ANSM - Mis à jour le : 01/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TUBERTEST, solution injectable

Dérivé protéinique purifié de tuberculine

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tuberculine (dérivé protéinique purifié)..... 5 UI / dose

Pour une dose (0,1 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TUBERTEST est utilisé pour rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine comme aide au dépistage d'une infection par un bacille tuberculeux ou comme contrôle pré ou post vaccinal du vaccin BCG.

Des tests répétés chez les personnes non infectées ne les sensibilisent pas à TUBERTEST.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée pour la réalisation d'un test est de 0,1 ml de TUBERTEST correspondant à 5 UI de tuberculine DPP-S.

La présentation proposée est un flacon permettant la réalisation de 10 tests tuberculiniques de 0,1 ml à 5 UI.

Population pédiatrique

Sans objet.

Mode d'administration

Une seringue et des aiguilles stériles à usage unique doivent être utilisées pour chaque sujet afin d'éviter la transmission d'agents infectieux d'un sujet à un autre.

Le site d'injection est la face antérieure de l'avant-bras.

Désinfecter le site d'injection et laisser sécher.

Le bouchon du flacon doit être également désinfecté. Attendre que le bouchon soit sec et insérer l'aiguille dans le flacon. Prélever 0,1 ml (5 UI par dose) de TUBERTEST dans une seringue de 1 ml calibrée en dixième.

Des précautions doivent prises afin d'éviter l'injection d'air en excès lors du prélèvement de chaque dose pour ne pas créer de surpression dans le flacon, pouvant entraîner une fuite du produit lors du prélèvement.

Utiliser ensuite une aiguille courte pour l'injection intradermique (de préférence de calibre 26 ou 27 gauges). La seringue étant tenue tangentiellement par rapport à la peau, elle est introduite dans la couche intradermique de la peau, le biseau de l'aiguille tourné vers le haut, et la dose est injectée lentement par voie intradermique. Injecter 0,1 ml de solution.

Si l'injection intradermique est pratiquée correctement, on voit apparaître une papule pâle (en « peau d'orange »), bien délimitée au point d'injection d'environ 10 mm de diamètre. Cette papule s'atténue en quelques minutes et ne nécessite pas de pansement.

Si une goutte de sang apparaît lorsque l'aiguille est retirée, tamponner doucement avec une gaze afin d'absorber le saignement mais sans appuyer fortement au point d'injection afin de ne pas enlever de la tuberculine ce qui pourrait perturber la validité du test.

Si l'injection n'est pas réalisée correctement (pas de papule formée par exemple), le test doit être immédiatement répété sur un autre site, à au moins 5 cm du 1er site d'injection.

Lecture

La lecture du test doit être réalisée par un professionnel de santé qualifié 48 à 72 heures après administration du produit.

Le test devra toujours être interprété en fonction du contexte médical et du risque de développer la tuberculose.

La réactivité au test se traduit par une induration habituellement accompagnée d'un érythème. Seule l'induration distincte et palpable doit être mesurée (en mm) dans son diamètre le plus large. La réaction tuberculinique devra être considérée comme positive lorsque la taille de l'induration est de 5 mm ou plus.

La présence et la taille de nécrose et d'œdème (si présents) doivent aussi être enregistrées, même si elles ne sont pas utilisées dans l'interprétation du test (voir rubrique 4.8).

Certaines conditions peuvent affecter la validité du test. Voir Faux positifs et Faux négatifs en rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou réaction allergique ou anaphylactique survenue lors d'une précédente administration.

Personne ayant eu une réaction tuberculinique sévère (avec vésicule, ulcération, nécrose ou choc anaphylactique) lors d'un précédent test.

Personne ayant des brûlures importantes ou de l'eczéma en raison du risque augmenté de réactions sévères ou indésirables.

Personne ayant un antécédent documenté de tuberculose active ou un traitement contre une infection tuberculeuse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le produit ne doit pas être administré par voie sous-cutanée. Il pourrait en résulter une réaction faussement négative.

Ne pas injecter par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire «sans potassium».

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est à dire « sans sodium».

La survenue de réaction allergique chez les personnes sensibles à l'un des composants du produit doit être évaluée. Avant administration, des précautions appropriées pour prévenir une allergie ou d'autres réactions doivent être prises. Cela inclut une revue des antécédents du patient concernant une éventuelle hypersensibilité au produit ou à des produits similaires, un test déjà réalisé avec un TUBERTEST, la présence de contre-indications à TUBERTEST et l'état de santé du patient au moment du test.

Comme avec d'autres produits, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié tel qu'une solution d'épinéphrine (adrénaline) en cas d'éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité suite à l'injection du produit.

Faux positifs

Un test positif ne signifie pas que le sujet présente une infection à *M.tuberculosis*. Le test peut être positif en cas d'infection par d'autres mycobactéries ou chez un sujet antérieurement vacciné par le BCG. De même, la réaction cutanée à la tuberculine n'indique pas nécessairement la présence d'une tuberculose active, toute personne présentant une réactivité à la tuberculine doit être évaluée par d'autres méthodes diagnostiques.

Faux négatifs

Toutes les personnes infectées par *M.tuberculosis* ne présentent pas une réaction d'hypersensibilité retardée à TUBERTEST.

L'absence de réaction à la tuberculine est fréquente chez les nourrissons de moins de 6 mois infectés par *M. tuberculosis*, du fait de l'immaturité de leur système immunitaire. Par ailleurs, chez les personnes âgées et les individus testés pour la première fois, la réaction peut se développer lentement et n'atteindre son maximum qu'après 72 heures.

Enfin, une immunité à médiation cellulaire compromise ou supprimée peut causer des réactions faussement négatives. Un nombre important de facteurs ont été associés à une réactivité à la tuberculine réduite même en présence d'infection tuberculeuse. Ces facteurs incluent des infections virales (rougeole, oreillons, rubéole, infection au VIH), l'administration préalable de vaccins à virus atténués (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune) (Voir rubrique 4.5), une tuberculose massive, des infections bactériennes et fongiques, des déséquilibres métaboliques, des maladies affectant les organes lymphoïdes, des traitements immunosuppresseurs, des cancers et le stress.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Possibilité de négativation transitoire :

- en cas d'administration de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs.

La réactivité à TUBERTEST peut être diminuée temporairement après une vaccination par un vaccin à virus vivant atténué ; il est conseillé de décaler le test tuberculinique à plus de 1 mois après cette vaccination.

Si le test doit être réalisé en même temps qu'un vaccin à virus vivant atténué (comme la rougeole), l'administration du TUBERTEST et du vaccin doivent se faire avec des seringues

séparées, à des lieux d'injection distincts et préférentiellement sur des membres différents.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction n’a été conduite chez l’animal. Il n’existe pas de données suffisantes pour évaluer un risque tératogène ou foetotoxique lorsque le produit est administré à la femme enceinte. L’administration de TUBERTEST à la femme enceinte ne doit se faire qu’en cas de nécessité particulière.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L’information sur la tolérance de TUBERTEST a été obtenue lors d’essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.

Une induration au site d'injection de TUBERTEST est la réaction attendue pour un test positif.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont classés selon la terminologie MedDRA (par classes de système d'organes et par fréquence):

Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, ? 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Certains événements indésirables ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de TUBERTEST. Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces évènements est classée comme "indéterminée".

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité, réaction anaphylactique, oedème de Quincke, urticaire

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : présyncope, syncope

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : stridor, dyspnée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : rash, rash généralisé

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

Fréquent :

- au site d'injection : douleur, prurit, gêne

Peu fréquent :

- au site d'injection : érythème ou rash cutané (sans induration),
- au site d'injection : hémorragie et hématome.

Très rare :

- au site d'injection : vésicules, ulcération, nécrose, cicatrice.

Fréquence indéterminée : fièvre

Description d'effets indésirables particuliers

Des érythèmes ou rash cutanés (sans induration) au site d'injection ont été observés dans les 12 heures après l'administration du produit. Ces réactions n'indiquent pas une infection tuberculeuse.

Les hématomes au site d'injection ont été observés jusqu'à 3 jours après l'administration du test.

Des vésicules, ulcérations ou nécroses peuvent apparaître au site d'injection chez les sujets très réactifs.

Des cicatrices peuvent persister suite à de fortes réactions positives.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

La dose standard de TUBERTEST est de 5 UI. L'utilisation d'une dose supérieure peut être associée à des réactions faussement positives.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE, code ATC : V04CF01.

TUBERTEST est préparé à partir d'un lot initial de dérivé protéinique purifié de tuberculine (PPD-CT68), lui-même obtenu par culture de *Mycobacterium tuberculosis* humain sur milieu synthétique exempt de protéine.

La composition exacte des tests tuberculiniques varient en fonction des souches utilisées en production. Les tuberculines doivent être testées cliniquement chez l'homme par rapport à une tuberculine de référence afin de pouvoir être comparées les unes aux autres en terme de sensibilité et de spécificité.

Des études indépendantes menées par le U.S Public Health Service (Service de santé publique des Etats-Unis) chez l'homme ont permis de déterminer la quantité de PPD-CT68 en solution stabilisée nécessaire pour être bio-équivalente à la tuberculine DPP-S (en solution tamponnée par phosphate, sans Tween 80) en considérant comme standard la concentration de 5 unités US

(UT) de tuberculine DPP-S.

La réaction tuberculinique est une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire due à une restimulation locale des lymphocytes circulants préalablement sensibilisés aux antigènes mycobactériens. La réaction se manifeste par une induration provoquée par une vasodilatation locale et une infiltration de cellules. Des vésicules et des nécroses ont parfois été observées. Une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant un oedème et un érythème peuvent aussi avoir lieu. De façon classique, la réaction d'hypersensibilité retardée commence 5 à 6 heures après l'administration du produit, et est maximale de 48 à 72 heures après. Cliniquement, la réaction d'hypersensibilité à la tuberculine est la manifestation d'une infection antérieure par *Mycobacterium tuberculosis* ou par une autre bactérie non tuberculeuse. Dans la plupart des cas, la sensibilisation est induite par une infection naturelle à une mycobactérie ou par la vaccination par le BCG.

Lors d'une étude clinique comparative contrôlée, randomisée, en double aveugle, incluant 779 sujets, TUBERTEST a démontré une forte sensibilité (95,4 %), une haute spécificité (95,7 %) et des diamètres d'induration similaires à ceux de la tuberculine PPD-RT23 (référence OMS). Dans cette même étude clinique, la concordance des résultats obtenue avec TUBERTEST et la Tuberculine Mérieux a été satisfaisante, bien que TUBERTEST ait induit plus fréquemment des diamètres d'indurations plus petits que ceux induits par la Tuberculine Mérieux.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phénol, polysorbate 80 et une solution saline tamponnée (phosphate monopotassique, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables).

Excipient à effet notoire : sodium, potassium.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits dans la même seringue.

6.3. Durée de conservation

3 ans. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Après première ouverture du flacon, le produit peut être conservé pendant 28 jours au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver à l'abri de la lumière.

Le non-respect des conditions de conservation de TUBERTEST entraîne une perte d'efficacité du produit et des résultats de tests erronés.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution (10 tests) en flacon (verre de type I), muni d'un bouchon en élastomère (bromobutyl gris) et scellé par un capuchon (aluminium). Boîte de 1 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

TUBERTEST doit être inspecté visuellement avant son administration. Il ne doit pas contenir d'éléments étrangers ni présenter de coloration. Si cela était le cas, le produit ne devrait pas être administré.

Voir également la rubrique 4.2 concernant le mode d'administration de TUBERTEST.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 353 955 0 4 : solution (10 tests) en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyl) – boîte de 1.

- 34009 563 411 7 7 : solution (10 tests) en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyl) – boîte de 10.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.