

## ■ Revues générales

# Prescrire une biothérapie en dermatologie : quelles sont les recommandations vaccinales ?

**RÉSUMÉ :** Les biothérapies ont transformé le traitement de nombreuses maladies dermatologiques au prix d'une augmentation modérée du risque infectieux. La vaccination est un moyen efficace et bien toléré pour contrer un nombre croissant d'agents infectieux. Si les vaccins vivants atténués restent contre-indiqués au cours de ces traitements, leur prescription est possible à condition de respecter des délais de sécurité avant (4 à 6 semaines) ou après (3 à 6 mois) la prescription de la biothérapie. Les vaccins inactivés doivent être, quant à eux, systématiquement proposés, sans délai, aux patients susceptibles de recevoir une biothérapie. Dans cette population, les recommandations concernent à la fois la mise à jour du calendrier vaccinal et l'administration systématique des vaccins saisonniers contre la grippe et le Covid-19 ainsi que les vaccins contre le pneumocoque et le zona.



**F. CAMOU**

Service de Médecine interne et Maladies infectieuses, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de BORDEAUX.

### ■ Contexte

Les thérapies biologiques immunomodulatrices ciblées dont le site d'action, au contraire des inhibiteurs de JAK, est extracellulaire, ont transformé le traitement du psoriasis et de la dermatite atopique. Elles offrent une efficacité accrue et moins d'effets secondaires par rapport aux traitements systémiques antérieurs au prix d'un surrisque infectieux. Le blocage du TNF $\alpha$  (ou de son récepteur), cytokine clé de l'immunité innée, interrompt ou perturbe le relargage de nombreuses molécules et cytokines impliquées dans le contrôle de pathogènes très divers, principalement à développement intracellulaire. Commercialisés depuis plus de 25 ans, le risque infectieux des anti-TNF $\alpha$  est parfaitement documenté et anticipé, notamment en matière de réactivation tuberculeuse ou virale (VZV, VHB) ou d'augmentation des infections en général, notamment respiratoires [1, 2]. Certaines données suggèrent un gradient de risque croissant entre étanercept, ada-

limumab et infliximab [3]. Les autres biothérapies prescrites en dermatologie ciblant notamment IL12, IL23, IL4 et IL13 sont susceptibles de perturber autant l'immunité innée que l'immunité adaptative. En pratique clinique, ces biothérapies n'augmentent que modérément le risque d'infections respiratoires hautes bénignes mais n'exposent pas à un surrisque d'infections sévères [3, 4]. À l'instar des mesures d'hygiène générale (lavage des mains, mesures barrières...), la vaccination est un moyen efficace et bien toléré de prévention de nombreuses infections. La fin de la prescription initiale hospitalière obligatoire de ces traitements biologiques est l'occasion d'une mise au point s'agissant des vaccinations à disposition.

### ■ Principes de vaccination

Un vaccin est un produit biologique destiné à induire en toute sécurité une réponse immunitaire ("efficacy") susceptible de prévenir la survenue d'une

## Revue générale

infection et/ou de réduire la sévérité de ses manifestations cliniques (“*effectiveness*”). Peu de données sont disponibles s’agissant du corrélat entre la réponse immunologique (titre d’anticorps) et la protection vis-à-vis de la maladie. La pleine efficacité du vaccin débute généralement 2 semaines après l’injection, délai nécessaire à la production des anticorps [5]. On distingue les vaccins vivants atténués (**tableau I**) et les vaccins inactivés ou inertes (**tableau II**).

Cible	Maladie ou agent infectieux ciblé
À cible virale	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Choléra</li> <li>● Chikungunya</li> <li>● Dengue</li> <li>● Fièvre jaune</li> <li>● Mpox (variole et variole du singe)</li> <li>● Rougeole, oreillons, rubéole</li> <li>● Rotavirus</li> <li>● Varicelle</li> <li>● Zona</li> </ul>
À cible bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>● BCG</li> <li>● Typhoïde (vaccin buvable)</li> </ul>

**Tableau I :** Vaccins vivants atténués, commercialisés en France au 1<sup>er</sup> janvier 2025.

Cible	Type de vaccin	Maladie ou agent infectieux ciblé	Adjuvant	
À cible virale	Entiers	Encéphalite japonaise	oui	
		Encéphalite à tiques	oui	
		Hépatite A (également disponible en vaccin combiné à l’hépatite B)	oui	
		Poliomyélite (disponible uniquement en vaccin combiné <sup>1,2</sup> )	oui	
		Rage	-	
	Sous-unitaires	Grippe (virus fragmenté ou antigènes de surface)	-	
		Hépatite B	oui	
		Papillomavirus (HPV) bivalent ou nonavalent	oui	
		VRS	-	
		VRS	oui	
		Zona	oui	
	ARN messenger	Covid-19	-	
VRS		-		
À cible bactérienne	Entiers	Choléra (vaccin buvable)	-	
		Leptospirose	-	
	Sous-unitaires	Anatoxine	Diphtérie et Tétanos (disponible uniquement en vaccin combiné <sup>1,2</sup> )	oui
		Polysaccharides capsulaires non conjugués	Pneumocoque 23-valent	-
			Typhoïde (vaccin injectable)	-
		Polysaccharides capsulaires conjugués	<i>Haemophilus influenzae</i> b (également disponible en vaccin combiné <sup>1</sup> )	-
			Méningocoques A-C-W-Y	-
			Pneumocoque 13-valent et 20-valent	oui
			Pneumocoque 15-valent	-
		Protéines	Coqueluche acellulaire (disponible uniquement en vaccin combiné <sup>1,2</sup> )	oui
Méningocoque B	oui			

**Tableau II :** Vaccins inactivés commercialisés en France au 1<sup>er</sup> janvier 2025. <sup>1</sup> Trois types de vaccins combinés de primo-vaccination (pédiatriques) sont commercialisés : tétravalents : diphtérie à dose standard “D” + tétanos + coqueluche à dose standard “Ca” + poliomyélite ou pentavalents = tétravalent + *Haemophilus influenzae* B ou hexavalents = pentavalent + hépatite B. <sup>2</sup> Un seul vaccin combiné de rappel (adultes) tétravalent est commercialisé : diphtérie à dose réduite “d” + tétanos + coqueluche à dose réduite “ca” + poliomyélite.

Ces derniers peuvent être entiers ou ne concerner qu'une fraction de l'agent infectieux. La sous-unité immunogène peut être issue de l'agent infectieux (protéine purifiée, toxine inactivée = anatoxine) ou d'origine synthétique (protéine recombinante, peptide, polysaccharide). Les vaccins sous-unitaires sont généralement mieux tolérés mais perdent en immunogénicité. Afin de l'accroître sans augmenter, ni la quantité d'antigènes par dose, ni le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation, des adjuvants sont ajoutés à de nombreux vaccins inactivés sous-unitaires (**tableau II**). Les sels d'aluminium (hydroxydes et phosphates d'aluminium) figurent parmi les adjuvants les plus anciens et les plus utilisés dans le monde. S'agissant des vaccins sous-unitaires polysaccharidiques, leur conjugaison à une protéine augmente significativement la réponse immunitaire en termes de spécificité et de durabilité, en raison de la réponse lymphocytaire T qui se cumule à la seule réponse humorale induite par les polysaccharides non conjugués [5]. Enfin, depuis la pandémie de Covid-19, de nouvelles plateformes de conception de vaccins ont été développées exploitant des acides nucléiques, des vecteurs viraux ou des particules pseudo-virales permettant de s'affranchir du recours à des agents infectieux vivants ou à des adjuvants, sans compromettre la réponse vaccinale.

Depuis août 2023, les infirmiers et les pharmaciens, après une formation préalable, peuvent prescrire et administrer les vaccins mentionnés au calendrier des vaccinations selon les recommandations aux personnes âgées de 11 ans et plus, à l'exception des vaccins vivants chez les personnes immunodéprimées.

Seul l'antécédent d'allergie grave (immédiate ou retardée) documentée à l'un des composants du vaccin est une contre-indication jusqu'à la réalisation d'un bilan allergologique complet. L'autre contre-indication temporaire concerne

le recours aux vaccins vivants en cas d'immunodépression.

Un patient sous traitement anticoagulant, thrombopénique ou hémophile peut être vacciné en intramusculaire à condition de réaliser une injection lente et d'exercer une compression douce pendant 5 minutes après la vaccination.

Hormis la réaction allergique, la douleur au point d'injection et la survenue d'un syndrome pseudo-grippal de moins de 72 h, les effets indésirables des vaccins sont exceptionnels, y compris chez les immunodéprimés. Aucune étude pharmaco-épidémiologique rigoureuse n'a montré d'association statistiquement significative entre la vaccination et la survenue de scléroses en plaques, de syndromes de Guillain-Barré ou d'autres maladies auto-immunes, de myofasciites à macrophages ou d'autisme, comparativement à une population non vaccinée et exposée à des agents infectieux.

Chaque année, la commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de Santé émet des recommandations vaccinales, publiées, après délibération, par le ministère chargé de la santé fixées sous forme d'un calendrier des vaccinations. La dernière version publiée

en décembre 2024, dresse la liste des vaccinations obligatoires et recommandées dans la population générale ainsi que dans certaines populations d'immunodéprimés, en complément des préconisations du Haut Conseil de la Santé Publique, publiées en 2015, qui restent d'actualité [6, 7]. Enfin, chaque année, des recommandations vaccinales dédiées aux voyageurs, immunodéprimés ou non, sont publiées [8].

## ■ Recommandations vaccinales

### 1. Biothérapies et vaccins vivants (fig. 1 et **tableau III**)

De façon générale, les personnes traitées par biothérapie ou immunodéprimées ne doivent pas recevoir de vaccins vivants en raison du risque de survenue d'une maladie post-vaccinale. Cependant, le recours à ces vaccins est parfois nécessaire. Il est notamment recommandé d'immuniser les patients séronégatifs vis-à-vis de la varicelle ou de la rubéole, notamment en cas de prescription d'anti-TNF $\alpha$ . Par ailleurs, le vaccin contre la fièvre jaune est obligatoire pour se rendre en Guyane et le vaccin contre Mpox peut être préconisé dans certains groupes à risque. Pour réaliser ces vaccinations

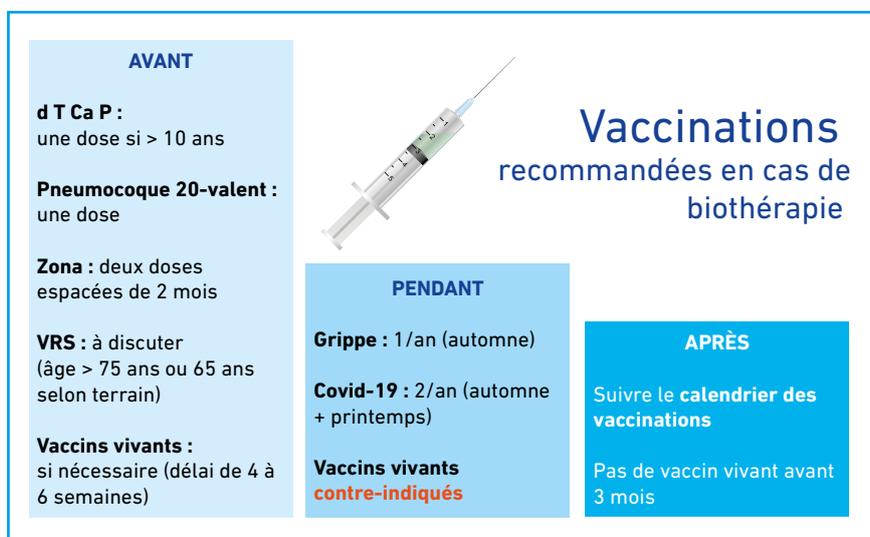


Fig. 1 : Préconisations vaccinales en cas de biothérapie.

## Revue générale

Type de vaccin	Avant le traitement		Pendant le traitement	≥ 3 mois après l'arrêt du traitement#	
	Délai minimum	Modalité			
Vaccins inactivés	d-T-ca-P	2 semaines #	Selon la date du précédent rappel	Tous les 10 ans	Selon le calendrier de la population générale
	Grippe	2 semaines #	Une dose chaque automne	Une dose chaque automne	
	Covid-19	2 semaines #	Une dose chaque automne et chaque printemps	Une dose chaque automne et chaque printemps	
	Pneumocoque (20-valent)	2 semaines #	Une dose unique	Pas de rappel recommandé	
	VRS	2 semaines #	Selon le calendrier de la population générale	Pas de rappel recommandé	
	Zona	2 semaines #	Deux doses espacées de 2 mois	Pas de rappel recommandé	
Vaccins vivants	BCG	Contre-indiqué			Possible sur avis spécialisé (délai de 6 mois pour la fièvre jaune et de 1 an pour la varicelle)
	R-O-R	4 semaines	Une dose unique si patient né après 1980 et incomplètement vacciné ou séronégatif	Contre-indiqué	
	Fièvre jaune	4 semaines	Une dose sur indication spécifique*		
	Varicelle	6 semaines	Si sérologie négative		
	Mpox	4 semaines	Trois doses sur indication spécifique		

\* La validité administrative du Certificat international de vaccination anti-marielle est à vie (recommandation de l'OMS depuis le 11 juillet 2016) mais le HCSP recommande une 2<sup>e</sup> dose si la primo-vaccination date de plus de 10 ans pour les personnes immunodéprimées. # 6 à 12 mois en cas de traitement anti-CD20.  
# Le respect de ce délai n'est pas impératif (hors anti-CD20, la diminution de l'efficacité vaccinale sous biothérapie est incertaine et concerne principalement les anti-TNF $\alpha$ ).

Tableau III : Biothérapies et vaccinations communes (adapté de [6, 7, 10, 12]).

en toute sécurité, il est recommandé de respecter un délai de 4 (cas général) à 6 semaines (varicelle) entre la dernière injection vaccinale et le début de la biothérapie ou de réaliser la vaccination plus de 6 mois (12 mois pour la varicelle) après la fin du traitement (**tableau III**). Il est habituel de respecter un intervalle de 1 mois entre deux vaccins vivants atténués.

### 2. Biothérapies et vaccins inactivés (tableau III)

Les vaccins recommandés sont, d'une part, ceux du calendrier des vaccinations de la population générale qui sont à adapter à l'âge du patient et, d'autre part, des vaccins spécifiquement recommandés dans le cadre de l'immunodépression, quel que soit l'âge.

Les patients prévoyant de voyager justifient d'être orientés vers un centre de médecine des voyages pour envisager les vaccinations spécifiques (méningocoques, hépatite A, typhoïde, encéphalites, Mpox...) et réaliser, le cas échéant, la vaccination anti-marielle qui permet la délivrance du certificat international de vaccination.

Les recommandations qui peuvent être faites pour les patients et leurs proches sont essentiellement basées sur un accord professionnel (avis d'expert). Lorsque des études sont disponibles, elles sont d'un faible niveau de preuve scientifique.

Contrairement aux biothérapies ciblant spécifiquement la réponse lymphocytaire B (anti-CD20) et, dans une moindre

mesure, les anti-TNF $\alpha$ , les biothérapies prescrites en dermatologie, n'altèrent pas l'efficacité des vaccins inactivés [9-12].

### Rappels vaccinaux

#### • Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche

Dans la population générale, les rappels vaccinaux sont recommandés aux âges fixes de 25 ans, 45 ans et 65 ans puis tous les 10 ans. Quel que soit l'âge, ils sont recommandés tous les 10 ans chez les immunodéprimés. Le rappel inclut une dose réduite d'anatoxine diphtérique "d" et une dose réduite de la valence coqueluche "ca". Il n'existe qu'une seule spécialité commercialisée pour réaliser ces rappels.

### ● Hépatite B

La vaccination anti-hépatite B n'est pas systématiquement recommandée avant la prescription d'une biothérapie. En l'absence de primo-vaccination, elle peut être proposée aux patients à risques (partenaires multiples, proches atteints d'hépatite B, séjours en zone d'endémie, transfusions répétées, transplantés, professionnels de santé...) suivant un schéma à dose renforcée : quatre doses de 40 µg : M0 M1 M2 et M6. En cas d'antécédent de vaccination (groupe à risque, obligation professionnelle), un rappel vaccinal est recommandé si le titre d'anticorps anti-HBs < 10 UI/L.

### ● HPV

La vaccination anti-HPV est recommandée pour toutes les personnes de moins de 19 ans et pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans : trois doses (M0 M2 et M6) en l'absence de primo-vaccination avant l'âge de 15 ans.

● Une dose vaccinale anti-méningococcique tétravalente A-C-W-Y est recommandée en rattrapage vaccinal chez les personnes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

### ■ Vaccins saisonniers

Sont recommandées en cas de prescription d'une biothérapie :

● La vaccination anti-Covid-19, qui est préconisée chaque automne, comme chez les personnes à partir de 65 ans et chez les personnes à risque de forme grave. Une seconde injection est également recommandée chaque printemps pour les personnes immunodéprimées et pour les personnes à partir de 80 ans. La seule spécialité vaccinale commercialisée en France début 2025, est un vaccin monovalent souche omicron JN.1 dont l'efficacité vaccinale est de 95 %.

## POINTS FORTS

- Les biothérapies prescrites en dermatologie ont transformé la prise en charge de nombreuses pathologies au prix d'une légère augmentation du risque infectieux.
- La vaccination est un moyen simple et bien toléré de prévention de nombreuses infections.
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de traitement mais peuvent être réalisés en amont de la biothérapie, quand l'exposition à un risque spécifique le justifie.
- Hormis les anti-TNF $\alpha$  qui la diminue modérément, l'efficacité vaccinale est globalement conservée sous biothérapie.
- Avant toute biothérapie, il est recommandé de mettre à jour le calendrier des vaccinations et de proposer aux patients, quel que soit leur âge, les vaccinations saisonnières ainsi que les vaccinations contre le pneumocoque et le zona.

● La vaccination **antigrippe**, qui est préconisée chaque automne chez les personnes à partir de 65 ans et celles à risque de grippe sévère ou compliquée. En 2025, seules trois spécialités quadrivalentes sont commercialisées en France (**tableau II**). Selon la composition vaccinale qui est modifiée chaque année suivant les préconisations de l'OMS, l'efficacité vaccinale varie entre 20 et 80 %.

Ces deux vaccinations saisonnières peuvent être administrées simultanément.

### ■ Vaccins spécifiques

La prescription d'une biothérapie conduit également à recommander systématiquement deux autres vaccinations :

#### ● Anti-pneumocoque

Avec la mise à disposition du vaccin conjugué 20-valent, les recommandations ont été simplifiées : une dose unique pour les adultes immunodéprimés ou à risque d'infection invasive, non antérieurement vaccinés. Pour les personnes n'ayant reçu antérieurement qu'une seule dose de vaccin antipneumococcique non conjugué

23-valent ou qu'une seule dose de vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent, il est recommandé d'administrer une dose unique de VCP-20 si la vaccination remonte à plus de 1 an. Pour les personnes déjà vaccinées par la séquence VPC-13-VPP-23, il est recommandé de respecter un délai de 1 an avant d'administrer une dose unique de VPC-20. L'efficacité vaccinale du VPC-20 n'a pas été spécifiquement évaluée : elle était de 85 % chez l'enfant avec le vaccin 13-valent.

#### ● Anti-zona

La vaccination par un vaccin recombinant, contenant l'antigène glycoprotéine E et un adjuvant, est recommandée chez tous les adultes immunodéprimés ou à partir de 65 ans. Deux doses vaccinales doivent être injectées à 2 mois d'intervalle. Le délai peut être diminué à 1 mois et s'allonger jusqu'à 6 mois. En cas de zona, de nombreux experts suggèrent de vacciner dès la cicatrisation. En cas d'antécédent de vaccination par l'ancien vaccin vivant, un délai de 1 an doit être respecté. L'efficacité vaccinale a été démontrée dans la population des immunodéprimés en termes d'incidence de zona dans l'année suivant la

## Revue générale

vaccination (65 à 87 %) et de douleurs post-zostériennes. Il n'existe aucune recommandation en matière de rappel, la durée de protection serait d'au moins 2 à 3 ans [13, 14].

Faute d'études dédiées, la vaccination anti-VRS (dose unique) n'est recommandée que chez les femmes enceintes entre les 32<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée et les personnes de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans ayant une affection respiratoire chronique ou cardiaque. L'efficacité vaccinale des trois vaccins commercialisés varie entre 65 % et 83 % [15-17]. La vaccination peut être coadministrée avec la vaccination antigrippale et anti-Covid-19. En l'état actuel de la réglementation, la prescription du vaccin en dehors des recommandations reste à la charge des patients (autour de 200 €).

### Conclusion

La vaccination est un moyen simple et efficace de prévenir de nombreuses infections. La prescription d'une biothérapie en dermatologie est l'occasion de mettre à jour le calendrier vaccinal des patients et de leur proposer, quel que soit leur âge, des vaccinations complémentaires saisonnières (grippe et Covid-19) ou non (pneumocoque, zona).

### BIBLIOGRAPHIE

- SALLIOT C, GOSSEC L, RUYSSSEN-WITRAND A *et al.* Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46:327-334.
- BADDLEY JW, CANTINI F, GOLETTI D *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-alpha agents). *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2018; 24 Suppl 2: S10-S20.
- DAVIS JS, FERREIRA D, PAIGE E *et al.* Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev*, 2020;33.
- WINTHROP KL, MARIETTE X, SILVA JT *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2018; 24 Suppl 2: S21-S40.
- POLLARD AJ, BIJKER EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*, 2021; 21:83-100.
- Ministère de la Santé et de l'accès aux soins. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales, 2024: 1-98.
- HSCP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées, 2015:1-168.
- HCSP. Recommandations sanitaires 2024 aux voyageurs, 2024:1-215.
- FAN R, COHEN JM. Vaccination recommendations for psoriasis and atopic dermatitis patients on biologic therapy: a practical guide. *Yale J Biol Med*, 2022;95:249-255.
- CHAT VS, ELLEBRECHT CT, KINGSTON P *et al.* Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Delphi consensus from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1170-81.
- ALEXANDER JL, MORAN GW, GAYA DR *et al.* SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021;6:218-224.
- FURER V, RONDAAN C, HEIJSTEK MW *et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:39-52.
- ZERBO O, BARTLETT J, FIREMAN B *et al.* Effectiveness of recombinant zoster vaccine against herpes zoster in a real-world setting. *Ann Intern Med*, 2024; 177:189-195.
- DAGNEW AF, ILHAN O, LEE WS *et al.* Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:988-1000.
- WILSON E, GOSWAMI J, BAQUI AH *et al.* Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*, 2023;389:2233-2244.
- PAPI A, ISON MG, LANGLEY JM *et al.* Respiratory syncytial virus prefusion f protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2023; 388:595-608.
- FELDMAN RG, ANTONELLI-INCALZI R, STEENACKERS K *et al.* Respiratory syncytial virus prefusion f protein vaccine is efficacious in older adults with underlying medical conditions. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2024; 78:202-209.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Astra Zeneca (interventions ponctuelles), Gilead (frais de congrès), Janssen (interventions ponctuelles), Pfizer (interventions ponctuelles, frais de congrès), Sanofi (interventions ponctuelles, frais de congrès), Shionogi (frais de congrès).