

AVIS

Actualisation de l'avis du 22 mai 2015 relatif à l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie

18 avril 2016

Rappel du contexte

Compte tenu des pénuries successives du vaccin BCG et :

- 1) que le seul vaccin commercialisé en France depuis 2004, BCG SSI® (Statens Serum Institut) est actuellement totalement indisponible ;
- 2) que Sanofi Pasteur MSD propose en remplacement un vaccin polonais (Biomed-Lublin) « de façon transitoire et exceptionnelle », et que nous n'avons à ce stade aucune garantie sur un approvisionnement pérenne du marché avec ce vaccin sur les mois à venir.

Le HCSP recommande, conformément à son avis du 22 mai 2015 [1] :

- **de privilégier les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées, centres de PMI, CLAT, centres de vaccination, maternités, afin de ne pas perdre de doses de vaccin, celui-ci étant conditionné en multi-doses.**

Les cabinets médicaux (médecine générale, pédiatrie) désireux d'organiser des séances de vaccination groupée peuvent également avoir accès aux vaccins sous réserve de résoudre les problèmes logistiques (approvisionnement, chaîne du froid, stockage).

Les enfants âgés de plus de 5 ans et notamment « les enfants voyageurs », peuvent être vaccinés dans les structures telles que les centres de lutte antituberculeuse (CLAT).

- **un ordre de priorité en situation de pénurie durable**

1^{er} niveau :

- **Guyane et Mayotte** : vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité.
- **Autres départements dont ceux de l'Ile-de-France** : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié [2] à l'exclusion de la seule résidence en Ile-de-France. Cette vaccination est pratiquée sans test tuberculinique préalable jusqu'à l'âge de trois mois.

2^e niveau : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile-de-France.

3^e niveau, France entière : vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 15 ans révolus sans antécédent de BCG, présentant un facteur de risque de tuberculose identifié [2], et après test tuberculinique négatif.

En situation de pénurie, les professionnels de santé ne constituent pas une population prioritaire et le HCSP rappelle son avis de mars 2010 recommandant la levée de l'obligation vaccinale [3].

Références

[1] Haut Conseil de santé publique. Avis relatif à l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie. 22 mai 2015. Cf. annexe.

[2] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf (consulté le 18/04/2016).

[3] Haut Conseil de la santé publique. Obligation de vaccination par le BCG des professionnels.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=123> (consulté le 18/04/2016).

Avis révisé par un groupe de travail. Validé en procédure d'urgence par le président du HCSP.

Pas de conflit d'intérêt déclaré.

Le 18 avril 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

ANNEXE



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie

22 mai 2015

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 7 avril 2015 une saisine de la Direction générale de la santé relative à l'optimisation de l'utilisation des vaccins BCG pour faire face aux difficultés d'approvisionnement persistantes.

Il est demandé au HCSP de définir les critères de priorisation des enfants devant recevoir le BCG, parmi les groupes vulnérables pour lesquels cette vaccination est actuellement fortement recommandée.

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

➤ **Les données épidémiologiques concernant les cas de tuberculose maladie parmi les enfants âgés de moins de 8 ans en 2013**

En 2013, les enfants âgés de moins de 8 ans constituent la seule classe d'âge susceptible d'avoir été touchée par la baisse de couverture vaccinale observée dès 2006 suite au retrait du Monovax® puis à la suspension de l'obligation de vaccination de juillet 2007.

En 2013, pour la France métropolitaine et la Guyane, 169 cas de tuberculose maladie ont été déclarés chez des enfants âgés de moins de 8 ans ; 48 cas ont été déclarés en Ile-de-France, 3 cas en Guyane et 118 cas en France métropolitaine hors Ile de France. Les moins de 8 ans représentaient 3,5 % des cas de tuberculose déclarés en France métropolitaine et en Guyane (169/4765). Tous les cas de tuberculose déclarés en 2013 parmi les moins de 8 ans en Ile de France et en Guyane étaient éligibles à la vaccination par le BCG du fait de leur lieu de résidence, et 73 % des cas hors Ile de France/Guyane (86/118).

Entre 2005 et 2013, le nombre de cas de tuberculose déclarés chez les enfants âgés de moins de 8 ans a légèrement baissé en France métropolitaine et Guyane (-5 %, 178 cas *versus* 169 respectivement). Ce nombre est resté stable en Guyane (3 cas) mais il a baissé de 42 % en Ile-de-France (83 cas à 48 cas) et a augmenté de 28 % en France métropolitaine hors Ile-de-France (92 cas à 118 cas). Dans ces régions, la proportion des cas non vaccinés représentait 49 % des cas (n=58) et parmi ceux-là 71 % (n=41) étaient éligibles et auraient dû être vaccinés.

Parmi les enfants âgés de moins de 8 ans avec une tuberculose déclarée en France (n=173), 3 cas étaient des méningites (toutes survenues chez des enfants âgés de moins de 5 ans), contre entre 1 et 4 par an de 2000 à 2011 et 6 en 2012. Ces trois enfants étaient nés en France et n'avaient pas été vaccinés par le BCG bien que deux d'entre eux étaient éligibles à la vaccination soit parce que résidant en Ile de France soit en raison d'antécédent de tuberculose dans leur

famille. Une étude récente a confirmé l'absence d'augmentation après 2005 de l'incidence des méningites tuberculeuses chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

➤ Données de couverture vaccinale BCG

Données des certificats de santé du 9^e mois (CS9)

En Ile-de-France, les données brutes, issues des certificats de santé du 9^e mois transmises par les conseils généraux, montrent que 84 % des enfants âgés de 9 mois nés en 2013 avaient été vaccinés par le BCG, un pourcentage de dix points supérieur à celui observé en 2008. L'écart entre les secteurs PMI et libéral suggère une couverture très supérieure chez les enfants suivis en PMI (respectivement 90 % et 79 %). Ces résultats sont en faveur d'une couverture vaccinale BCG élevée en Ile-de-France, mais qui reste insuffisante. Cependant, une enquête réalisée en 2009 en Ile-de-France a montré que les enfants de milieu socio-économique défavorisé, ainsi que ceux issus de l'immigration, quel que soit le revenu de la famille, sont bien identifiés comme étant à risque élevé de tuberculose et bien vaccinés par le BCG.

Dans le reste de la France métropolitaine, en l'absence d'information sur l'appartenance ou non à un groupe à risque dans une majorité de certificats de santé reçus, les données vaccinales BCG ne peuvent être interprétées. Dans ces régions, les seules données actuellement disponibles au niveau national sont celles issues d'enquêtes réalisées dans le secteur privé en février 2008 (40 % d'enfants à risque vaccinés chez les médecins exerçant exclusivement en secteur libéral, hors Ile-de-France) et juillet 2009 (32 % d'enfants à risque vaccinés chez les médecins généralistes du Réseau Sentinelle, hors Ile-de-France), et en juin 2009 dans le secteur des PMI (62 % d'enfants à risque vaccinés par le BCG, hors Ile-de-France). Ces données sont en faveur d'une couverture vaccinale insuffisante des enfants à risque de tuberculose, d'autant que les données de vente de vaccins BCG ne montrent pas d'augmentation entre 2009 et 2013.

En Guyane, les données issues des certificats de santé de 2012 montrent une couverture vaccinale BCG de 76 % à 9 mois et de 83 % à 24 mois. Pour Mayotte, devenu département français en 2011, il n'y a pas de données de couverture vaccinale BCG chez le nourrisson, les seules données récentes sont issues d'une enquête réalisée en 2010 montrant des couvertures à 93 % chez les enfants âgés de 24 à 59 mois (*Source* : Cire Océan Indien, ARS Océan Indien).

Au total, les données disponibles à ce jour montrent que la modification de la politique vaccinale en 2007 et la baisse de couverture vaccinale observée en 2006, n'ont pas eu à ce jour d'impact sur l'épidémiologie de la tuberculose de l'enfant au-delà de ce qui était attendu. En Ile-de-France, la couverture vaccinale des enfants les plus à risque est élevée. Elle reste très insuffisante chez les enfants ciblés par la recommandation vaccinale en dehors de cette région.

➤ Caractéristiques du vaccin

Le seul vaccin BCG disponible en France est le vaccin BCG SSI® (Statens Serum Institut). Il a obtenu une AMM le 15 juin 2004.

Ce vaccin BCG dérive d'un isolat de *Mycobacterium bovis* souche danoise 1331 [qui a perdu sa virulence par atténuation au moyen de 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée].

Le vaccin BCG SSI® se présente sous forme d'un flacon multidose contenant une poudre à reconstituer avec 1 ml de solvant pour suspension injectable.

Chez l'enfant âgé de moins de 1 an, le volume de vaccin reconstitué à injecter est de 0,05 ml (contenant 1 à 4 x10⁵ de bacilles).

Chez l'enfant âgé de plus de 12 mois et l'adulte, le volume de vaccin reconstitué à injecter est de 0,1 ml (contenant 2 à 8 x10⁵ de bacilles)

Le vaccin doit être administré strictement par voie intradermique dans le bras, au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus (approximativement à un tiers du haut du bras).

Le vaccin BCG doit être administré avec une seringue graduée en centième de ml (1/100 ml) munie d'une aiguille courte biseautée (25G/0,50 mm ou 26G/0,45 mm).

Le vaccin, une fois reconstitué, doit être utilisé dans un délai maximum de 4 heures.

➤ **Calendrier vaccinal [1]**

Pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès la naissance. Les nourrissons âgés de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait déjà été infecté. La vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative.

La revaccination par le BCG, en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée depuis 2004.

➤ **Personnes à risque (ATCD, lieu de vie, âge)**

Sont considérés comme enfants à risque élevé les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant un antécédent familial de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Ile-de-France, en Guyane ou à Mayotte ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socioéconomiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME, enfant vivant avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie).

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- le continent africain dans son ensemble ;
- le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient ;
- les pays d'Amérique centrale et du Sud ;
- les pays d'Europe centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex-URSS ;
- dans l'Union européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal et Roumanie.

➤ **Vaccination des enfants âgés de plus de 5 ans**

La principale efficacité du BCG chez l'enfant est la prévention de la tuberculose maladie, et en particulier des infections disséminées à *M. tuberculosis*. Dans une récente méta-analyse utilisant les tests Interferon gamma comme référence de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant, la protection apportée par le BCG vis-à-vis de l'infection est de 27 %, comparée à 71 % pour la tuberculose maladie. Chez les enfants infectés, la vaccination prévient la progression vers la maladie dans 58 % des cas [2]. Les indications du BCG doivent donc être évaluées en fonction du risque naturel de progression d'une infection vers la tuberculose-maladie chez l'enfant. Ce risque varie avec l'âge. En cas d'infection, une progression vers la maladie est observée chez 50 % des enfants âgés de moins de 1 an, 20-30 % des enfants entre 1 et 2 ans, 5 % des enfants entre 2 et 5 ans, et seulement 2 % des enfants entre 5 et 10 ans [3]. L'intérêt d'une primo-vaccination par le BCG à l'âge scolaire apparaît donc discutable, *a fortiori* dans un pays à faible incidence comme

la France. Un essai randomisé à large échelle de primo-vaccination par le BCG entre 7 et 14 ans a été réalisé au Brésil. Au cours des 8-10 années de suivi, le nombre de cas de tuberculose certaine ou de tuberculose probable était le même dans les deux groupes. Toutefois, prenant en compte le nombre total de cas de tuberculose, et le nombre estimé de personnes effectivement suivies, une efficacité vaccinale de 25 % est calculée [4]. Ces données confirment le faible intérêt d'une primo-vaccination après l'âge de 5 ans dans un pays à faible incidence.

➤ **Contexte : doses disponibles**

Les tensions d'approvisionnement avec le Vaccin BCG SSI® qui ont débuté en novembre 2014 devraient se poursuivre jusqu'à mi-2015, au vu des dernières informations transmises par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Sur la base des volumes de vente observés depuis la mise en place de la distribution contingentée auprès des centres de Protection maternelle et infantile (PMI) et des Centres de lutte antituberculeuse (Clat), le laboratoire apparaît en mesure de répondre aux besoins jusqu'à la remise à disposition de la spécialité prévue mi-2015.

L'ANSM est en relation étroite avec le laboratoire afin notamment d'assurer un suivi renforcé des stocks, et plus particulièrement dans le cadre de l'extension du circuit de distribution des doses aux maternités et centres de vaccination depuis le 24 mars dernier.

En conséquence, le HCSP recommande :

- **de privilégier les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées, centres de PMI, maternités, afin de ne pas perdre de doses de vaccin, celui-ci étant conditionné en multi-doses**

Les cabinets médicaux (médecine générale, pédiatrie) désireux d'organiser des séances de vaccination groupée peuvent également avoir accès aux vaccins sous réserve de résoudre les problèmes logistiques (approvisionnement, chaîne du froid, stockage).

Les enfants âgés de plus de 5 ans et notamment « les enfants voyageurs », peuvent être vaccinés dans d'autres structures telles que, les centres de lutte antituberculeuse (Clat).

- **Un ordre de priorité en situation de pénurie durable**

1^{er} niveau :

- **Guyane et Mayotte :** vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité.
- **Autres départements dont ceux de l'Ile-de-France :** vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié [1] à l'exclusion de la seule résidence en Ile-de-France. Cette vaccination est pratiquée dès la naissance et jusqu'à 3 mois sans test tuberculinique préalable

2^e niveau : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile-de-France.

3^e niveau, France entière : vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 15 ans révolus présentant un facteur de risque de tuberculose identifié et après test tuberculinique.

- **En situation de pénurie, les professionnels de santé ne constituent pas une population prioritaire et le HCSP rappelle son avis de mars 2010 recommandant la levée de l'obligation vaccinale [5].**

Le CTV a tenu séance le 7 mai 2015 : 11 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 22 mai 2015 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html> (consulté le 28/04/2015).

[2] Roy A, *et al.* Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g4643.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122754/pdf/bmj.g4643.pdf> (consulté le 28/04/2015).

[3] Marais BJ, *et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis J* 2004; 8(4): 392-402.

[4] Pereira SM, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): a cluster-randomised trial. *Lancet Inf Dis* 2012; 12: 300-306.

[5] Haut Conseil de la santé publique. Obligation de vaccination par le BCG des professionnels

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=124> (consulté le 28/04/2015).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
sur proposition du Comité technique des vaccinations
Le 22 mai 2015

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr