

# La vaccination par le BCG

## *contribution du réseau des CLATs en situation de pénurie*

P. Fraisse

Paris le 7 juin 2016

## Le BCG, un vaccin malmené...

- Un vaccin difficile à produire
- Un vaccin produit à perte
- La raréfaction des fabricants
- La vente du principal producteur européen au secteur privé (Arabie Saoudite)
- La mondialisation des commandes (programmes de vaccination)
- Pas d'obligation en France pour les enfants (économie 114 millions d'euros)
- Recommandation de lever l'obligation pour certains adultes (soignants –sociaux)
- Des effets indésirables
- Une technique vaccinale à apprendre
- Un vaccin dont l'efficacité est démontrée par des essais et des méta-analyses
- Une prévention des formes graves - enfant
- Les multi-résistances
- Une obligation vaccinale pour certains adultes (soignants – sociaux)
- Un des moyens de la LAT
- ... si les autres moyens font défaut ?

## Les causes ?

- Manque de rentabilité
- Privatisation du principal fournisseur
- Difficulté technique sur la chaîne de fabrication

## Différences Lublin / SSI

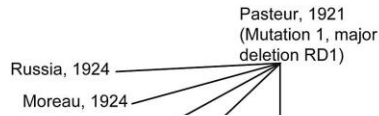
- Le contingentement
- La souche de BCG
- La présentation
- La dose (< 1 an)
- Le délai de conservation après reconstitution

Le vaccin BCG reconstitué est très instable et devrait être utilisé au cours d'une seule séance de vaccination de cinq à six heures, **après quoi ce qui reste doit être jeté**. Deux raisons justifient ces précautions :

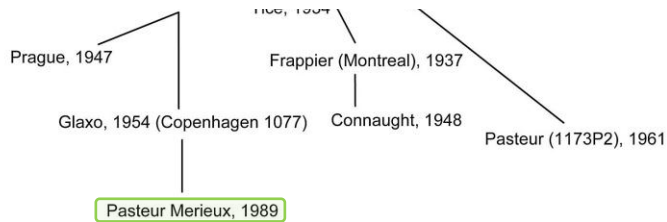
- (1) le risque de contamination, car le vaccin BCG, contrairement à tous les autres, ne renferme pas d'agent bactériostatique ;
- (2) la perte d'activité (41).

A. Galazka, J. Milstien, M. Zaffran. Thermostabilité des vaccins. WHO/GPV/98.07 <http://www.who.ch/gpv-documents/>

## « Les » BCG



Les souches sont en général classées comme fortes, comme la souche française 1172 (Pasteur) et la souche danoise 1331 (Copenhague), ou faibles, comme la souche japonaise 172, la souche brésilienne Moreau ou la souche britannique 1077 (Glaxo). Cette distinction repose principalement sur les caractéristiques de croissance, la virulence résiduelle chez l'animal et la réactogénicité chez l'enfant. Les différences pourraient être liées à la teneur en antigènes lipidiques de surface et aux protéines sécrétées par ces souches (1).



A. Galazka, J. Milstien, M. Zaffran. Thermostabilité des vaccins. WHO/GPV/98.07 <http://www.who.ch/gpv-documents/>

## Le Statens Serum Institute (Copenhague, Danemark)

News	Public Health	R and D	SSI Diagnostica	Vaccines	Contract Services	Order
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigens</li> <li>BCG Culture SSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BCG Vaccine Danish Strain 1331</li> <li>Bulk Vaccines and Toxoids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dTeBooster</li> <li>Contacts &amp; distributors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TdaPBooster</li> <li>Tuberculin PPD RT 23 SSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polio vaccine SSI</li> </ul>		

English > Vaccines

### Vaccines

Statens Serum Institut develops and produces vaccines.

#### Shortcuts

- Antigens
- Contacts & distributors
- Tuberculin PPD RT 23 SSI

<http://www.ssi.dk/English/Vaccines.aspx>

## Le BCG SSI : un vaccin importé sans distributeur en France...

Public Health R and D SSI Diagnostica **Vaccines** Contract Services

BCG Vaccine Danish Strain 1331 diTeBooster TdaPBooster Polio  
Bulk Vaccines and Toxoids Contacts & distributors Tuberculin PPD RT 23 SSI

BCG Vaccine Danish Strain 1331

danish

**BCG Vaccine Danish Strain 1331**

Contact  
SSI contacts and

EPI-NEWS  
Week 4, 2014  
Week 26 a + b, 2  
Week 12, 2013  
Week 6, 2011

Institut 5 Artillerivej DK 2300 Copenhagen S T +45 3268 3268 F +45 3268 3868 serum@ssi.dk

### Germany, Italy, Europe, North East Africa & Indonesia

Fabrizio Corzo Carvajalino  
Regional Manager  
Tel: +45 3268 3363  
[FCO@ssi.dk](mailto:FCO@ssi.dk)

Last revised 27 May 2016

<http://www.ssi.dk/English/Vaccines/BCG%20Vaccine%20Danish%20Strain%201331.aspx>

## Un fabricant à vendre...

17 December 2014

The Danish Government has decided to initiate a privatisation process of SSI's business activities within production of vaccines (Vaccine Production Business) and SSI's business activities within development, production and sale of diagnostic products (Diagnostica).

Business partners have been informed of the decision in spring 2014 and both the Vaccine Production Business and Diagnostica will continue to conduct business as usual throughout the privatisation process.

The privatisation process will be managed as two separate open and transparent sales processes.

### Statens Serum Institut sells vaccine production business to AJ Biologics

3 June 2016

Statens Serum Institut has signed an agreement with the Malaysian company, AJ Biologics.

The company acquires SSI's vaccine production business. The transaction is subject to final approval from the Danish authorities and is expected to close by the end of 2016.

[http://www.ssi.dk/English/News/News/2014/2014\\_12%20Sale%20of%20Vaccine%20and%20Diagnostica.aspx](http://www.ssi.dk/English/News/News/2014/2014_12%20Sale%20of%20Vaccine%20and%20Diagnostica.aspx)  
[http://www.ssi.dk/English/News/News/2016/2016\\_06\\_Vaccineproduction%20sold.aspx](http://www.ssi.dk/English/News/News/2016/2016_06_Vaccineproduction%20sold.aspx)

# Le changement...



# Japan BCG Laboratories



<http://www.bcg.gr.jp/english/>

# Biomed Lublin

Dział marketingu i PR  
**BIOMED LUBLIN**  
 Dla nas najważniejsze jest Twoje zdrowie

A A  
 PL En RU

Home About us Offer News References Contact

Ponad 60 lat doświadczeń  
 w przemyśle  
 farmaceutycznym

1

[http://www.biomed.lublin.pl/en/index.php?option=com\\_content&view=article&id=117&It](http://www.biomed.lublin.pl/en/index.php?option=com_content&view=article&id=117&It)

**Actualisation de l'avis du 22 mai 2015 relatif à  
 l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie**  
 HCSP - 18 avril 2016

1. privilégier les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées, centres de PMI, CLAT, centres de vaccination, maternités
2. un ordre de priorité en situation de pénurie durable : 3 niveaux
3. Les professionnels de santé ne sont pas une population prioritaire

## Lettre DGS

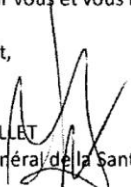
Ces informations devront être portées à la connaissance des structures de vaccination (maternités, PMI, centres de vaccination et CLAT).

Par ailleurs je souhaite être tenu au courant de la réalité de mise en pratique sur le terrain et des difficultés rencontrées par ces structures de vaccination et vous demande de me faire un point avant le mardi 3 mai sur la reprise de la vaccination, compte-tenu de ces nouvelles recommandations, puis de remonter au CORRUSS, sans délai, toute nouvelle difficulté.

Je compte sur vous et vous remercie

Cordialement,

Pr Benoit VALLET  
Directeur Général de la Santé



## La contribution des CLATs

- Proposition collaboration réseau des CLATs – DGS – ARS début avril 2016
- Enquête 05 avril 2016 – 06 juin 2016
- Questions
- Retours d'expérience
- Propositions
- Remarques
- Réunion DGS/ANSM/ARS 17/05/2016 (Dr E. Marc CLAT 94)
- Retours à la DGS, diffusion aux CLATs

## Enquête nationale du réseau des CLATS

- 32 CLATS, 10 PMI, 2 ARS, DGS
- 164 messages
- Synthèse Mme Heiligenstein
- Coordination bureau du réseau

## Les questions

### Au laboratoire SP-MSD

1. Quelle est la cause de la rupture d'approvisionnement en BCG SSI ?
2. Y a-t-il une visibilité pour un retour de ce vaccin ?
3. Quelles sont les études d'efficacité / tolérance du vaccin LUBLIN ?
4. Pourquoi pas demi-dose chez les enfants de moins d'un an (alors que bizarrement le vaccin est précisé contre-indiqué chez un nourrisson de moins de 2 kg...) ?
5. Quid de la stabilité et de la stérilité du vaccin reconstitué ? Initialement immédiat, ensuite 5 mn, ensuite 1 heure (lettre DGS 22/04/16)
6. Si le BCG LUBLIN est destiné à durer, une nouvelle présentation plus facile à reconstituer est-elle à l'étude ?
7. Quelle est la valeur réglementaire de ce vaccin LUBLIN en France (AMM ?)

### A la DGS – aux ARS

1. Information aux effecteurs du BCG et actualisation
2. Document national d'information des parents et du public
3. Décisions des ARS : BCG / renforcer les autres mesures de LAT ?

### A l'ANSM

1. Etudes de validation du BCG Biomed Lublin
2. Stabilité après reconstitution
3. Dose aux enfants de moins de 1 an
4. Quantité disponible
5. Vaccinovigilance

### Au HCSP

Stratégie vaccinale (priorités)

### Au CNOM et au CNE

1. Aspects éthiques de la gestion de pénurie



## Les retours d'expérience des CLATS

### *Organisation générale*

- Grouper les vaccinations (modèle de convocation)
- 5 ou 6 enfants par groupe (1 ampoule par groupe) (tous documents en mains ; habillage approprié)
- 1 médecin et 1 infirmier par groupe (appel d'offre aux pédiatres ?)
- Si information préalable à la séance + recherche de contre-indication (Cs médicale) : en fin de demi-journée
- Si pas d'information préalable: groupés en début de journée
- Ou bien prescription de BCG et absence de CI à la sortie de la maternité
- Pour certains stop BCG faute d'information difficultés pratiques (CLAT + PMI)
- Tenir à jour les enfants en attente de vaccination

## The vaccin...



# Comment l'utiliser ?

## Notice : Information de l'utilisateur

**Vaccin BCG contre la tuberculose**  
Poudre et solvant pour préparation d'une suspension pour injection intradermique  
Vaccin contre la tuberculose (BCG), lyophilisé  
10 doses par vaccin

Après ouverture de l'ampoule contenant la poudre, verser exactement 1 mL de la solution isotonique de chlorure de sodium à l'aide de la seringue.

Le solvant doit être versé le long de la paroi de l'ampoule.

Ensuite, aspirer tout le contenu dans une seringue et le réintroduire délicatement dans l'ampoule en évitant de faire mousser. Cette action doit être répétée jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

Une fois aspirée dans une seringue, la suspension doit être homogène, légèrement opaque.

Il est recommandé d'inspecter visuellement le vaccin avant et après sa reconstitution afin d'éviter le risque de la présence éventuelle de flocculats ou de particules.

Le vaccin doit être administré immédiatement après sa reconstitution.

Administrer 1 dose de vaccin de 0,1 mL par enfant.

L'injection doit être faite avec une seringue à tuberculine surmontée d'une aiguille biseautée.

Avant la vaccination, désinfecter la peau au site d'injection avec un antiseptique tel que l'alcool et attendre qu'il s'évapore.


La peau est tendue entre le pouce et l'index d'une main, et l'aiguille doit être insérée obliquement, d'environ 2 mm dans la couche superficielle du derme. Le vaccin doit être injecté par voie intradermique dans le 1/3 extérieur de la partie supérieure du bras gauche.

Après administration de 0,1 mL de Vaccin BCG contre la tuberculose sous réserve d'une technique d'injection correcte, une vésicule blanche d'environ 7 mm de diamètre se forme.

## Le vaccin Biomed Lublin en pratique

### Préparation du vaccin

**Préparation correcte du vaccin BCG contre la tuberculose permettant d'obtenir une suspension homogène**



**Etape 1**  
Désinfecter minutieusement le col de l'ampoule contenant le solvant (ampoule en verre transparent) et l'ampoule contenant la poudre (ampoule en verre brun) avec un coton imbibé d'alcool éthylique à 70% et attendre l'évaporation complète du désinfectant.

**Etape 2**  
Casser l'ampoule contenant la poudre en utilisant la lame fournie dans la boîte (passer la lame au niveau de la partie rétrécie de la paroi de l'ampoule puis la casser avec précaution), et l'ampoule contenant le solvant (celle-ci est auto-cassable).

**Etape 3**  
Une fois les 2 ampoules ouvertes, prélever la totalité du solvant (1 mL) de l'ampoule transparente avec la seringue puis le verser le long de la paroi supérieure de l'ampoule en verre brun en tournant doucement.

**Etape 4**  
Aspirer l'ensemble du contenu dans la seringue en évitant de faire mousser et/ou de secouer.

**Etape 5**  
Verser à nouveau le contenu dans l'ampoule en verre brun le long de la paroi supérieure tout en tournant doucement l'ampoule. Évitez de secouer et/ou de faire mousser.

**Etape 6**  
Mélanger la suspension dans l'ampoule en réalisant un mouvement circulaire doux. Évitez de secouer et/ou de faire mousser.

**Etape 7**  
Si besoin, répéter les étapes 4 à 6 jusqu'à obtenir une suspension homogène. Après reconstitution, la solution doit être homogène, limpide et sans particules visibles.

**Etape 8**  
Prélever 1 dose de vaccin de 0,1 mL pour un patient, et ce quel que soit son âge. Le vaccin doit être administré immédiatement après sa reconstitution.

**Pour éviter une préparation incorrecte du vaccin BCG contre la tuberculose :**

Ne pas verser le solvant avec un jet trop puissant dans l'ampoule.

Ne pas secouer ou mélanger fortement pour éviter la formation de mousse dans l'ampoule.

**Si toutefois suite à une manipulation incorrecte, il apparaît de la mousse, des flocculats ou des particules : Ne pas administrer le vaccin et jeter l'ampoule conformément à la réglementation en vigueur.**

Une ampoule de vaccin reconstitué contient 10 doses de 0,1 mL.  
Le vaccin doit être administré par voie intra-dermique, vous pouvez vous reporter au RCP joint.

[http://www.infovac.fr/index2.php?option=com\\_docman&task=docget&Itemid=&id=1237](http://www.infovac.fr/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=&id=1237)

## Problèmes rencontrés (1)

- Manque de connaissance sur la validation de ce BCG Biomed Lublin
- Contingentement et faible rentabilité des ampoules fournies : files d'attente de vaccination dans les pop prioritaires, retard (donc IDR > 3 mois et professions de santé)
- La dose : difficulté d'injecter 0,1 ml aux nourrissons (pas pour tous)
- Les populations prioritaires (« forte endémie », laquelle ?)
- La stabilité : manque de personnel pour les vaccinations simultanées + temps de reconstitution ; report sur le CLAT des enfants non vaccinables ailleurs
- Désorganisation des filières (PMI, centres de vaccinations)

## Problèmes rencontrés (2)

- L'institution du CLAT refuse de participer (pédiatrie)
- Pas de décision de l'ARS (transmission de la lettre DGS aux CLATs, demande de retour sur la pratique...)
- Obstacle à la continuité des commandes (marchés publics, produit en ATU ?)
- Comment maintenir un programme de vaccinations sans visibilité sur la disponibilité ?
- Pas d'information nationale sur la vaccination (professionnels de santé ; parents ; grand public) : pour être homogène sur le plan national (éviter la suspicion créée par des infos discordantes) ; préciser que ce n'est pas un problème d'efficacité ou de toxicité du BCG ; préciser que le BCG peut être différé de quelques mois.
- **Moins douloureux ?**

## Les conséquences

- Dévalorisation du BCG
- Dévalorisation des vaccins
- Suspicion
- Valeur des recommandations (pénurie = motif de lever une obligation?)
- Déstructuration des partenariats pour le BCG
- Tensions inter-institutionnelles

## Les retours d'expérience des CLATS

### *Préparation des vaccins ≈ 15 mn par boîte*

- L'ampoule de solvant (ampoule claire) (CLAT)
  - Faire descendre tout le solvant au fond de l'ampoule
  - Auto-cassable (compresse), pas toujours...
  - Prélèvement avec l'aiguille verte (longue) et seringue de 1 ml
- La reconstitution du vaccin (ampoule opaque)
  - Limer doucement en tournant l'ampoule
  - Essuyer avec compresse avant de casser l'ampoule (particules de verre)
  - Injecter lentement le solvant (rotation et mouvements circulaires du flacon de BCG) (CLAT), agiter doucement longtemps...
  - Aiguille longue (bien au fond du flacon)
- Risques
  - Les bulles, la viscosité (initiale)
  - Se blesser en rompant des ampoules (DGS)
  - Le flacon est fragile et se rompt (CLAT) ; , rupture du sommet du flacon de BCG (CLAT)
  - Faute d'asepsie
  - Biseau de l'aiguille ID trop long
  - Papule molle « moins belle » ? (CLAT)

## Les retours d'expérience des CLATS

### *Préparation des vaccins ≈ 15 mn par boîte*

- Pour chaque seringue, après prélèvement du produit reconstitué dans le flacon opaque (biseau tourné vers les bords de la paroi et aiguille longue pour éviter les bulles d'air), faire l'ajustement de la dose à 0.1ml dans le flacon afin de ne pas perdre de produit (CLAT).
- Utiliser des seringues serties (CLAT)
- Préparer les 5 seringues à injecter en même temps, conserver au réfrigérateur au maximum 1 heure si utilisation non immédiate (DGS)
- Sur 5 séances faites, nous avons pu prélever tout juste 6 doses de 0.1 ml par ampoule pour 4 des séances (mais sans avoir aucune perte lors des manipulations) et 5 doses de 0.1ml et 1 dose de 0.7 ml pour 1 ampoule lors d'une séance (CLAT).

## La dose...

- 0,1 ml à tout âge ?

### **Notice : Information de l'utilisateur**

#### **Vaccin BCG contre la tuberculose**

Poudre et solvant pour préparation d'une suspension pour injection intradermique  
 Vaccin contre la tuberculose (BCG), lyophilisé  
 10 doses par vaccin

Le vaccin BCG contre la tuberculose ne doit pas être administré aux :  
 (...) **nourrissons de moins de 2 kg** (ne figure pas dans la monographie du BCG SSI)  
 La prématurité ne constitue pas une contre-indication à la vaccination. Dans ce groupe de patients, il est recommandé de vacciner les enfants nés prématurés quand ils ont atteint un poids prédéterminé de 2kg (...).  
 Contient 150 000 à 600 000 UFC/0,1 ml (SSI = 200 000 à 800 000 UFC/0,1 ml)

# L'information ?

## Les effets indésirables ?

Sanofi Pasteur MSD prend en charge l'exploitation du médicament importé, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.  
Pour toute information, vous pouvez nous contacter via notre service d'information médicale et pharmacovigilance au numéro de téléphone suivant : 0825 822 246.

The screenshot shows the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) website. The main navigation bar includes 'L'ANSM', 'S'informer', 'Décisions', 'Activités', 'Dossiers', 'Publications', 'Services', and 'Déclarer un effet indésirable'. A search bar is present with the text 'Cliquez ici pour effectuer une recherche...'. The page content is titled 'Déclarer un effet indésirable' and includes a breadcrumb trail: 'Accueil > Déclarer un eff... > Comment déclare... > Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi'. A sidebar on the left contains a 'Déclarer un effet indésirable' section with links for 'Comment déclarer un effet indésirable', 'Votre déclaration concerne un médicament', 'Votre déclaration concerne un dispositif médical', and 'Votre déclaration concerne un autre produit de santé'. The main content area is titled 'Comment déclarer un effet indésirable' and contains a sub-section 'Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi'. A 'Produits de santé' menu is visible on the right with various categories like PIC, MIG, PBL, PIA, THA, Med, MCB, SP, Vac, OIB, DEV, Cook, FT, and Aut. At the bottom, a URL is provided: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0)

## Conclusions

- un cas d'école éclairant (stress test) sur la capacité de notre système de prévention à faire face à une situation de rupture
- une « expérience sans filet », un symptôme du délaissement de la LAT, la gestion du court-terme ?
- une contribution positive du réseau des CLATs
- un bilan à faire en temps réel