



## La vaccination par le BCG contribution du réseau des CLATs en situation de pénurie

P. Fraisse  
Paris le 7 juin 2016  
Créteil le 15 décembre 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 contingement
- 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 :

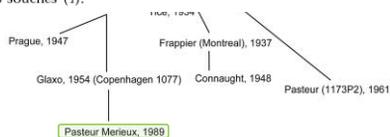
- (1) le risque de contamination, car le vaccin BCG, contrairement à tous les autres, ne renferme pas d'agent bactériostatique ;
- (2) la perte d'activité (41).

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

## « Les » BCG

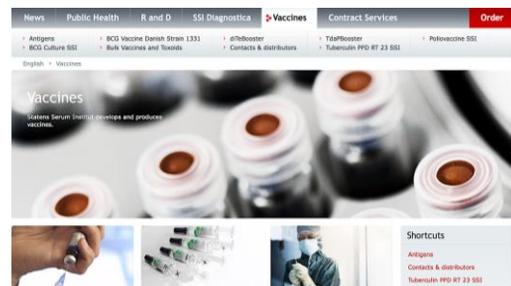
Russia, 1924  
Moreau, 1924  
Pasteur, 1921 (Mutation 1, major deletion RD1)

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)



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

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



Germany, Italy, Europe, North East Africa & Indonesia  
 Fabricio Corzo Carvajalino  
 Regional Manager  
 Tel: +45 3268 3363  
 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/2014/2014\\_12%20Sale%20of%20Vaccine%20and%20Diagnostica.aspx](http://www.ssi.dk/English/News/2014/2014_12%20Sale%20of%20Vaccine%20and%20Diagnostica.aspx)  
[http://www.ssi.dk/English/News/2016/2016\\_06\\_Vaccineproduction%20sold.aspx](http://www.ssi.dk/English/News/2016/2016_06_Vaccineproduction%20sold.aspx)

## Le changement...



## Biomed Lublin



[http://www.biomed.lublin.pl/en/index.php?option=com\\_content&view=article&id=117&Itemid=113](http://www.biomed.lublin.pl/en/index.php?option=com_content&view=article&id=117&Itemid=113)

### 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 VALLÉE  
 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. Vaccinogilance

### Au HCSP

Stratégie vaccinale (priorités)

### Au CNOM et au CNE

1. Aspects éthiques de la gestion de pénurie

## Solutions proposées par les CLATs

- Organisation générale
- Utilisation pratique de chaque vaccin
- Effets indésirables
- Problèmes rencontrés

## 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

## 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

## BCG - critères d'arrêt

### 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

- **Organisation :**
  - Il existe un programme efficace de lutte contre la tuberculose
  - Il existe un système de surveillance fiable
  - L'impact négatif de l'infection à VIH a été pris en compte
- **Épidémiologie :**
  - Le taux d'incidence annuel moyen sur les 3 dernières années, des cas présentant des BAAR à l'examen microscopique des expectorations (cas de tuberculose positifs à l'examen direct de l'expectoration) doit être inférieur à 5 pour 100000. OU :
  - Le taux d'incidence annuel sur les 5 dernières années des cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans doit être inférieur à 1 pour 10 millions d'individus (population générale). OU :
  - Le risque annuel infectieux (RAI) de tuberculose doit être inférieur à 0,1 %.

Les critères justifiant le changement de la politique vaccinale sont en grande partie arbitraires

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tubercule Lung Dis* 1994; 75 : 179-80.

### Les actions du réseau

- La lettre aux ARS
- Les démarches auprès de la DGS (AS Ronnaux-Baron CLAT 69 ; E Marc CLAT 94) réunion DGS 25/08/16 et ses suites
- Les propositions d'interventions (Journée tuberculose 2017 ?)
- L'organisation interne (à moyens constants)
- + les actions des ARS

### La lettre aux ARS

#### Lettre à l'ARS

Objet : les modifications récentes concernant la vaccination par le BCG.

Le réseau des Centres de lutte antituberculeuse a procédé à une enquête de pratiques concernant le BCG Lublin en période de pénurie, et la réunion nationale du réseau le 7 juin 2016 a permis d'identifier les besoins suivants.

### La situation

- Les Centres de Lutte Antituberculeuse prennent acte de plusieurs faits :
  - Le vaccin BCG SSI n'est plus disponible en France.
  - Un autre vaccin Biomed Lublin est proposé comme alternative.
  - Le vaccin Lublin est contingenté de sorte que les quantités disponibles pour les CLATs ne suffisent pas à couvrir le nombre des vaccinations recommandées ou obligatoires en France.
  - Le vaccin Lublin demande une préparation spécifique plus fastidieuse que le SSI. On peut obtenir 5 ou 6 vaccinations par ampoule seulement. L'organisation des séances de vaccination est consommatrice de plus de temps.
  - La dose de ce vaccin serait la même quel que soit l'âge y compris chez les nourrissons de moins d'un an, toutefois il est contre-indiqué chez les nourrissons pesant moins de deux kilos.
  - La souche du vaccin est la souche Moreau issue en 1924 de la souche initiale Pasteur ; la souche Moreau est qualifiée de « faible » (par l'OMS), sur des critères expérimentaux ; la souche du BCG SSI précédente est qualifiée de « forte ».
  - Les CLATs ne disposent pas des études de validation du BCG Lublin en termes d'efficacité ou d'effets indésirables.
  - Le Haut Conseil de Santé publique a émis le 22 mai 2015 un avis, actualisé le 18 avril 2016, sur l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie : privilégier les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées dont les CLATs, établir un ordre de priorité en situation de pénurie durable selon 3 niveaux, les professionnels de santé ne sont pas une population prioritaire bien que ce vaccin reste pour eux obligatoire.
  - Il apparaît que dans certains CLATs, les doses de vaccin Lublin livrées ne couvrent pas les besoins des populations prioritaires définies par le Haut Conseil de Santé Publique en cas de pénurie.
  - Il semble que la stabilité du vaccin Moreau reconstitué ne soit pas bien connue, de sorte que des délais d'utilisation ont été successivement diffusés par le laboratoire importateur puis par l'ANSM : sans délai, 1 heure, et peut-être 4 heures.
  - D'après le laboratoire importateur, le vaccin Lublin dispose d'une ATU et non pas d'une AMM en France.
  - Il n'y a pas de visibilité sur le retour du vaccin SSI produit par le Statens Serum Institut de Copenhague, d'autant plus que cet institut public est en cours de vente à la filiale malaisienne d'un consortium suédois.
  - Il n'existe pas de document d'information national du public, des parents et des professionnels de soins (hors vaccinateurs) au sujet de la pénurie en BCG (information réalisée depuis la rédaction de cette lettre).
  - Les ARS et le Directeur général de la santé ont demandé un retour d'information sur la difficile gestion de cette pénurie très prolongée.

### Les questions

- De ce fait, les Centres de lutte Anti-tuberculeuse sont amenés à poser les questions suivantes :
- Comment obtenir les résultats des études de validation du BCG Lublin ?
- En cas d'effet indésirable de ce vaccin (effet indésirable anormal, en-dehors d'une contre-indication et d'une faute d'administration), qui en est responsable ? Notamment du fait de l'injection de 0,1 ml chez un nourrisson de moins d'un an ?
- Du fait du contingentement des vaccins, qui est responsable si un enfant non vacciné pour cause de pénurie développe une tuberculose en particulier une forme grave de la maladie ?
- Comment définir les populations sur-prioritaires à vacciner, lorsque les vaccins livrés ne couvrent pas les besoins des populations déjà prioritaires ?
- Que répondre aux professionnels de santé ou sociaux auxquels on demande de se soumettre à l'obligation vaccinale et qui ne peuvent être vaccinés car leur profession n'est pas prioritaire d'après le HCSP ?
- Quelle est la valeur réglementaire de ce vaccin s'il est bien en ATU, comment passer des commandes dans les marchés publics pour un tel vaccin ?
- Quelle est la visibilité du retour du vaccin SSI ou d'une quantité suffisante de vaccins Lublin, faute de quoi il n'est pas possible de prévoir un calendrier de vaccination dans un CLAT ?
- Est-il prévu de renforcer les moyens du CLAT, compte-tenu des impératifs d'organisation engendrés par le vaccin Lublin (secrétariat, nombre des vaccinateurs, médecin, infirmière) ?
- Peut-on grouper en un seul lieu par département les vaccinations (le CLAT ou la PMI qui vaccine le plus, de manière à ne pas distraire des doses de vaccin dans d'autres lieux de moindre fréquentation) ?
- Si le BCG Lublin est destiné à durer, une nouvelle présentation plus facile à reconstituer et stable, est-elle à l'étude ?
- Peut-on obtenir de la Direction générale de la santé et de Santé publique France un document d'information national ? Ou : <http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/adaptation-de-la-conduite-a-tenir-pour-la-vaccination-bcg>
- Existe-t-il un formulaire standardisé de retour d'information aux ARS et à la DGS à propos de la pénurie de BCG ?

## Depuis...

- Information standardisée au public
- Intervention AS Ronnaux-Baron
- Les alertes des PMI et des CLATS se poursuivent (défaut de couverture)
- Le message de l'ANSM du 21/11/2016 diffusé aux CLAT : on peut injecter seulement 0,05 ml aux nouveau-nés si papule
- Pas de réponse d'un laboratoire aux demandes de marchés publics d'achats de certaines PMI
- Les familles qui s'adressent en province pour faire vacciner les enfants d'Ile de France...
- Pas de réponse de la majorité des ARS interrogées
- Pour certaines il y a une AMM, pour d'autres non
- La responsabilité est partagée entre le vaccinateur et l'ARS ?