

Impact sur les plans épidémiologique et clinique de l'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG en France



J.Gaudelus
service de pédiatrie
93140 Bondy
Université Paris XIII



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Joel Gaudelus

BCG : impact sur les plans épidémiologique et clinique de l'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG en France

L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

☒ OUI ☐ NON

☐ OUI ☒ NON

☐ OUI ☒ NON

☐ OUI ☒ NON

BCG

Pas d'action sur la transmission du pathogene
Protection individuelle, imparfaite, limitée dans le temps

Bénéfices

- Prévention primaire des TB méningées et miliaires du petit enfant **75%**
- Prévention de la tuberculose pulmonaire **50%**
- Diminution des infections par mycobactéries atypiques



Risques

- Complications locoregionales
- Facteur de confusion pour dg de primo-infection et de tuberculose
- BCGites généralisées exceptionnelles
Déficit immunitaire

Le rapport bénéfice/risque dépend en grande partie de l'incidence de la maladie

Situation de la tuberculose en France par rapport aux critères UICTMR

(Données 2000-02, brutes et corrigées de la sous-notification)

	Critères UICTMR	France entière
Taux d'incidence moyen ($/ 10^5$), sur les 3 dernières années, des cas de TB BAAR +	< 5	4,6 (brut) 5,7 (corrigé)
Taux d'incidence moyen ($/ 10^7$), sur les 5 dernières années, des méningites chez les enfants < 5 ans	< 1	0,4 (< 1 corrigé)
Risque annuel infectieux (RAI)	$< 0,1 \%$	$\cong 0,01 \%$?

Impact épidémiologique de différentes options de modification de la primo-vaccination BCG (hypothèse de base d'efficacité du BCG *)

	BCG ciblé CV = 95 %	BCG ciblé CV = 50 %	BCG ciblé CV = 10 %	Arrêt total
Cas de TB additionnels (/maintien vaccination généralisée)	80 (3)	195 (6)	295	320 (10)
Effets secondaires évités	10 BCGites 260 adénites	11 BCGites 280 adénites	12 BCGites 295 adénites	12 BCGites 300 adénites

* Efficacité : 75 % contre les méningites et les miliaires; 50 % contre les autres formes



2004



2006



2007



2007 : BCG recommandé pour les enfants à risque

Sont considérés comme enfants à risque élevé de tuberculose 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 Île-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...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Les zones géographiques à forte incidence* tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS¹², et en tenant compte de certaines imprecisions 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 à l'exception du Japon, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient à l'exception de Chypre, des Emirats Arabes Unis, d'Israël, de la Jordanie et d'Oman ;
- les pays d'Amérique centrale et du Sud à l'exception de Antigua et Barbuda, Barbade, Bermudes, Bonaire, Cuba et du Costa Rica, Curaçao, Jamaïque, Îles Vierges et Caïmans, Porto Rico ;
- les pays d'Europe centrale et de l'Est à l'exception de la Grèce, de la Hongrie, de la Slovaquie, de la Slovénie et de la Tchéquie ;

Rappel : la revaccination par le BCG, en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée depuis 2004. En conséquence, l'IDR à la tuberculine à 5 Unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG.



Vaccins BCG en France

- **Jusqu'en 2005: 2 types de vaccins**
 - BCG ID Pasteur Mérieux
 - Monovax (bague, multipuncture 1976)
- **En 2005 BCG Mérieux remplacé par BCG SSI souche Copenhague**
- **A partir de 2006: arrêt du Monovax: disparition de la multipuncture**

Politique vaccinale et pénurie de BCG

- **2007**: suspension de l'obligation vaccinale et forte recommandation pour les enfants à risque élevé de TB
- **Depuis novembre 2014**: pénurie de vaccin BCG SSI remplacé par le BCG Biomed-Lublin (10 doses/amp.)
- **05/2015 et 04/2016**: recommandations du HCSP
 - **Privilégier** les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées (centres de PMI, CLAT, centres de vaccination, maternités...)
 - **1^{er} niveau de priorité** en situation de pénurie durable
 - Guyane et Mayotte: tous les nouveau-nés
 - Autres régions (dont l'Ile-de-France) : enfants < 5 ans ayant un facteur de risque de TB à l'exclusion de la seule résidence en Ile-de-France



18^{es} JNI Nantes du 13 au 15 juin 2018



BCG SSI le retour

Le vaccin BCG SSI® est remplacé par le vaccin **BCG AJVaccines** qui sera disponible dans un premier temps, à travers une procédure d'importation mise en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé puis dans le cadre de l'exploitation de son AMM.

Le vaccin Biomed® Lublin restera également disponible pendant quelques semaines via une procédure d'importation.

- Enfants âgés de moins de 12 mois : Une dose de 0.05 ml de vaccin reconstitué doit être administré strictement par voie intradermique
- Adultes et enfants, âgés de 12 mois et plus : Une dose de 0.1 mL de vaccin reconstitué doit être administré strictement par voie intradermique.

Le vaccin une fois reconstitué doit être utilisé immédiatement ou dans un délai ne dépassant pas 4 heures (conservé à 2-8°C).

BCG AJVaccines, poudre et solvant pour suspension injectable

Immunisation active contre la tuberculose

Dossier Technique



Titulaire de Autorisation de mise sur le marché français
(Janvier 2019)

AJ VACCINES A/S
5, ARTILLERIVEJ
DK-2300 COPENHAGUE S
DANEMARK



Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché français
(Janvier 2019, en attente de publication au Journal Officiel)

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES
76-78 AVENUE DU MIDI
63800 COURNON D'AUVERGNE



BCG : Quelle evolution de la CV depuis la suspension de l'obligation vaccinale ?



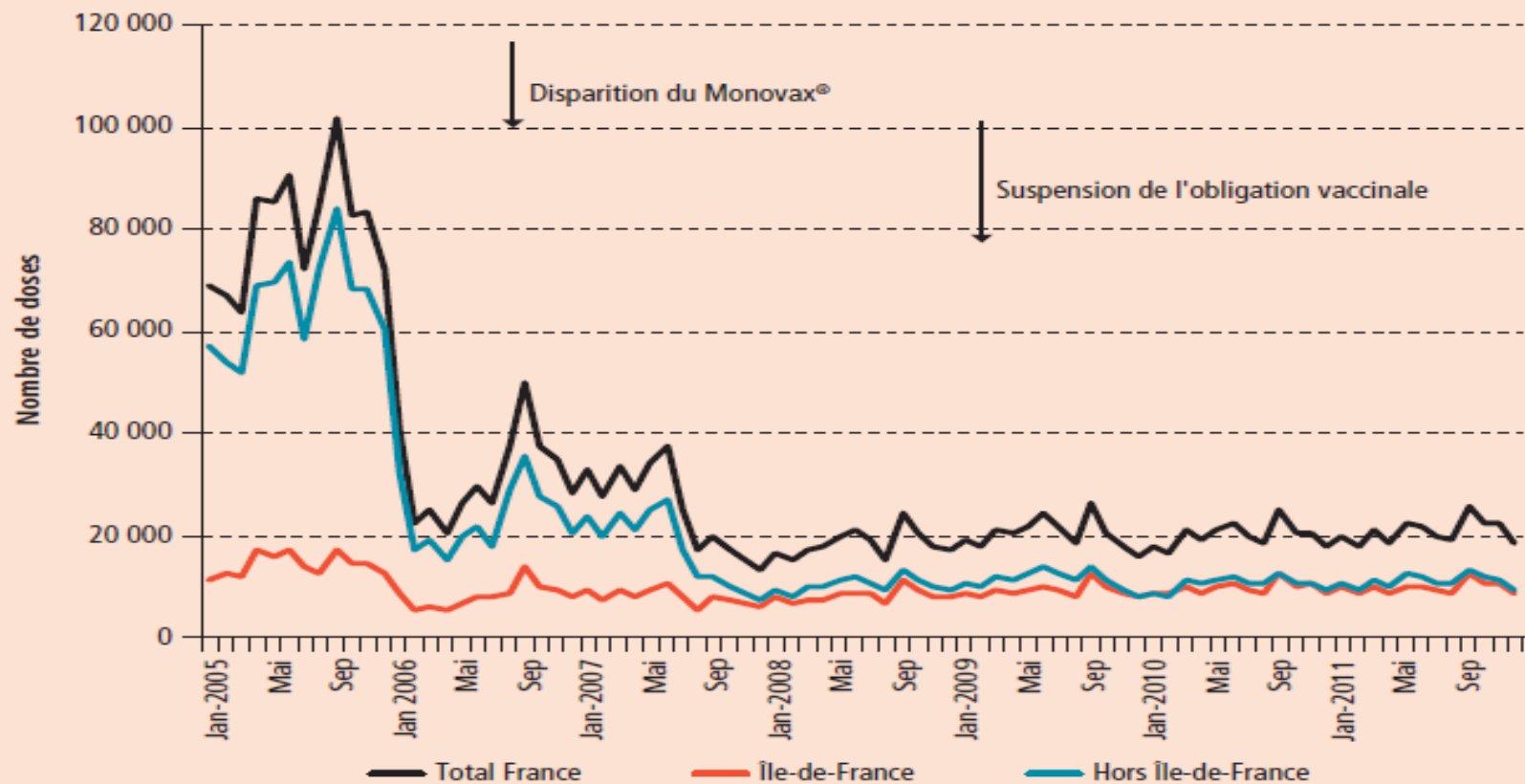
(Données de vente)

Enquêtes spécifiques



Certificats de Santé

Figure 2 **Ventes de vaccin BCG aux officines, France métropolitaine, Île-de-France et hors Île-de-France, janvier 2005-décembre 2011** / **Figure 2** **BCG vaccine sales to pharmacies, mainland France, Ile-de-France region and outside Ile-de-France region, January 2005-December 2011**



Source : Gers



Barriers to implementation of the new targeted BCG vaccination in France: A cross sectional study

L. Rossignol^{a,b,*}, J.-P. Guthmann^c, S. Kernéis^{b,d}, I. Aubin-Auger^e, A. Lasserre^{b,d},
P. Chauvin^{b,d}, C. Pelat^{b,d}, T. Hanslik^{b,f}, D. Lévy-Bruhl^c, T. Blanchon^{b,d}

358 MG ont inclus 920 enfants

261 enfants (31%) éligibles pour le BCG

IdeF:100% Hors I de F:18%

44% des enfants éligibles sont vaccinés

111 enfants I de F : 59%

139 enfants hors I de F : 32%

CV de 30% (1 critere) à 82% (4 criteres)

Un seul 5 criteres : vacciné

CV BCG Outils de mesure



TROISIÈME CERTIFICAT DE SANTÉ
À FOURIR SEULEMENT AU COIN DU 1^{er} MOIS
100 47 86 1 827 20 10 000 1000 100 47 86 1 827 20 10 000 1000
100 47 86 1 827 20 10 000 1000 100 47 86 1 827 20 10 000 1000

Enfant

Nom : _____ Prénoms : _____
Date de naissance : _____ Sexe : ☐ Fém. ☐ Masc.

Cause de naissance : _____

Code postal : _____ Commune : _____

Adresse de domicile : _____
M. ☐ Mme ☐ Mlle ☐ Nom : _____
Adresse : _____
Code postal : _____ Commune : _____

Famille

Nom de naissance de la mère : _____ Date de naissance : _____
Nombres d'enfants vivants au total : _____
Si vous faites actuellement garder votre enfant :
☐ Crèche collective ☐ Crèche parentale ☐ Nounu-garde ☐ Parente (mère, sœur) ☐ Cheu vous par un tiers
☐ Assistante maternelle dans le cadre d'une crèche familiale ☐ Assistante maternelle indépendante ☐ Autre
Garde à temps complet (jour ET nuit) : ☐ Accusé(e) familiale ☐ Propriétaire

Profession : (inscrivez le numéro correspondant à votre réponse) _____ Activité professionnelle : _____

PARTIE MÉDICALE

Vaccinations

Indiquez vos réponses affirmatives en cochant la case correspondante

	DT	Polio	Coq	et Inf.	Hépa. A	Polio	Polio
1 ^{er} dose	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2 ^e dose	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3 ^e dose	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
BCG	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
SCC 101	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Sciente sans recommandation	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Autres vaccins (préciser) :							

Actes médicaux

	Non	Oui
Prévalence < 5% sans	☐	☐
Critère à répétition	☐	☐
Affection broncho-pulmonaire à répétition	☐	☐
deux fois de 5 affections « sévères »	☐	☐
Accident domestique depuis le 1 ^{er} mois	☐	☐
Si oui :		
Vaccination	☐	☐
Autre (préciser) :		
Nombres d'hospitalisations depuis le 1 ^{er} mois		
Recense les crises :		

Développement psychomoteur

	Non	Oui
Comprend une consigne simple	☐	☐
Reconnait au moins une image	☐	☐
Apprécie des objets	☐	☐
Associe deux mots	☐	☐
Maîtrise gestuelle des membres	☐	☐
Marche autonome	☐	☐
Si oui à quel âge ? _____ mois		

Mesures

Poids : _____ Taille : _____
IMC : _____

Examen de l'œil : normal ☐ non ☐ oui ☐
Exploration de l'audition : normale ☐ non ☐ oui ☐
Dents caries / Nombres total de dents : _____ / _____

Autres informations

	non	oui
Allaitement au sein	☐	☐
Si oui :		
durée de l'allaitement en mois en semaine		
durée allaitement exclusif		
Intensité d'un risque de saturnisme	☐	☐

Tableau 3. Couverture vaccinale (CV) BCG à 9 mois, région Ile-de-France, 2008 à 2017 (source Conseils départementaux, Services départementaux de PMI, données brutes non redressées)

Cohorte de naissance	Couverture vaccinale (CV) du BCG à 9 mois en Ile-de-France selon la cohorte de naissance, 2008-2017						
	Tous secteurs		PMI		Libéral		Ecart PMI/ libéral
	N	CV	N	CV	N	CV	
2008*	59 136	73,1%	14 177	87,5%	13 211	64,9%	22,6%
2009	53 567	76,2%	25 313	88,4%	26 655	64,0%	24,4%
2010**	46 066	78,3%	22 617	88,2%	21 146	67,3%	20,9%
2011	48 433	80,4%	22 908	88,8%	20 385	71,5%	17,3%
2012**	40 754	83,3%	22 326	89,3%	16 137	75,8%	12,5%
2013	47 016	84,9%	22 862	91,1%	22 344	77,7%	13,4%
2014	53 972	80,9%	25 207	89,6%	26 499	71,6%	18,0%
2015	38 607	77,0%	22 860	88,5%	14 069	65,1%	27,0%
2016	19 170	45,7%	12 828	53,9%	5212	30,4%	26,20%
2017 *, **, ***	13 466	43,8%	8 753	64,6%	2016	23,3%	42,6%

N : nombre d'enfants avec BCG réalisés à 9 mois

* Absence de données par secteur (PMI, libéral) dans les départements 77, 78 et 94 en 2008 et dans le département 77 en 2017

** Absence de données pour les départements 95 en 2010, 77 en 2012, 91,92 et 93 en 2017

*** Données provisoires pour 2017

A noter que chaque année une petite fraction de certificats est remplie dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral (ex : 5% en 2015, 6% en 2016 et 7% en 2017)

Tableau 3. Couverture vaccinale (CV) BCG à 9 mois, région Ile-de-France, 2008 à 2017 (source Conseils départementaux, Services départementaux de PMI, données brutes non redressées)

Couverture vaccinale (CV) du BCG à 9 mois en Ile-de-France selon la cohorte de naissance, 2008-2017							
Cohorte de naissance	Tous secteurs		PMI		Libéral		Ecart PMI/ libéral
	N	CV	N	CV	N	CV	%
2008*	59 136	73,1%	14 177	87,5%	13 211	64,9%	22,6%
2009	53 567	76,2%	25 313	88,4%	26 655	64,0%	24,4%
2010**	46 066	78,3%	22 617	88,2%	21 146	67,3%	20,9%
2011	48 433	80,4%	22 908	88,8%	20 385	71,5%	17,3%
2012**	40 754	83,3%	22 326	89,3%	16 137	75,8%	12,5%
2013	47 016	84,9%	22 862	91,1%	22 344	77,7%	13,4%
2014	53 972	80,9%	25 207	89,6%	26 499	71,6%	18,0%
2015	38 607	77,0%	22 860	88,5%	14 069	65,1%	27,0%
2016	19 170	45,7%	12 828	53,9%	5212	30,4%	26,20%
2017*, **, ***	13 466	43,8%	8 753	64,6%	2016	23,3%	42,6%

N : nombre d'enfants avec BCG réalisés à 9 mois

* Absence de données par secteur (PMI, libéral) dans les départements 77, 78 et 94 en 2008 et dans le département 77 en 2017

** Absence de données pour les départements 95 en 2010, 77 en 2012, 91,92 et 93 en 2017

*** Données provisoires pour 2017

A noter que chaque année une petite fraction de certificats est remplie dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral (ex : 5% en 2015, 6% en 2016 et 7% en 2017)

Tableau 3. Couverture vaccinale (CV) BCG à 9 mois, région Ile-de-France, 2008 à 2017 (source Conseils départementaux, Services départementaux de PMI, données brutes non redressées)

Couverture vaccinale (CV) du BCG à 9 mois en Ile-de-France selon la cohorte de naissance, 2008-2017							
Cohorte de naissance	Tous secteurs		PMI		Libéral		Ecart PMI/ libéral
	N	CV	N	CV	N	CV	%
2008*	59 136	73,1%	14 177	87,5%	13 211	64,9%	22,6%
2009	53 567	76,2%	25 313	88,4%	26 655	64,0%	24,4%
2010**	46 066	78,3%	22 617	88,2%	21 146	67,3%	20,9%
2011	48 433	80,4%	22 908	88,8%	20 385	71,5%	17,3%
2012**	40 754	83,3%	22 326	89,3%	16 137	75,8%	12,5%
2013	47 016	84,9%	22 862	91,1%	22 344	77,7%	13,4%
2014	53 972	80,9%	25 207	89,6%	26 499	71,6%	18,0%
2015	38 607	77,0%	22 860	88,5%	14 069	65,1%	27,0%
2016	19 170	45,7%	12 828	53,9%	5212	30,4%	26,20%
2017*, **, ***	13 466	43,8%	8 753	64,6%	2016	23,3%	42,6%

N : nombre d'enfants avec BCG réalisés à 9 mois

* Absence de données par secteur (PMI, libéral) dans les départements 77, 78 et 94 en 2008 et dans le département 77 en 2017

** Absence de données pour les départements 95 en 2010, 77 en 2012, 91,92 et 93 en 2017

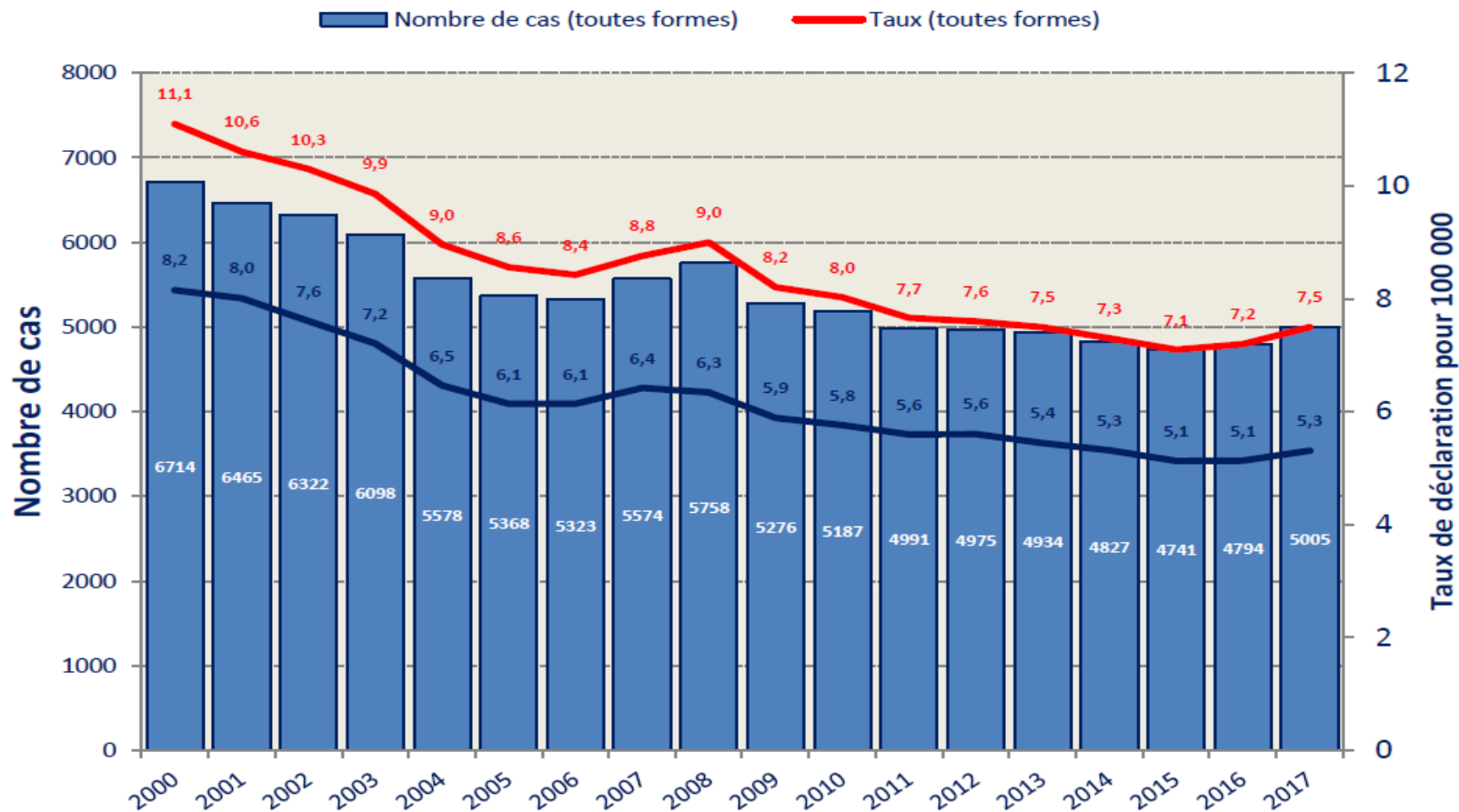
*** Données provisoires pour 2017

A noter que chaque année une petite fraction de certificats est remplie dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral (ex : 5% en 2015, 6% en 2016 et 7% en 2017)

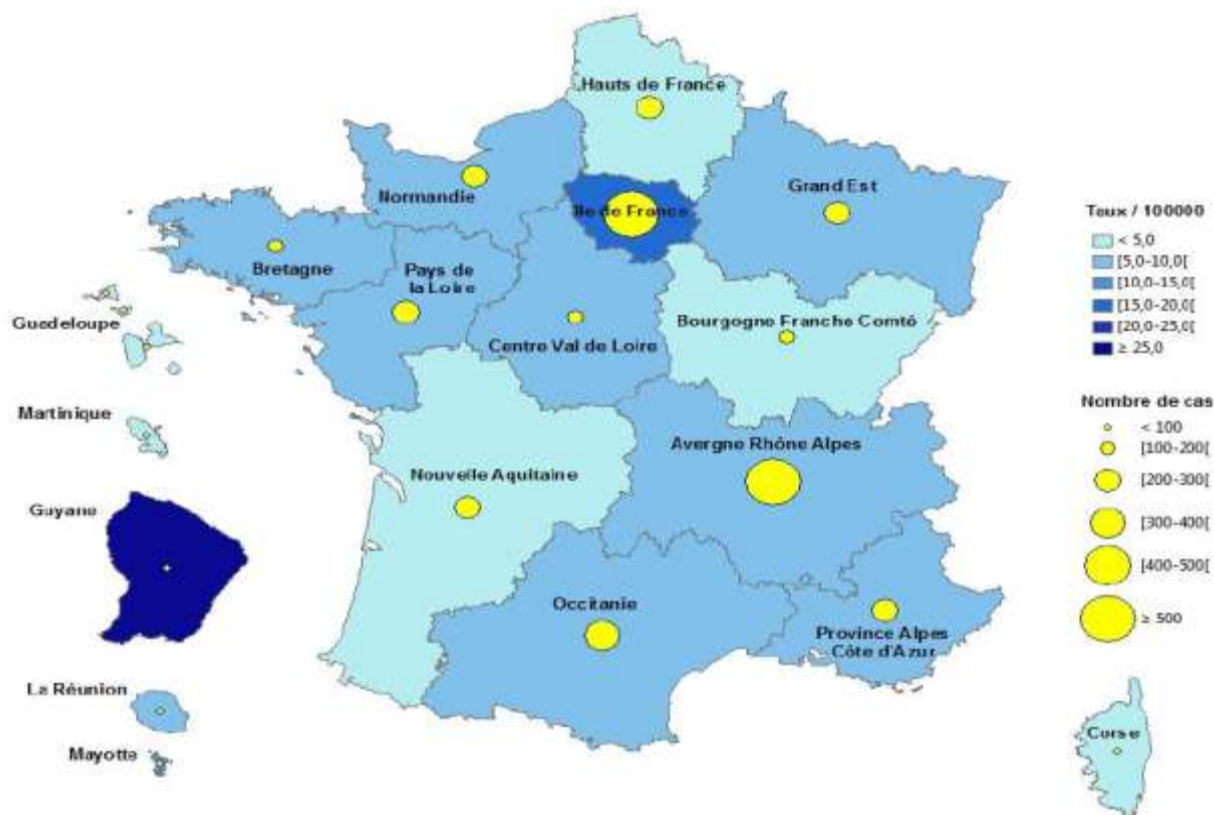
BCG : Quelle evolution de la Tuberculose depuis la suspension de l'obligation vaccinale ?



Figure 1: Nombre total de cas et taux de déclaration de tuberculoses, France, 2000-2017 (source:DO tuberculose; données de population: ELP, Insee)



NOMBRE DE CAS DE TUBERCULOSE MALADIE ET TAUX POUR 100 000 Hab. , FRANCE ENTIÈRE, 2017

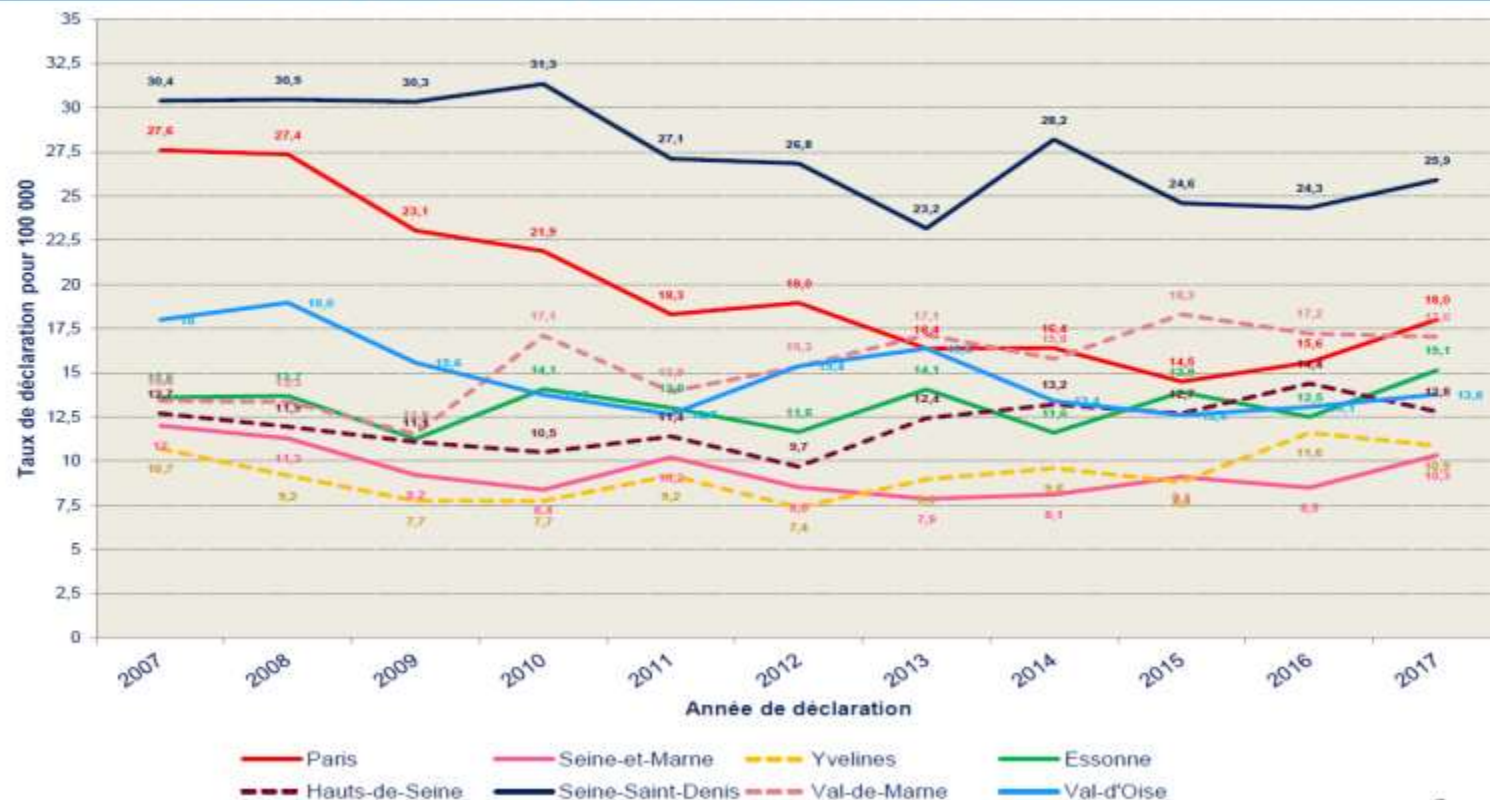


Source : Santé publique France – Données de la déclaration obligatoire (Année 2017) ; INSEE – Estimations localisées de population
Date de création de la carte : février 2019

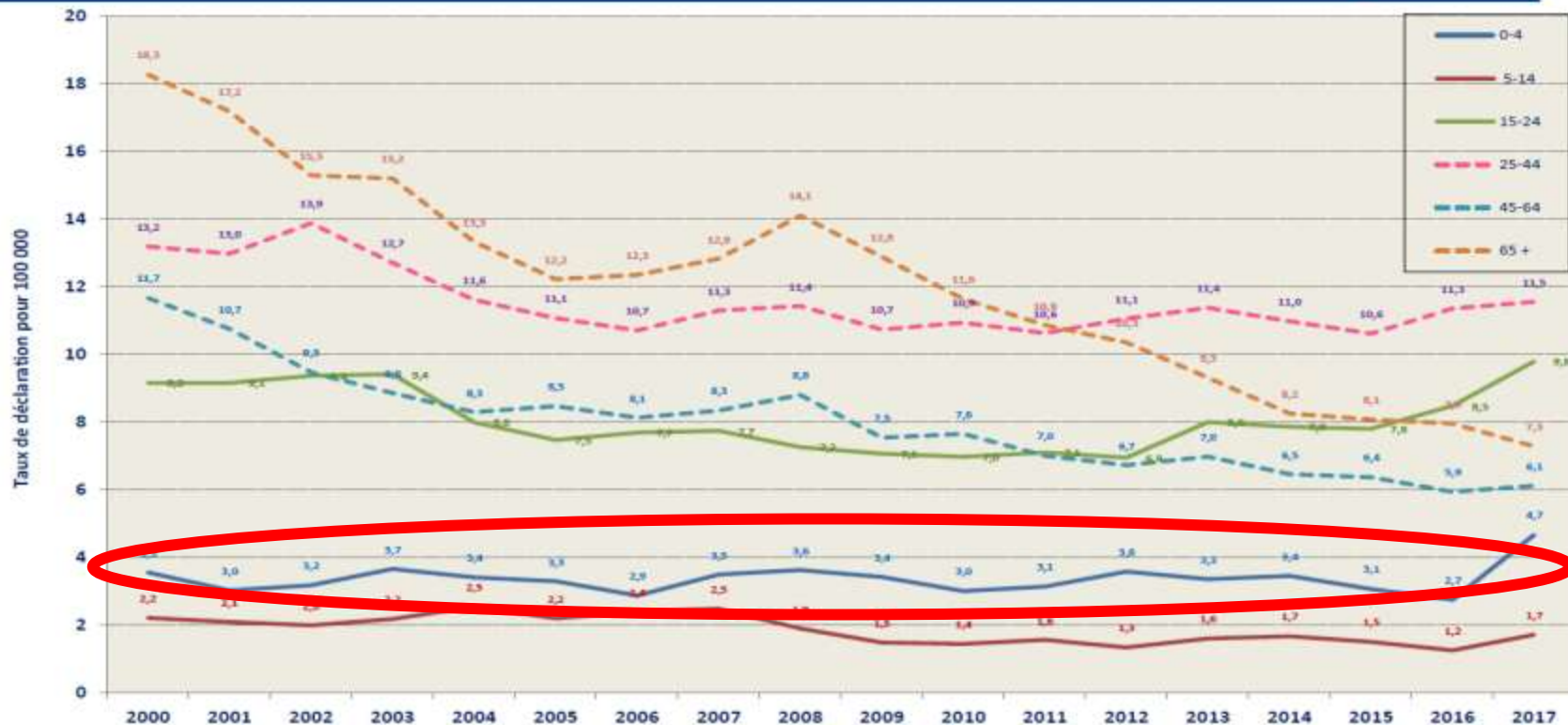
Tableau 1 : Taux de déclaration (pour 100 000 habitants) de la tuberculose maladie en Guyane, à Mayotte et en l'Île-de-France, 2008 -2017

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
France entière	9,0	8,2	8,0	7,7	7,6	7,5	7,3	7,1	7,2	7,5
Guyane	22,8	23,6	15,7*	22,6	24,2	18,1	24,1	18,3	32,2	32,5
Mayotte				17,9	16,9	13,8	13,2	25,9	14,2	14,0
Île de France	17,9	15,8	16,2	14,9	14,7	14,7	14,9	14,5	14,9	15,8
Paris	27,4	23,1	21,9	18,3	19,0	16,4	16,4	14,5	15,6	18,0
Seine-et-Marne	11,3	9,2	8,4	10,2	8,5	7,9	8,1	9,1	8,5	10,3
Yvelines	9,2	7,7	7,7	9,2	7,4	9	9,6	8,8	11,6	10,9
Essonne	13,7	11,3	14,1	13,0	11,6	14,1	11,6	13,9	12,5	15,1
Hauts-de-Seine	11,9	11,1	10,5	11,4	9,7	12,4	13,2	12,7	14,4	12,8
Seine Saint Denis	30,5	30,3	31,3	27,1	26,8	23,2	28,2	24,6	24,3	25,9
Val-de-Marne	13,3	11,5	17,1	13,9	15,3	17,1	15,8	18,3	17,2	17,0
Val-d'Oise	19,0	15,6	13,7	12,7	15,4	16,4	13,4	12,6	13,1	13,8

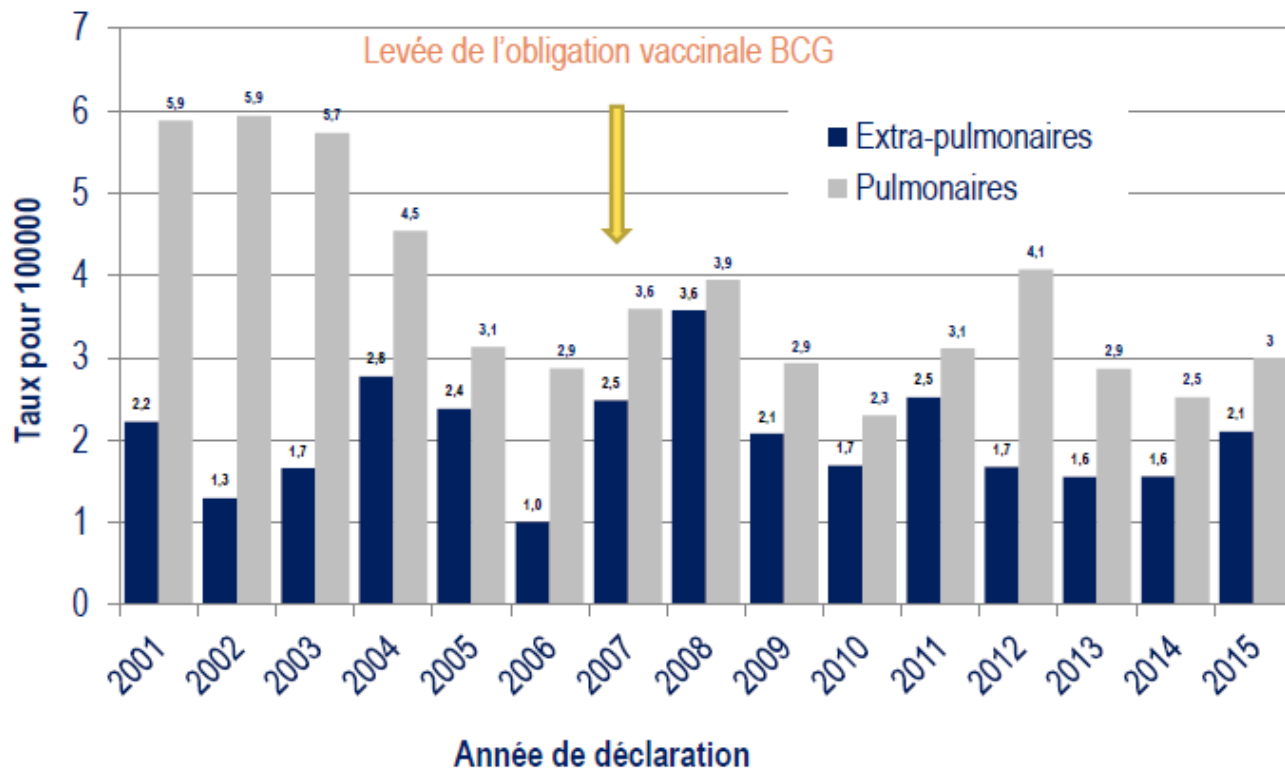
TAUX DE DÉCLARATION DE TUBERCULOSE DANS LES DÉPARTEMENTS D'ILE DE FRANCE, 2007-2017



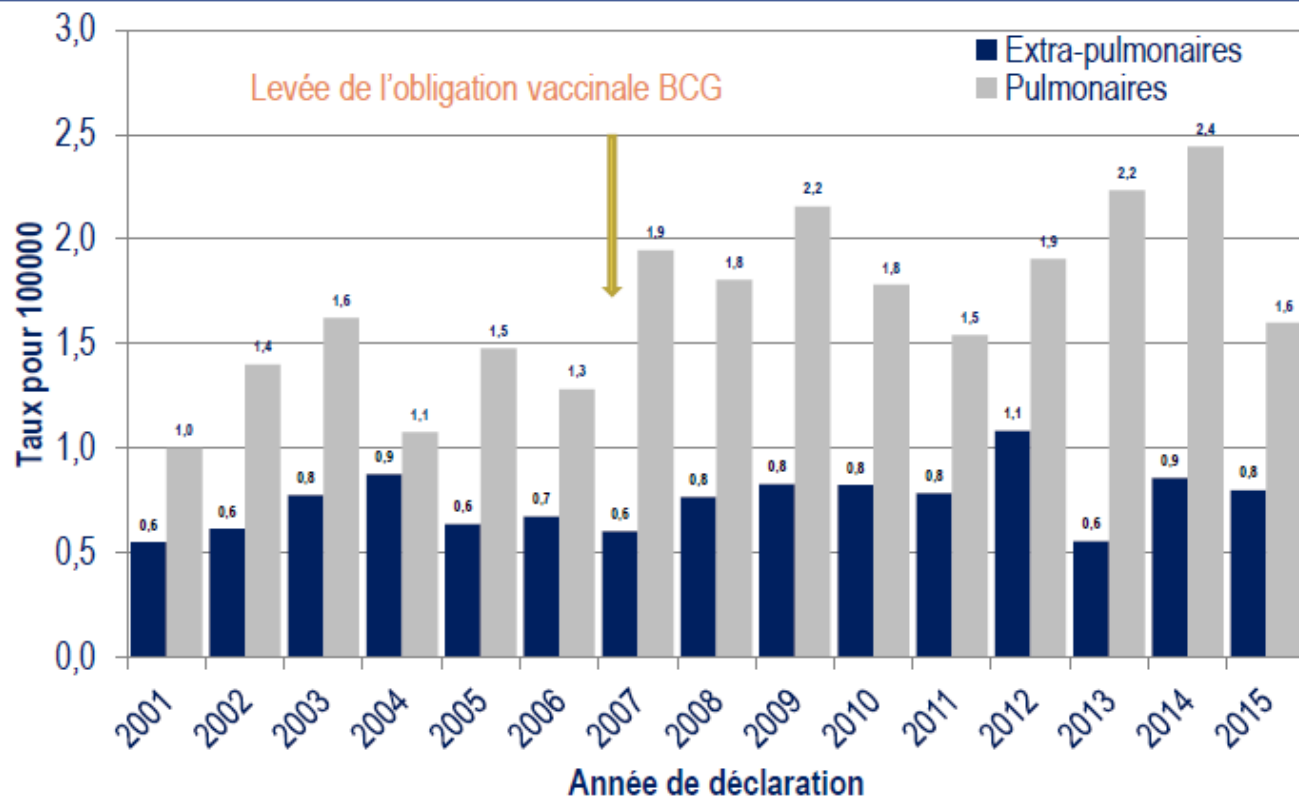
TAUX DE DÉCLARATION DE TUBERCULOSE PAR GROUPE D'ÂGE, FRANCE, 2000-2017



Taux de déclaration de tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans selon la forme de tuberculose, Ile-de-France, 2001-2015



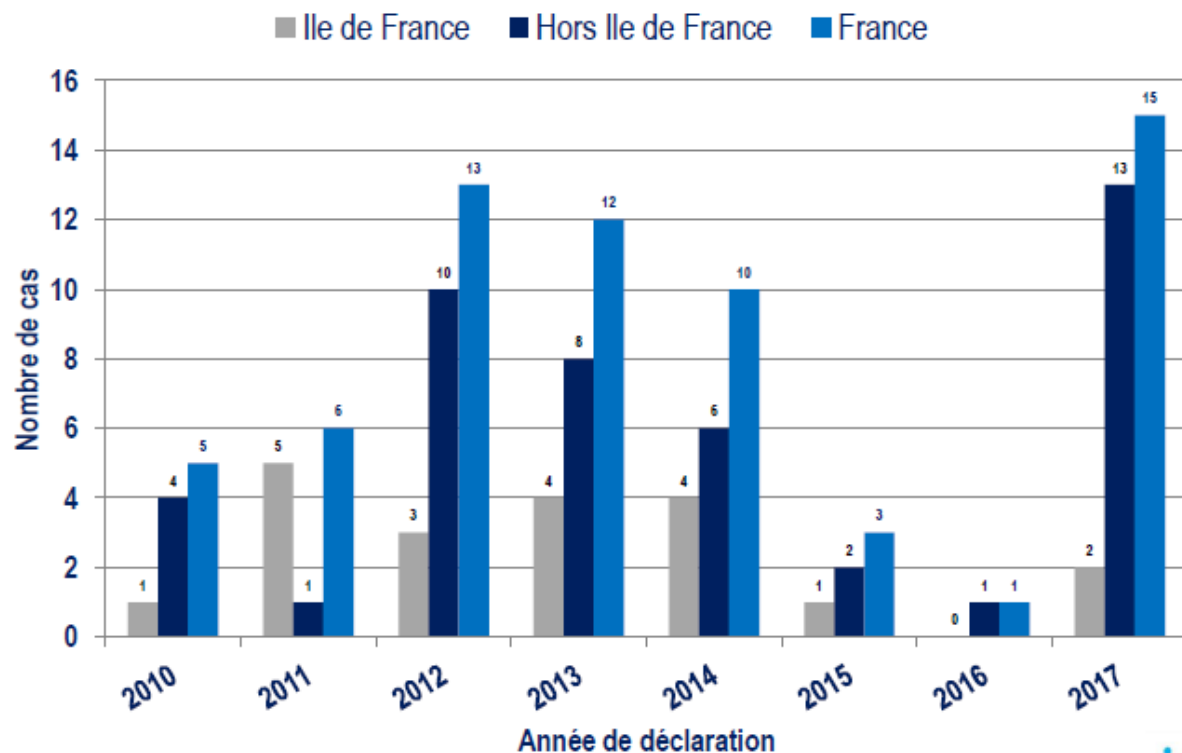
Taux de déclaration de tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans selon la forme de tuberculose, France métropolitaine hors Ile-de-France, 2001-2015



(Source, Santé publique France, Déclaration obligatoire 2015; Insee, estimations localisées de population 2015)

19^e JNLI, Nantes, du 13 au 15 juin 2018

Tuberculoses neuroméningées ou miliaires, enfants de < 15 ans - 2010-2017



Evitabilité potentielle des TB neuroméningées ou miliaires, enfants de < 15 ans - 2010-2017

	N	DC	Raison	Prévisions
Non évitables par le BCG	5	1	Vaccinés (2) ou très probablement contaminés en période périnatale (3)	
Potentiellement évitables par la stratégie de BCG obligatoire jusqu'en 2007	5	3	Pas d'indication vaccinale et pas vaccinés	5 cas additionnels prévus par le passage de la vaccination universelle à la vaccination ciblée
Potentiellement évitables par la stratégie actuelle de vaccination BCG	5	0	Indication vaccinale BCG mais pas vaccinés	5 cas additionnels après 2017 chez les enfants à risque non vaccinés en cas de diminution de la CV chez les enfants à risque

Impact du changement de politique BCG en 2007

- Enfants de moins de 12 ans FM et Guyane : 2017 vs 2005
 - 2017 : 267 cas chez les moins de 12 ans
 - 84 cas en IdeF, 3 cas en Guyane,
 - 180 cas FM hors IdeF 124/180 (69%) éligibles au BCG

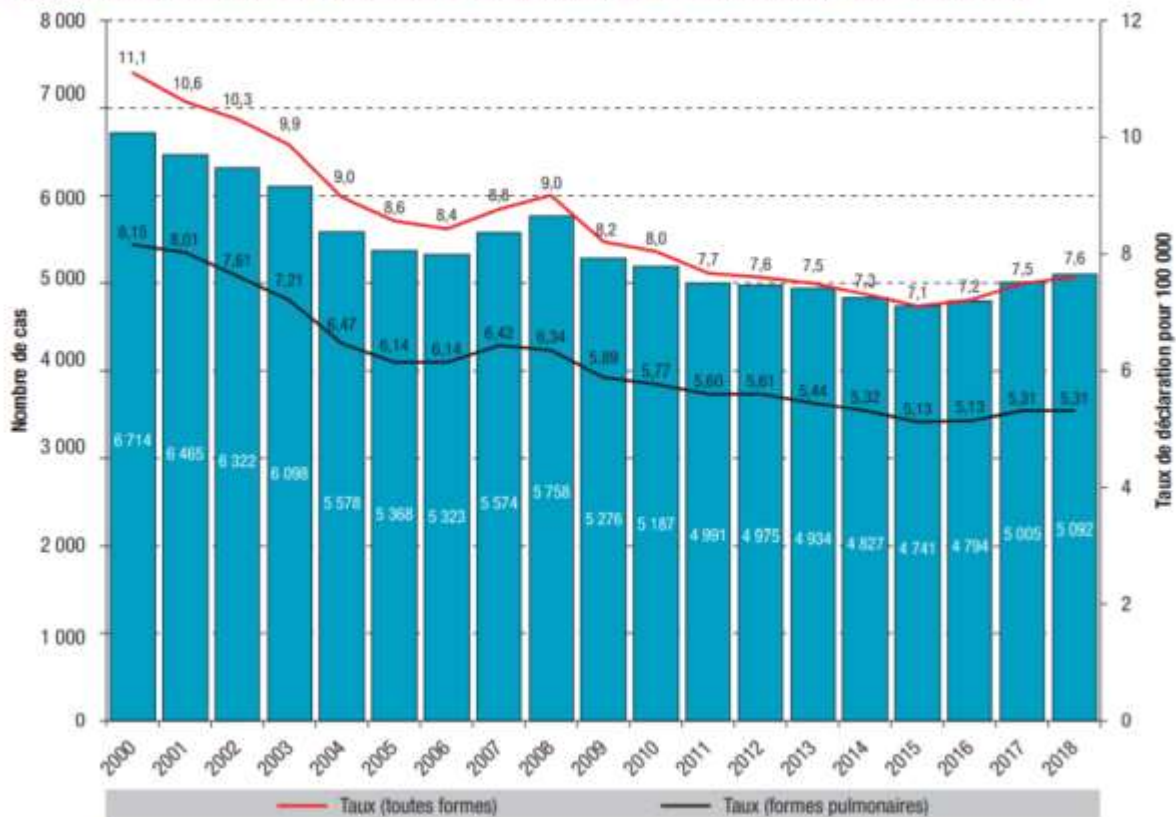
5,3% des cas déclarés (4,3% en 2005, $p=0,01$)

(en 2016 les moins de 11 ans représentaient 3,4% des cas; augmentation en 2017)

En Ide F, moins de 12 ans de 5,1% à 4,3% (-15%) NS
FM hors Ide F de 3,9% à 6,3% (+61%) $p < 0,001$

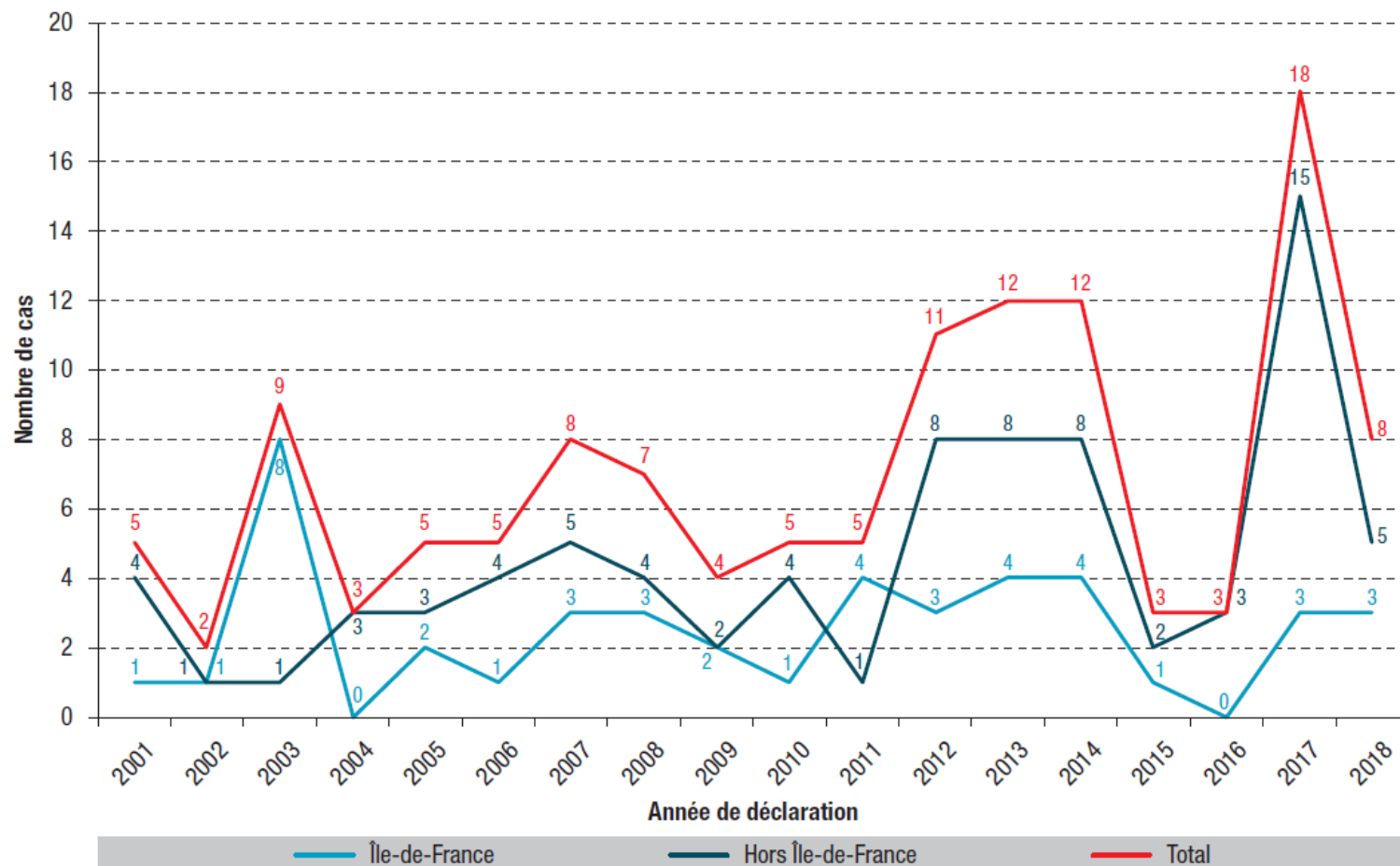
Figure 1

Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants), France, 2000-2018



Sources : DO tuberculose ; Estimations localisées de population, Insee.

Nombre de cas de tuberculose neuroméningée ou miliaire chez l'enfant de moins de 15 ans, France, 2001-2018



Sources : DO tuberculose.

2018 Méningites et Miliaries : 8 cas

- 2 moins de 1 an, 6 plus de 5 ans
- 4 nés en France, 4 nés à l'étranger
- Résident en IdeF: 3 cas ou FM hors IdeF: 5 cas
- **Evitabilité potentielle**
- 3 échecs vaccinaux
- Parmi les 5 autres, 2 non vaccinés; pas d'indication actuelle
- 1 indication actuelle; non vacciné
- 2 non classables; statut vaccinal inconnu



Conclusion

- **La couverture vaccinale par le BCG est globalement insuffisante, aggravée par la pénurie**
- Relativement bonne en IdeF jusqu'en 2015 en particulier PMI (**quid de la CV 2018-2020 ?**)
- Elle doit être optimisée hors IdeF et en secteur libéral (si retour en ville)
- Plus de pénurie, élargissement des indications, retour du vaccin en ville ?
- **Stagnation ou augmentation du nombre des tuberculoses entre 1 et 5 ans**
- Poursuite de la baisse en IdeF ? **En 2018-2020 ?**
- Augmentation hors IdeF
- On reste dans les chiffres prévus jusqu'en 2017
- **Surveillance indispensable**
- **Dans tous les cas mieux vacciner la cible**