonal sélectif de l'amyloïde- β (A β) dont le dépôt en plaques est caractéristique, avec la dégénérescence neurofibrillaire, de la MA. Les résultats d'une étude de phase 1b, portant sur 165 patients avec une MA prodromale ou légère,¹⁶ confirment que la perfusion intraveineuse d'aducanumab 1 x/mois durant 12 mois réduit de façon dose et temps dépendant les dépôts A β (mesurés par imagerie PET au Florbetapir) et cela quel que soit le génotype Apo ϵ 4. De plus, chez les patients montrant une réduction significative des dépôts A β , le déclin cognitif se stabilisait (CDR *Sum of boxes*, score au MMSE). Ces résultats soutiennent l'hypothèse amyloïde de la MA et ont conduit à initier des études de phase 3 à un stade précoce ou léger de la MA (EMERGE et ENGAGE; n = 2700).

L'aducanumab confirme les avancées en matière d'immunothérapie passive anti-amyloïde- β . Les résultats des études de phase 3 sont attendus avec impatience.

LES MICROBLEEDS: UNE NOUVELLE LÉSION VASCULAIRE LIÉE AUX DÉMENCES?

La démence par infarctus multiples est connue depuis longtemps et à l'origine de la description classique de la démence vasculaire: déficits cognitifs d'apparition soudaine évoluant par paliers avec un antécédent d'AVC et des signes neurologiques focaux. L'atteinte des petites artères perforantes se traduit par un état lacunaire avec une clinique plus variable et une association fréquente avec une démyélinisation (leucoencéphalopathie). Une hypertension artérielle est souvent présente. Plus récemment, l'importance des microinfarctus corticaux (lésions microscopiques invisibles à l'œil nu ET en neuroimagerie) a été révélée. Ce type de démence vasculaire a un début insidieux et une évolu-

tion lentement progressive. Les séquences T2* en IRM peuvent également révéler des microsaignements (*microbleeds*). Ce sont des images rondes, hypointenses de plusieurs millimètres. La neuropathologie retrouve alors des dépôts d'hémosidérine autour de petits vaisseaux. Si la taille réelle est microscopique, le contenu en fer les rend plus grands et bien visibles à l'IRM. Une étude (n = 4841, âge 45 ans ou plus) montre que la présence de plus de 4 *microbleeds* est associée à un doublement du risque de développer une démence, y compris une MA, 5 ans plus tard.¹⁷ Si ces résultats suggèrent que les *microbleeds* pourraient représenter une nouvelle cause de démence vasculaire (ou au moins un nouveau marqueur de démence), il convient de les interpréter avec prudence. Le nombre de *microbleeds* semble dépendre de la séquence IRM utilisée et des séries pathologiques ont retrouvé cette lésion dans plus de 90% des cerveaux de personnes âgées. Enfin, une étude neuropathologique récente n'a pas retrouvé de relation entre *microbleeds* et état cognitif.¹⁸

En pratique, les *microbleeds* ont été associés à un risque d'ischémie mais aussi à un risque d'hémorragie intracérébrale. Dans l'attente de données fiables et de directives claires, il est suggéré une approche personnalisée au cas par cas basée sur des scores de risque vasculaire et de saignement.¹⁹

En pratique, les *microbleeds* sont associés à un risque d'ischémie et à un risque d'hémorragie intracérébrale. Dans l'attente de données fiables et de directives claires, une approche personnalisée au cas par cas se basant sur des scores de risque vasculaire et de saignement est suggérée.¹⁹

VACCINATION: UNE CONCLUSION FÂCHEUSE ET UNE CONFIRMATION

Deux méta-analyses *Cochrane* ont respectivement abordé la prévention de la grippe en EMS²⁰ et du zona.²¹ La première a évalué l'impact de la vaccination antigrippe du personnel sur la santé des résidents. La présence du virus était systématiquement confirmée et l'incidence d'infections des voies respiratoires inférieures et leurs conséquences (hospitalisations et décès) collectées.²⁰ Les 4 essais contrôlés et l'étude de cohorte incluse (n = 12742) étaient comparables en termes de population, d'intervention et de critères de jugement. Malgré des limitations (biais d'assignation, absence d'aveugle, contamination possible des groupes contrôles, faibles taux de vaccination), les auteurs concluent à l'absence de bénéfice de la vaccination sur les événements étudiés. Pourtant, cette vaccination a l'avantage: 1) de protéger les patients des complications et 2) de maintenir une équipe efficace durant la saison. En Suisse, cette vaccination est recommandée à tout personnel soignant, médical et paramédical (incluant étudiants et stagiaires) y compris en EMS.²²

La seconde méta-analyse (n = 69 916; 13 études) confirme que les vaccins contre le zona sont efficaces, bien tolérés et n'ont que peu d'effets indésirables systémiques.^{21,23} Les réactions au site d'injection sont légères à modérées. De plus, l'étude ZOE-70 (n = 13900) démontre que le vaccin sous-unitaire (HZ/su) avec adjuvant contre le zona (non encore disponible),²¹ a une

efficacité de 89,8% (IC 95%: 84,2-93,7) chez les 70 ans ou plus (< 80 ans: 90%; ≥ 80 ans: 89,1%).²⁴

En raison d'importantes limitations méthodologiques, la prévention de la grippe en milieu institutionnel par la vaccination du personnel

soignant reste d'actualité. L'étude ZOE-70 confirme la très bonne immunogénicité du vaccin HZ/su chez les personnes âgées (70+) et très âgées (80+) pour la prévention du zona.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol* 2016; epub ahead of print.
- 2 Voigt K, Gottschall M, Köberlein-Neu J, et al. Why do family doctors prescribe potentially inappropriate medication to elderly patients? *BMC Fam Pract* 2016;17:93.
- 3 ** Desnoyer A, Guignard B, Lang PO, et al. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées en gériatrie: quels outils utiliser pour les détecter? *Presse Med* 2016; epub ahead of print.
- 4 O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1558-66.
- 5 * Lang PO, Boland B, Dalleur O. Prescriptions médicamenteuses inappropriées: les nouveaux critères STOPP/START. *Rev Med Suisse* 2015;11:2115-23.
- 6 Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, et al. Effectiveness of the STOPP/START (Screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to the right treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:158-69.
- 7 Menant JC, Wong AK, Troller JN, Close JC, Lord SR. Depressive symptoms and orthostatic hypotension are risk factors for unexplained falls in community-living older people. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1073-8.
- 8 Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, et al. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with dementia: syncope and dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1567-73.
- 9 Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
- 10 Recommandation de bonne pratique – Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications alternatives. 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf.
- 11 Stephan C, Pham P, Marti C, Le-compte T, Garin N. Stratégie transfusionnelle pour les concentrés érythrocytaires chez l'adulte. *Rev Med Suisse* 2013;9:1892-7.
- 12 Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al., Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58.
- 13 Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1351.
- 14 Brodsky MB, Suiter DM, González-Fernández M, et al. Screening accuracy for aspiration using bedside water swallow tests: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016;150:148-63.
- 15 * Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 2016;374:523-32.
- 16 ** Sevigny J, Chiao P, Bussièrre T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-6.
- 17 Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol* 2016;73:934-43.
- 18 Skrobot OA, Attems J, Esiri M, et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain*. 2016; epub ahead of print.
- 19 ** Philip B, Gorelick PB, Farooq MU. Cerebral microbleeds, cognition, and therapeutic implications. *JAMA Neurol* 2016;73:908-10.
- 20 Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(6):CD005187.
- 21 Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008858.
- 22 Recommandations de vaccination pour le personnel de santé. 2016. www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/index.html?lang=fr.
- 23 * Ferahta N, Achek I, Dubourg J, Lang PO. Vaccins contre le zona: efficacité, sûreté, et coût/bénéfice. *Presse Med* 2016;45:162-76.
- 24 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al., ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.

* à lire
** à lire absolument