



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**MISE EN EVIDENCE DE L'IMMUNOPROTECTION
ANTITENATIQUE EN CONTEXTE D'URGENCE**

EVALUATION DES TESTS RAPIDES

IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES

NOTE DE CADRAGE

Décembre 2009

**Service Évaluation des actes professionnels
Service Évaluation économique et santé publique**

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **décembre 2009**.

© Haute Autorité de Santé – **2009**

L'EQUIPE

Ce document a été réalisé par M. le Dr Dominique TESSIER-VETZEL, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels et par Mme Célia PESSEL, chef de projet au Service évaluation économique et santé publique.

La recherche documentaire a été effectuée par M. Aurélien DANCOISNE, documentaliste, avec l'aide de Mme Laurence FRIGERE.

Pour tout contact au sujet de ce document :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Mme le Dr Sun Hae LEE-ROBIN
Adjoint au chef de service, M. le Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

Service évaluation économique et santé publique
Chef de service, Mme Catherine RUMEAU-PICHON
Adjoint au chef de service, M. le Dr Olivier SCEMAMA

Service documentation et information des publics
Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences
Adjoint au chef de service, Mme Christine DEVAUD

TABLE DES MATIERES

CONTEXTE MEDICAL DE LA SAISINE D'EVALUATION	5
OBJECTIFS ET METHODE DU CADRAGE D'EVALUATION	8
SAISINE D'EVALUATION.....	9
TECHNIQUE DE REFERENCE ET TECHNIQUE A EVALUER	10
RATIONNEL D'EVALUATION	12
ANALYSE PRELIMINAIRES DES ETUDES DE VALIDATION	17
DONNEES MEDICO-ECONOMIQUES	21
CHAMPS ET METHODE D'EVALUATION RETENUS.....	24
ANNEXES	29

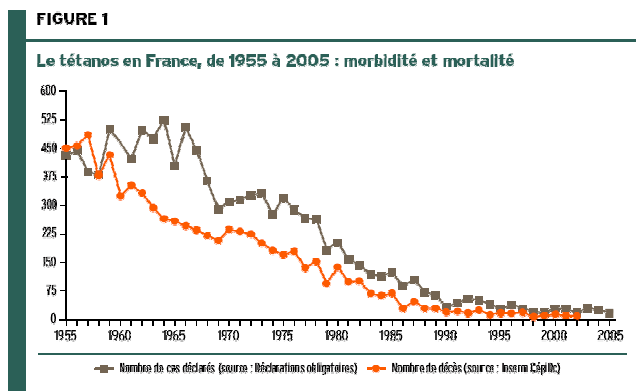
CONTEXTE MEDICAL DE LA SAISINE D'ÉVALUATION

Le tétanos est une **toxi-infection aiguë grave**, non contagieuse, souvent mortelle liée à ***Clostridium tetani*** (Blettery B et al., EMC 2007). Cette **bactérie** est **ubiquitaire, tellurique et commensale** du tube digestif de certaines espèces animales. Elle persiste dans les déjections animales et dans le sol sous forme sporulée, forme très résistante. Cette source étant présentée comme « tellurique et inépuisable », **l'éradication du tétanos est ainsi considérée comme impossible** (Guide des vaccinations 2008, DGS-Comité technique des vaccinations, édition Inpes).

Le tétanos se développe suite à la **contamination** d'un patient par des spores à la faveur d'une **brèche cutanéomuqueuse** (blessure, plaie chronique). La germination de ces spores (4-21 jours d'incubation ; conditions d'anaérobiose) produit une toxine responsable d'une atteinte neuromusculaire (contractures, spasmes et convulsions).

Le tétanos se présente sous une **forme généralisée** (80 % des cas), une forme localisée (site d'inoculation) et une forme céphalique (atteinte nerf(s) crânien(s)). En France, sur la période 2005-2007, la gravité des formes généralisées est caractérisée par une **létalité de 32 %** (25-50 % dans les pays industrialisés), une durée moyenne d'hospitalisation de 39 jours et l'observation de séquelles chez 17 % des survivants (difficulté à la marche, complications ostéo-articulaires,...) (InVS, Antona D, BEH 22/07/2008 ; A. Foucher et al., EMC 2007 ; B. Blettery et al., EMC 2007).

Parmi les formes généralisées de tétanos déclarées de 2005 à 2007 (données InVS, Antona D, BEH 22/07/2008), la porte d'entrée était une **blessure (68,3 %)** (le plus souvent minime, dont les 2/3 faisaient suite à des travaux de jardinage ou étaient souillées de terre), était **inconnue (21,9 %)** ou une plaie chronique (9,8 %). Les cas de tétanos généralisés objectivés en France surviennent chez des **individus mal ou non vaccinés** (données InVS, Antona D, BEH 22/07/2008). Il semblerait ainsi que la quasi-totalité des cas de tétanos en France surviennent chez des patients n'ayant pas eu de primovaccination antitétanique complète (Auffret Y et al., La revue du praticien, 31 mars 2008).



L'incidence du tétanos décroît fortement en France depuis 1975 (figure 1, Guide des vaccinations 2008, Inpes), présentant actuellement un taux moyen et annuel de **0,58 cas/million de femmes** et de **0,23 cas/million d'hommes** (2005-2007 : 10-20 cas annuels *in toto*). Bien qu'étant une maladie à déclaration obligatoire, il est estimé que **seuls 2 cas sur 3 de tétanos généralisés sont effectivement déclarés** en France (données InVS, BEH 2008,).

Ces formes généralisées de tétanos surviennent principalement chez des **personnes âgées** (90 % ont plus de 70 ans) et des **femmes** (76 % des cas déclarés) **durant la période de printemps-été** (85 % des cas survenant d'avril à octobre).

Conformément aux données présentées ci-dessus, il est considéré que la **seule prévention possible** du tétanos demeure la **vaccination antitétanique** comportant une phase de primo-

vaccination suivie de rappels décennaux (annexe 1) (*Guide des vaccinations 2008, DGS-Comité technique des vaccinations, édition Inpes*). Des études cliniques ont montré que les patients étaient porteurs d'antitoxines à des taux dits protecteurs pour 95 % d'entre eux après 5 ans et 91 % d'entre eux après 10 ans.

La **vaccination antitétanique** est **obligatoire** en France pour les enfants de moins de 18 mois (loi du 24/11/1940 ; article L. 3111-2 du CSP), pour les militaires (loi du 14/08/1936) et pour toutes les personnes qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, exercent une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination (article L. 3111-4 du CSP). Cette vaccination est recommandée pour le reste de la population (*Guide des vaccinations 2008, DGS-Comité technique des vaccinations, édition Inpes*).

Les éléments présentés ci-dessus explicitent qu'une **blessure** puisse constituer, selon sa nature et ses circonstances de survenue, une **situation potentiellement favorable à une inoculation tétanique**. La **prise en charge en urgence** de blessures (Service d'Accueil et de traitement des Urgences (SAU), médecine générale) est ainsi **indissociée** d'une appréciation initiale du **statut vaccinal** du patient vis-à-vis du tétanos puis de **mesures préventives adaptées** aux résultats de cette appréciation. Ces mesures préventives consistent de façon synthétique en un nettoyage soigneux des blessures (éliminer tout inoculum et lutter contre les conditions favorables à la germination de toute(s) spore(s) éventuelle(s)) et une immunisation du patient selon un algorithme défini par le ministère de la santé (*cf. détails ci-après dans ce document*) (*Guide des vaccinations 2008, DGS-Comité technique des vaccinations, édition Inpes*).

Dans ce contexte d'urgence de consultation pour blessure, le statut vaccinal du patient vis-à-vis du tétanos est au mieux apprécié par l'examen du carnet de vaccination ou à défaut et le plus souvent en pratique par un interrogatoire du patient (le carnet vaccinal serait non disponible dans 90-95 % des cas selon certaines études). Le **manque de fiabilité attribué à cet interrogatoire** qui sollicite en particulier la distinction d'une antériorité de vaccination de plus de 5 ou 10 ans, a conduit une **majorité de SAU français à recourir à l'utilisation de tests immunochromatographiques rapides pour définir le statut vaccinal du patient vis-à-vis du tétanos**. La DGS estime ainsi, qu'en **2006**, les **2/3 des SAU** avaient eu recours dans ce contexte à **250 000 de ces tests**.

Une **recommandation pour la pratique clinique** intitulée « **Prise en charge des plaies aux urgences** » (RPC du 12/2005) a réuni 9 organismes professionnels, s'agissant de la Société française de médecine d'urgence (**SFMU**), la Société française de chirurgie orthopédique et traumatique (**SOFCOT**), la Société française et francophone des plaies et cicatrisations (**SFFPC**), la Société française de chirurgie de la main (**SFCM**), la Société française de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale (**SFSCMF**), la Société française d'anesthésie et réanimation (**SFAR**), du SAMU de France, de la Société de pathologie infectieuse de langue française (**SPILF**) et de l'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (**APNET**). Cette RPC présentait son appréciation de l'un des tests immunochromatographiques dénommé le « *Tetanus Quick Stick*[®] » au travers du texte suivant : « *Il s'agit d'un test de détection immuno-chromatographique dont la sensibilité est de 70 à 83 % et la spécificité de 97 à 98 %. Si le test est réalisé par des soignants formés, la sensibilité est comprise entre 84 et 91% et la spécificité atteint 100 %. Sa valeur diagnostique est par conséquent supérieure au recueil de données anamnestiques à l'arrivée du blessé aux urgences [Grade A].*

Le rapport coût-bénéfice mérite d'être précisé. La spécificité élevée du test permet cependant d'envisager son intégration aux protocoles de gestion du risque tétanique des plaies aux conditions suivantes : formation adéquate du personnel, suivi et contrôles qualité de l'utilisation, procédures écrites consensuelles de son utilisation et séniorisation des prises de décision.

Enfin, certains groupes de population comme les personnes âgées, les patients infectés par le virus VIH et en immunodépression, les usagers de drogues intraveineuses, semblent

insuffisamment protégés par la vaccination standard. Un rappel vaccinal plus fréquent (tous les 5 ans par exemple) chez ces patients « à risque », ainsi qu'une utilisation plus large des immunoglobulines en cas de blessure devraient être évalués.

Ces remarques justifient la révision des indications de la prévention contre le tétanos sur la base de l'utilisation du test rapide de détection des anticorps spécifiques. »

Les tests immunochromatographiques de mise en évidence rapide du statut immunitaire du patient vis-à-vis du tétanos ne disposent pas d'une inscription administrative et n'ont pas fait l'objet d'une évaluation antérieure par la HAS. Celle-ci a été de ce fait sollicitée pour évaluer ces tests dans le contexte de prise en charge en urgence de blessures.

OBJECTIFS ET METHODE DU CADRAGE D'ÉVALUATION

Le **cadrage** constitue la **première étape du processus d'évaluation** d'une technologie de santé inscrite au programme d'évaluation de la HAS. Il définit les orientations qui seront ultérieurement prises durant la phase d'évaluation *stricto sensu*. Pour ce faire, le cadrage doit définir :

- l'origine et les objectifs de la saisine adressée à la HAS ;
- la technologie de santé devant être évaluée ;
- les principales dimensions du contexte d'évaluation (médical, organisationnel, enjeux, ...) ;
- les champs et la méthode d'évaluation.

La **méthode** utilisée afin de rédiger la présente note de cadrage **s'est appuyée sur** :

- une recherche bibliographique, non systématique à ce stade (spécificité de recherche privilégiée), de publications indexées dans 3 bases de données automatisées (*Medline, Cochrane Library, Clinical Evidence*) permettant :
 - de mener une première analyse de la littérature synthétique spécifique disponible (monographie, revue systématique, méta-analyse,...)
 - d'estimer macroscopiquement le nombre d'études cliniques et économiques *princeps* publiées portant sur la technologie de santé à évaluer
- une consultation des catalogues des sites institutionnels et médicaux français et étrangers (Cismef, National Guideline Clearinghouse, NHS National Library of Guidelines, International Network of Agencies for Health Technology Assessment) ;
- une recherche de toute évaluation antérieure de la technologie de santé considérée par une agence étrangère (CRD Database et Tripdatabase) ;
- une recherche de données épidémiologiques spécifiques (InVS, BDSO, INPES, Drees, OMS) ;
- une consultation des sites internet des organismes professionnels français impliqués par ce sujet ;
- une recherche des études cliniques en cours (*ClinicalTrials.gov*) et de données spécifiques issues de la littérature grise (moteurs de recherche internet) ;
- une lecture critique de cette note de cadrage par 4 professionnels de santé impliqués par ce sujet d'évaluation (1 urgentiste, 1 réanimateur médical, un membre de l'InVS et un médecin spécialisé en biologie médicale).

La **recherche documentaire** qui sera **utilisée ultérieurement** durant la **phase d'évaluation** à proprement parler, **sera systématisée**.

SAISINE D'ÉVALUATION

I. SAISINE D'ÉVALUATION

La HAS a été sollicitée au travers d'une saisine intitulée : « *Évaluation des tests de détection rapide des anticorps antitétaniques et de leur place dans la prévention du risque de tétanos dans un cadre d'urgence* ».

Cette **saisine** a été **conjointement** émise en juin 2008 par la sous-direction risque infectieux de la **Direction Générale de la Santé** (DGS, demandeur principal, bureau RI1 « Risque infectieux et politique vaccinale ») et par la commission de sécurité sanitaire du **Haut conseil de la santé publique**.

Il s'agit d'une première demande adressée à la HAS, seule institution sollicitée, étant souhaité que cette évaluation soit menée en 2009.

II. OBJECTIFS D'ÉVALUATION DEFINIS PAR LE DEMANDEUR

Deux objectifs principaux d'évaluation ont été définis par la DGS :

1. évaluer les **performances diagnostiques** des tests rapides immunochromatographiques récemment et progressivement intégrés aux pratiques médicales françaises en vue d'aboutir à leur éventuelle inscription administrative ;
2. **faire évoluer ultérieurement la prise en charge diagnostique actuelle des blessures à risque tétanique** en définissant la place des tests rapides immunochromatographiques dans les pratiques des services d'accueil et de traitement des urgences (SAU).

Selon les résultats de cette évaluation, pourra être envisagée la publication d'une circulaire d'information sur la conduite à tenir face à une plaie à risque tétanique faisant suite à toute modification du tableau du guide des vaccinations (publication par la DGS, diffusion INPES).

III. ENJEUX D'ÉVALUATION DEFINIS PAR LE DEMANDEUR

Cette demande d'évaluation a été présentée comme associée à 3 enjeux principaux :

- **Enjeux de santé publique** : amélioration de la prophylaxie antitétanique en SAU par une rationalisation des prescriptions de vaccins et d'immunoglobulines humaines antitétaniques ;
- **Enjeux organisationnels** : ces tests rapides (dits « *doctor test* ») intègrent le cadre de la biologie délocalisée ;
- **Enjeux économiques** : influence éventuelle des tests rapides sur le coût de prise en charge en SAU des patients présentant des blessures à risque tétanique, une réduction de coût étant suggérée par le demandeur.

MISE EN EVIDENCE DU STATUT VACCINAL DU PATIENT : TECHNIQUE DE REFERENCE ET TECHNIQUE A EVALUER

L'incertitude d'appréciation du statut vaccinal du patient au travers de son interrogatoire a initié le développement de tests spécifiques visant à certifier le statut immunitaire du patient vis-à-vis du tétanos.

I. TEST ACTUEL DE REFERENCE

Le dosage des anticorps antitétaniques par **méthode ELISA** (Tétanos EIA, inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale et réalisé par les laboratoires de biologie médicale) est considéré comme le test actuel de référence pour déterminer le niveau de protection d'un patient vis-à-vis du tétanos.

Cependant, le délai d'obtention en pratique des résultats d'un test ELISA (dosage simulatné de prélèvements issus de plusieurs patients) est présenté dans la saisine adressée à la HAS comme incompatible avec toute exigence de prise en charge immédiate en SAU. Les tests immunochromatographiques rapides ont ainsi été développés en raison de **3 avantages principaux** en comparaison au test ELISA de référence :

1. une **facilité technique** d'utilisation ;
2. une **rapidité d'obtention** du résultat compatible avec son utilisation dans un contexte d'urgence ;
3. une **facilité pratique de réalisation** (au lit du malade, prélèvement de sang capillaire = cadre de la biologie délocalisée).

II. TESTS IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES RAPIDES

II.1 Tests utilisés en France

Deux tests immunochromatographiques rapides, disposant du marquage CE sont actuellement commercialisés et utilisés par les SAU en France. Il s'agit ainsi du :

- '*Tétanos Quick Stick*[®]' (*TQS*[®]) distribué en France par le laboratoire *Ingen*[®] (plaquette de présentation en annexe 2) ;
- '*Tétanotop*[®]' distribué en France par la société *All diag*[®] (plaquette de présentation en annexe 2).

Ces tests sont apparus au début des années 2000, le '*Tétanos Quick Stick*[®]' ayant été développé en premier. Un des professionnels de santé consultés à ce stade de cadrage évoque l'arrivée prochaine d'un troisième test immunochromatographique jugé similaire et issu d'un développement en Corée du Sud.

II.2 Méthode de détection utilisée

II.2.1 Principe général commun

Ces 2 tests reposent sur le même principe technologique d'immunochromatographie. Cette méthode permet une évaluation semi-quantitative du taux d'anticorps antitétaniques dans l'échantillon testé, celui-ci pouvant être du sang total, du sérum ou du plasma (annexe 4). Le plus souvent, la littérature analysée fait état d'une utilisation de sang total (sang capillaire prélevé au doigt du patient en SAU). Lorsque le taux d'anticorps antitétaniques du patient atteint un minimum fixé par le fabricant (seuil de positivité), il se forme un complexe antigène-anticorps, mise en évidence par l'apparition d'une ligne colorée sur la bande d'immunochromatographie.

II.2.2 Principales différences techniques entre le « Tetanos Quick Stick » et le « Tetanotop »

Le *Tetanotop*[®] est un test sur bandelette, le *TQS*[®] se fait sur un 'stick'.

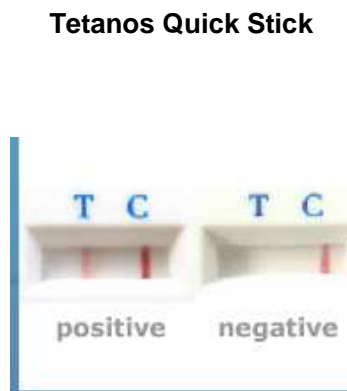
Les résultats sont obtenus en 5 (*Tetanotop*[®], annexe 2) ou en 10 minutes (*TQS*[®], annexe 2).

L'OMS définit comme taux protecteur d'anticorps antitétaniques une valeur seuil de 0,1 UI/mL sur sérum.

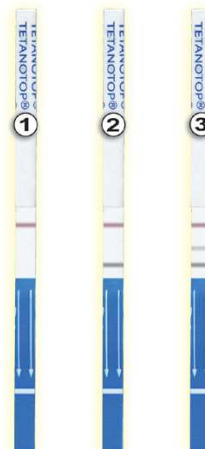
Le *Tetanotop*[®] présente 2 bandes tests permettant de définir 2 seuils de détection différents d'antitoxines tétaniques :

- 1ère bande: seuil 0,1 UI/mL sur sérum et 0,2 UI/mL sur sang total ;
- 2nde bande: seuil 0,5 UI/mL sur sérum et 1,0 UI/mL sur sang total.

Le *TQS*[®] fournit une réponse positive au seuil de 0,1 UI/mL sur sérum et 0,2 UI/mL sur sang total.



Tetanotop



- ① Une bande colorée: < 0.1 UI/ml sur sérum (0.2 UI/ml sur sang total).
- ② Deux bandes colorées: taux compris entre 0.1 UI/ml et 0.5 UI/ml sur sérum (0.2 à 1.0 UI/ml sur sang total).
- ③ Trois bandes colorées: > 0.5 UI/ml sur sérum (1.0 UI/ml sur sang total).

Illustrations issues des données publiques internet des fabricants.

RATIONNEL D'ÉVALUATION

L'appréciation du rationnel d'évaluation des tests immunochromatographiques rapides reposent pour partie sur une analyse préliminaire :

- des pratiques d'immunoprophylaxie antitétanique en vigueur en contexte d'urgence ;
- de la population cible potentielle.

I. IMMUNOPROPHYLAXIE ANTITÉTANIQUE EN CONTEXTE D'URGENCE

I.1 Algorithme de prise en charge des blessures

Le ministère de la santé a défini, dans le guide des vaccinations, une recommandation de pratique d'immunoprophylaxie antitétanique en cas de blessure prise en charge dans un contexte d'urgence (tableau 1) (DGS, Guide de vaccination, éditions INPES 2008).

TABLEAU I

Prise en charge des blessures potentiellement tétaniques

Type de blessure	Patient non immunisé ou vaccination incomplète	Patient totalement immunisé Délai depuis le dernier rappel	
		5 à 10 ans	Plus de 10 ans
Mineure, propre	Commencer ou compléter la vaccination : anatoxine tétanique 0,5 ml	Pas d'injection	Anatoxine tétanique : 0,5 ml
Majeure, propre ou tétanigène	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml	Anatoxine tétanique : 0,5 ml	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml
Tétanigène, débridement retardé ou incomplet De plus de 20 heures Poids > 80 kg	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 500 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml Antibiothérapie	Anatoxine tétanique : 0,5 ml Antibiothérapie	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 500 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml Antibiothérapie

* Mise à jour de la vaccination selon le calendrier vaccinal, qui peut demander un vaccin contenant une association de vaccin incluant, outre l'anatoxine tétanique, les composantes diphtérie, poliomyélite et éventuellement coqueluche.

Source : Revue du praticien 2007 ; 57.

Sont considérées comme :

- **plaie mineure** toute plaie minime, y compris piqûres, coupures, excoriations peu pénétrantes, non souillées, sans corps étranger ; certaines plaies non traumatiques (ulcère de jambe) et toutes les interventions chirurgicales, particulièrement les interventions sur le pied, le tube digestif et l'utérus (Lombard BEH 1993 ; DGS, guide de vaccination 2008) ;

- **plaie majeure** toute plaie traumatique étendue, pénétrante avec corps étranger, souillée ou traitée tardivement (après 24 h), état de choc, délabrement ostéomusculaire ou toute exposition non traumatique : *brûlures étendues, avortements septiques, accouchements septiques, gelures, ulcères nécrotiques, gangrène* (Lombard BEH 1993 ; DGS, guide de vaccination 2008) .

Exception faite des plaies mineures et propres présentées par un patient vacciné depuis moins de 10 ans, l'immunoprophylaxie antitétanique d'un patient lors de plaie fait appel à une vaccination antitétanique systématique, complétée par une administration d'immunoglobulines chez tous les patients non vaccinés, chez ceux vaccinés depuis plus de 10 ans et présentant une plaie « majeure » ou « tétanigène ».

I.2 Une observance française limitée

I.2.1 Données de pratique

La littérature analysée à ce stade de cadrage présente l'observance de l'algorithme défini ci-dessus comme très inconstante dans la pratique d'urgence française.

Cette hétérogénéité d'immunoprophylaxie semble appréciée par un nombre limité d'études. Une étude a estimé que **30-40 % des pratiques d'immunoprophylaxie antitétanique en SAU ne sont pas en accord avec les recommandations** définies ci-dessus (Elkharrat D. *et al.*, Médecine et maladies infectieuses, 2005) :

- 17-30 % correspondraient à des erreurs par excès ;
- 5-10 % à des erreurs par défaut, erreurs présentées comme survenant généralement chez les blessés dits à risque élevé (Talan *et al.*, *Emerg Med* 2004 ; Elkharrat *et al.*, *Am J Ther* 1999).

I.2.2 Principales causes de cette observance limitée

a) Complexité de l'algorithme d'immunoprophylaxie

La littérature et les professionnels de santé consultés à ce stade de cadrage définissent la mémorisation des règles d'immunoprophylaxie antitétanique comme complexe (patient classé *in fine* dans 1 des 9 situations décrites, cf. tableau 1). Cette complexité d'appropriation des recommandations d'immunoprophylaxie serait pour partie cause de pratiques hétérogènes en SAU.

b) Fiabilité limitée de l'interrogatoire du patient

La fiabilité de l'information apportée par les commémoratifs vaccinaux semble faire l'objet d'appréciations diverses dans les publications consultées à ce stade de cadrage. Dans le guide de « Prise en charge des plaies » émis par la Société Francophone de Médecine d'Urgences (SFMU, « conférence de consensus » du 12/2005), le recueil anamnestique des antécédents vaccinaux est présenté comme imprécis. Une étude a estimé en France que 90 % des patients méconnaissaient leur statut vaccinal (2004 ; Elkharrat *et al.*, *Am J Ther* 1999).

c) Appréciation complexe et non consensuelle du risque tétanique d'une blessure

Selon le guide de « Prise en charge des plaies » émis par la Société Francophone de Médecine d'Urgences (SFMU, « conférence de consensus » du 12/2005), la définition du **caractère tétanique d'une plaie ne ferait pas l'objet d'un consensus**. Au niveau international, le caractère tétanique d'une plaie semble faire également l'objet d'une définition variable. Certains définissent une plaie à risque tétanique comme une plaie, peu hémorragique et souillée de terre qui permet le développement de germes telluriques, anaérobies (*B. Blettery et al., EMC 2007*). Le risque tétanique d'une plaie est également décrit par une « Conférence Médecins 2004 » de la SFMU définissant des risques tétaniques faible ou élevé selon les critères suivants :

	Faible risque	Haut risque
Caractéristique clinique		
Délai de prise en charge	< 6 heures	≥ 6 heures
Mécanisme de la plaie	Coupure par objet tranchant	Écrasement, brûlure, gelure, morsure animale
Aspect macroscopique	Absence de signes de : infection dévitalisation contamination visible (terre, selles, salive...) ischémie	Signes de : infection dévitalisation contamination visible (terre, selles, salive...) ischémie

d) Conclusions

La complexité de l'algorithme d'immunoprophylaxie, la fiabilité limitée de l'interrogatoire spécifique du patient et la variabilité de considération du caractère tétanique d'une blessure sont présentées comme étant pour partie responsable de l'hétérogénéité des pratiques de prophylaxie antitétanique réalisée lors de prise en charge en urgence de blessures.

I.3 Implications pour l'évaluation devant être menée par la HAS

Les causes d'observance imparfaite du protocole d'immunoprophylaxie antitétanique présentées ci-dessus justifient et explicitent l'interrogation portant sur l'intérêt potentiel des tests immunochromatographiques en contexte d'urgence. Ces tests pourraient, en complément des mesures actuelles, contribuer à rationaliser et homogénéiser la pratique d'immunoprophylaxie antitétanique dans ce contexte.

Afin de certifier et d'apprécier la capacité des tests rapides à améliorer la pratique d'immunoprophylaxie antitétanique lors de blessure prise en charge en urgence, l'évaluation de la HAS devra définir le gain diagnostique apporté par ces tests par rapport à la pratique actuelle d'interrogatoire du patient. Pour ce faire, il sera nécessaire de comparer la décision d'immunoprophylaxie qui serait prise à l'issue de ces 2 démarches chez un même patient. La décision adéquate sera définie par une appréciation du statut vaccinal du patient au moyen du test actuel de référence, le test ELISA.

I.4 Divergences d'appréciation du protocole d'immunoprophylaxie en vigueur

L'efficacité de la vaccination antitétanique n'apparaît pas remise en cause dans la littérature consultée, étant présentée comme responsable de la décroissance continue de l'incidence annuelle du tétanos depuis 1975.

L'efficacité de l'immunoprophylaxie passive administrée (*cf.* tableau 1) apparaît faire l'objet de divergences d'appréciation dans la littérature consultée :

- certains évoquent un manque voire une absence de preuve formelle clinique et publiée de cette efficacité en particulier pour les immunoglobulines humaines (*Blettery B et al., EMC 2007*) ;
- d'autres évoquent une pratique internationale hétérogène, le champ de prescription et la quantité injectée d'immunoglobulines semblant moindres dans certains pays étrangers (UK, USA, CH, CA, *cf.* annexe 3).

Selon les données concernant l'année 2006 fournies par la DGS, il est estimé qu'environ 150 000 doses d'immunoglobulines antitétaniques humaines seraient prescrites chaque année en France. Le service médical rendu des immunoglobulines antitétaniques a été défini comme important par la commission de la transparence (*cf.* annexe 5). A ce stade de cadrage, ont été identifiées des publications démontrant l'apparition d'un taux d'anticorps dit protecteur 2 jours après injection d'immunoglobulines antitétaniques (*Forrat et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998*).

II. PRECISION DES INDICATIONS DE PRESCRIPTION ET DE L'UTILISATION DES RESULTATS

II.1 Population cible potentielle

II.1.1 Fréquence de consultation pour blessure en contexte d'urgence

Selon un document émis en 2005 par la Société Francophone de Médecine d'Urgences (SFMU), les plaies (terme générique) représenteraient 13 % des admissions en SAU. Tenant compte des 14 millions de consultations enregistrées en SAU en 2004, environ 1 820 000 patients se présenteraient ainsi chaque année en SAU pour cause de plaie (*Drees, Etudes et résultats n°524 09/2006*) .

II.1.2 Population rejointe

La DGS estiment ainsi, qu'en 2006, les 2/3 des SAU avaient eu recours à 250 000 de ces tests dans un contexte de prise en charge en urgence de blessure.

II.2 Rationnel pour préciser les éventuelles indications de prescription

II.2.1 Couverture vaccinale en France

Diverses enquêtes françaises portant sur la couverture vaccinale (*données InVS, Guthmann et al., BEH 2007 et Antona et al. BEH 2007*) estiment que sont couverts par le tétanos :

- 92 à 97 % des enfants de moins de 10 ans ;
- 80 % des personnes à l'âge de 15 ans ;
- 71 % des plus de 18 ans.

En France, environ 10 millions de personnes seraient donc non immunisées contre le tétanos (*A. Foucher et al., EMC 2007*).

II.2.2 Conditions épidémiologiques liées au tétanos

Les formes généralisées de tétanos surviennent principalement chez des **personnes âgées** (90 % ont plus de 70 ans) et des **femmes** (76 % des cas déclarés) **durant la période de printemps-été** (85 % des cas survenant d'avril à octobre).

Certains auteurs décrivent également d'autres conditions épidémiologiques présentées comme associées à un risque d'immunoprophylaxie inadéquate, mentionnant à cet effet le pays d'origine du patient (pays émergent et immigration après l'âge de 15 ans), un arrêt précoce de la scolarisation (Elkharrat *et al.*, Médecine et maladies infectieuses, 2005). Ces mêmes auteurs mentionnent également des conditions de survenue de la blessure (morsure-griffure, plaie de jardinage, souillure par terre, plaie de plus de 6 heures,...), conditions considérées comme augmentant le risque tétanique théorique.

II.2.3 Indications d'utilisation des tests immunochromatographiques rapides en SAU utilisées en pratique

Bien que les tests immunochromatographiques soient décrits comme utilisés par les 2/3 des SAU français, et intégrés depuis plusieurs années dans les pratiques, les conditions d'utilisation et indications de prescription suivies dans ces SAU demeurent méconnues, car n'ayant fait l'objet d'aucune enquête de pratique. L'impact de cette intégration sur l'immunoprophylaxie antitétanique dans les SAU utilisateurs ne semble également pas avoir fait l'objet d'étude spécifique.

II.3 Implications pour l'évaluation devant être menée par la HAS

Les éléments présentés ci-dessus permettent d'émettre **2 observations principales** :

1/ une majorité de patients issus de la large population cible présentant une blessure en urgence est décrite comme correctement immunisée contre le tétanos (données épidémiologiques, résultats d'études spécifiques menées en SAU) : en cas de validation de l'intérêt diagnostique des tests rapides, il conviendra ainsi de **préciser les indications de prescription de ces tests afin d'éviter une prescription excessive et inadaptée** ; pour ce faire, la littérature analysée et les professionnels de santé consultés à ce stade de cadrage mentionnent la nécessaire **considération de facteurs épidémiologiques et de survenue de la blessure** ;

2/ si les tests rapides ont fait l'objet d'études définissant leurs performances diagnostiques en comparaison au test ELISA (*cf.* ci après), les modalités d'intégration actuelle de ces tests à l'algorithme de prise en charge en vigueur et l'impact pratique des résultats de ces tests rapides sur la prophylaxie antitétanique pratiquée semblent peu ou pas définis : en cas de validation de l'intérêt diagnostique des tests rapides, **l'évaluation de la HAS devra ainsi clarifier les modalités d'intégration de ces tests dans l'algorithme de prise en charge défini par le ministère de la santé.**

IDENTIFICATION ET ANALYSE PRELIMINAIRES DES ETUDES CLINIQUES DE VALIDATION DES TESTS RAPIDES

I. LITTERATURE DISPONIBLE

I.1 Etudes cliniques disponibles

Un nombre suffisant de données semblent disponibles pour procéder à l'évaluation du TQS®. Cinq études cliniques de validation publiées (tableau 1) ont été analysées de façon préliminaire. Ces études, réalisées en France ou Belgique, prennent comme test de référence, un test ELISA réalisé en laboratoire hospitalier, ce en utilisant la valeur seuil dite protectrice par l'OMS (0.1 UI/mL sur sérum). Une analyse préliminaire laisse suspecter l'existence de biais méthodologiques au sein de ces diverses publications.

Cette première appréciation des études de validation du test TQS® montre que :

- les 3 études principales identifiées ont inclus chacune de 800 à 1000 patients (3292 patients inclus *in toto* dans les 5 études) ;
- seule une étude sur 5 a été réalisée de façon multicentrique dans 37 SAU français ;
- les enfants semblent avoir été exclus de ce processus de validation ;
- une absence d'information publiée de l'influence des situations usuelles d'interférence (turbidité, bilirubine ou encore hématoците) sur les performances diagnostiques intrinsèques du test TQS® ;
- une absence d'information publiée portant sur la répétabilité du test TQS® ;
- la publication d'un nombre limité d'informations portant sur la reproductibilité du test TQS®, reproductibilité semblant être présentée comme limitée.

Il semble n'exister que très peu de données publiées de validation pour le test Tetanotop®. (1 étude identifiée). A ce stade de cadrage, il n'est ainsi pas possible de garantir l'existence d'un nombre suffisant d'études pour procéder à l'évaluation de ce test.

I.2 Evaluations antérieures

Aucun document d'évaluation de technologie de santé français ou étranger et portant sur les tests *Tetanos Quick Stick*® et *Tetanotop*® n'a été identifié durant cette phase de cadrage.

Tests rapides de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique en contexte d'urgence
– Note de cadrage

Tableau 2 : validation des tests rapides de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique dans les SAU, synthèse des résultats de performances diagnostiques issus des principales études cliniques identifiées à ce stade de cadrage d'évaluation.

Sources consultées

Auteurs	Stubbe <i>et al.</i>	Colombet I. <i>et al.</i>	Elkharrat D. <i>et al.</i>	Ardelean D. <i>et al.</i>	Nephrotek
Année de publication	2007	2005	2009 (<i>in press</i>)	2002	NR
Nom d'étude	-	TetaQuick 1000 study	-	-	Validation fabricant
Centre de réalisation	1 SAU	37 SAU	1 SAU	1 SAU	NR

Méthode de validation

Test de référence							
type	Elisa	Elisa		Elisa	Elisa		Elisa
Seuil sérum	0,15 UI/mL	0,1 UI/mL*		0,1 UI/mL*	0,1 UI/mL*		0,1 UI/mL*
Test rapide évalué							
type	TQS	TQS		TQS	TQS		TQS
lieu de réalisation	SAU	SAU	Laboratoire	SAU	Laboratoire	SAU	NR
Echantillon biologique		sang total	sang total	sang total	sérum	sang total	NR
n =	784	988	988	1018	300	100	202
Se	0,85	0,76	0,84	0,82	0,87	67	0,95
Sp	0,87	0,98	1	0,97	1	1	1
Rapports de vraisemblance							
anamnèse	NR	3 [1,8-5,1]	-	NR	NR	NR	NR
test rapide	NR	36,6 [5,3-255,3]	-	30,6 [NR]	NR	NR	NR

NR : non renseigné / SAU : service d'accueil et de traitement des urgences / TQS : Tetanos Quick Stick ® / * : seuil fixé par l'OMS

II. ANALYSE TECHNIQUE PRELIMINAIRE

II.1 Conditions d'utilisation

Les études cliniques publiées et consultées au moment du cadrage semblent rapporter un respect limité dans les SAU français des conditions d'utilisation des tests rapides. Ainsi, l'étude principale de validation du TQS® (test ELISA utilisé en référence) (988 patients inclus, 37 SAU français, Colombet I et al., *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005) mentionne que près de 30 % des tests ont été réalisés sans respecter toutes les préconisations de l'industriel (11,4 % de tests lus au delà du délai défini ; 20 % de tests réalisés sans utilisation de la pipette spécifique).

Les données publiées semblent faire état d'un respect imparfait en SAU des conditions d'utilisation des tests. L'évaluation menée par la HAS devra préciser la validité des résultats des études analysées et devra définir les conditions techniques à respecter.

II.2 Seuil de positivité et influence de la nature de l'échantillon biologique utilisé

Afin d'autoriser l'utilisation des tests *Tetanotop*® et *TQS*® sur sang total, les industriels ont converti la concentration d'anticorps dite protectrice par l'OMS (0,1 UI/mL sérum, ELISA) en considérant une valeur d'hématocrite égale à 50 %. Sur cette base, les 2 tests rapides disponibles en France seraient positifs lors de taux d'anticorps antitétaniques supérieurs à 0,2 UI/mL de sang total ou 0,1 UI/mL sur sérum. Il **conviendra d'apprécier la validité d'une telle définition du seuil de positivité** sachant qu'un même volume de sérum ou de sang total semble déposé avec la pipette spécifique.

Tetanotop® et *TQS*® sont destinés à une utilisation en SAU, d'où le recours privilégié à un prélèvement de sang capillaire, considérant ce type d'échantillon biologique comme un des garants de la faisabilité pratique des tests rapides dans de tels centres de soins. Néanmoins, les industriels précisent l'utilisation possible de sang total, sérum ou plasma. Il conviendra ainsi de **préciser le type d'échantillon biologique ayant été utilisé pour valider les tests rapides en pratique clinique**.

II.3 Modalités de lecture

Une étude de validation du *TQS*® (test ELISA utilisé en référence) suscite des interrogations quant aux modalités de lecture (988 patients inclus, Colombet I et al., *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005) :

- 9,8 % de tests étaient jugés inutilisables en SAU contre 3,9 % en laboratoire ;
- il existe une corrélation modérée entre les résultats des tests pratiqués sur sang total en SAU et ceux pratiqués en laboratoire (coefficient K non pondéré de 0,510 [0,508-0,511], IC 95 %).

Un système de lecture automatisé du *TQS*® (*TQS*® reader) a été mis sur le marché, sans que des résultats de validation de cette modalité de lecture n'aient pu être retrouvés à ce stade de cadrage d'évaluation.

Dans l'hypothèse d'une validation de ces tests immunochromatographiques, toute évaluation potentielle de la HAS devra définir l'utilisation en SAU ou au laboratoire de ces tests, le personnel habilité à lire ces tests, la nécessité voire les modalités de formation des lecteurs de ces tests, le recours nécessaire à un système de lecture automatisée et les modalités de mise en œuvre d'un contrôle qualité.

III. ANALYSE PRELIMINAIRE DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES

Une analyse préliminaire montre que le TQS® semble disposer d'une sensibilité moyenne et d'une spécificité élevée de détection des patients immunisés vis-à-vis du tétanos, ce avec une variabilité inter-études non négligeable (tableau 1) :

- sensibilité : 0,67-0,95 (médiane : 0,84) ;
- spécificité : 0,87-1 (médiane : 1).

IV. ENJEUX D'UTILISATION DES TESTS IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES RAPIDES

Dans un contexte de prise en charge en urgence de blessures, le recours aux tests immunochromatographiques rapides devra être confronté à 3 enjeux principaux :

- **un premier et principal enjeu médical, d'ordre sécuritaire**, qui vise à limiter les erreurs par défaut d'immunoprofylaxie antitétanique : 5-10 % des patients présentant une plaie à risque tétanigène ne serait actuellement pas correctement soumis au protocole en vigueur, ces patients étant jugés à tort comme correctement immunisés contre le tétanos ;
- **un deuxième enjeu médical, également d'ordre sécuritaire** : 17-30 % des patients présentant une plaie à risque tétanigène seraient actuellement soumis par excès à une immunoprofylaxie, patients ainsi théoriquement exposés au risque de choc anaphylactique et de contamination inhérente à l'administration de produits dérivés du sang (risques théoriques très inférieurs à celui précédemment présenté, risque devant être quantifié précisément durant évaluation) ;
- **un troisième et dernier enjeu, de nature médico-économique**, consisterait à diminuer les coûts d'immunoprofylaxie par excès, en améliorant l'identification de patients correctement immunisés vis-à-vis du tétanos. Ce troisième enjeu est toutefois conditionné par une utilisation rationnelle des tests immunochromatographiques rapides, les coûts induits par l'utilisation systématique de ces derniers ne seront pas forcément absorbés par les économies réalisées sur la diminution des coûts d'immunoprofylaxie.

DONNEES MEDICO-ECONOMIQUES

I. DONNEES DE COUTS ET DE PRISE EN CHARGE

Le prix du vaccin tétanique (vaccin tétanique pasteur) est de 2,67 € en ambulatoire (www.vidal.fr); il est remboursé à 65% par l'assurance maladie. Celui des immunoglobulines humaines (gammatétanos 250 UI/2ml sol inj IM) est de 35,65€ en ambulatoire au moment du cadrage¹ (www.ameli.fr) et ils sont remboursés à 65% également. Ces tarifs sont négociés par les hôpitaux : le prix d'achat de ces médicaments peut donc varier d'un établissement à l'autre. Il en est de même pour le prix d'un test rapide qui varie de 4,27 € à 4,70€ selon les publications {Lesimple 2005 12} {Thiebaut 2003 7}. Le prix de ce test en ambulatoire n'était pas disponible au moment du cadrage. Par ailleurs, selon un expert interrogé, ce test est vendu 4,60 € l'unité à l'AP-HP mais est facturé 19,40 € au malade, ce montant intégrant les coûts du matériel supplémentaire et du temps salarial nécessaire à sa réalisation. Le prix de facturation² est donc 5 fois plus élevé que le prix d'achat.

En Belgique, le vaccin antitétanique (Tedivax pro Adulto® (GSK)), désormais couplé avec celui contre la diphtérie, coûte 5,32€ (www.vaccination-info.be). Il est remboursé à 85% par l'institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Le montant des immunoglobulines s'élève à 10,21 € d'après le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Enfin, dans une publication belge datant de 2007 {Stubbe 2007 61}, le prix d'un test rapide était de 5,70€.

II. INTERET D'UNE EVALUATION ECONOMIQUE

Les recommandations du ministère de la santé indiquent la nécessité d'entreprendre une prophylaxie par Gammatétanos® (immunoglobulines antitétaniques) et vaccin antitétanique dès qu'une plaie importante chez un patient dont l'état vaccinal est douteux ou non fiable alors que cette immunisation était peut être acquise. D'après le demandeur, la réalisation d'un test rapide serait susceptible de réduire les coûts liés aux vaccinations par excès ainsi qu'aux injections d'immunoglobulines très coûteuses.

Cet intérêt économique pour les tests rapides est soumis à plusieurs conditions :

-*évaluer leur intérêt médical* : les performances diagnostiques intrinsèques en contexte d'urgence des tests immunochromatographiques doivent être évaluées ainsi que leur apport diagnostique (par rapport au recueil anamnestique) et les conditions de réalisations des tests. Une fois ces différents points clarifiés, l'opportunité de réaliser une analyse économique pourra être évaluée ;

-*connaître les pratiques actuelles de prophylaxie* : on ne connaît pas la part des patients ayant une injection de gammatétanos en SAU aujourd'hui. Quelle est la conduite à tenir suite à un résultat négatif du test rapide ? Quelle est la part des patients non vaccinés immédiatement mais renvoyé vers leur médecin traitant ?

-dans l'hypothèse de leur validité clinique, avoir *une utilisation rationnelle des tests rapides* : les coûts induits par l'utilisation systématique des tests rapides pourraient ne pas être compensés par les économies réalisées sur la diminution des injections d'immunoglobulines et à plus forte raison si, comme dans le cas de l'AP-HP, tous les hôpitaux facturent les tests rapides 5 fois plus que le prix d'achat du test.

¹ Les prix évoluent : en 2001, le prix public TTC des immunoglobulines s'élevait à 28,55€

² sous réserve de vérification et sous réserve également que cette situation ne soit pas spécifique à l'AP-HP

III. LITTERATURE ECONOMIQUE DISPONIBLE

La recherche documentaire a permis d'identifier dix références bibliographiques parmi lesquelles trois études publiées dans des revues scientifiques et sept communications sans publication indexée. Ces communications présentaient, dans leur ensemble, des résultats intéressants mais la méthodologie n'étant pas explicite, ces données ne pourront être exploitées.

Parmi les trois études économiques identifiées, deux étaient françaises et dataient de 2003 et 2005 et une, plus récente, était belge et datait de 2007. Toutes avaient pour objectif d'évaluer l'impact de l'utilisation des tests rapides dans les pratiques d'immunoprofylaxie en contexte d'urgence. Le test évalué dans les trois études était le Tétanos Quick Stick (TQS). Les principales caractéristiques de ces études et leurs résultats sont résumés dans le tableau 4.

Les résultats des études semblaient toutes converger vers un avantage économique du TQS à la condition d'une utilisation ciblée de ces tests. Par ailleurs l'étude française de 2005 rapportait une économie liée à l'utilisation des tests relativement faible comparée au coût lié à l'achat de TQS supplémentaires. Les résultats de l'étude belge sont à interpréter avec précaution pour des raisons de transposabilité (les prix et les modalités de prise en charge sont différents).

Une fois les performances cliniques du test évaluées, ces trois études pourront être analysées.

Avis de la CEESP

Les éléments cliniques présentés à ce stade ne permettent pas de lever toutes les incertitudes concernant les performances diagnostiques des tests.

Afin de documenter au mieux son avis quant à l'opportunité d'une évaluation économique approfondie, la commission demande que soient documentées les pratiques de prévention et de prophylaxie antitétaniques, y compris en matière de couverture vaccinale.

L'évaluation devra par conséquent se réaliser de manière séquentielle avec, dans un premier temps, une évaluation des performances des tests et un état des lieux des pratiques. En fonction des résultats de cette première étape, la Commission proposera si besoin une évaluation économique complémentaire.

Tests rapides de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique en contexte d'urgence
– Note de cadrage

Tableau 3. Caractéristiques des études économiques évaluant l'impact de l'utilisation du TQS en SAU

Pays	Références	Comparateur	Méthode	Suivi	Patient	Valorisation des coûts	Résultats	Conclusion
France	Thiebaux et col. 2003	Prise en charge des patients avec TQS versus Prise en charge des patients sans TQS	Analyse de minimisation de coût	Du 1 ^{er} novembre au 20 décembre 2001	89 patients arrivant aux urgences avec une plaie et ne pouvant justifier de leur statut vaccinal	Prix* du TQS : 4,27€ Prix* du vaccin : 1,52€ Prix* des immunoglobulines : 23,19€	Consommation d'immunoglobulines réduite de 60% Coût avec TQS : 1 744€ Coût sans TQS : 2 617€ =>économie de 873€ pour la période de l'étude	L'utilisation systématique du TQS permet de diminuer les coûts en optimisant la prescription des immunoglobulines antitétaniques
France	Lesimple et col. 2005	Prise en charge des patients avant utilisation des TQS Versus Prise en charge des patients après 6 mois d'utilisation des TQS	Etude comparative	6 mois	1 003 patients vus aux SAU pour une plaie	Prix TQS : 4,28€ Prix des immunoglobulines : 22,42€	Chute de 16% du nombre d'immunoglobulines demandées en pharmacie Economie directe de 3 812€ mais au niveau du laboratoire coût de l'achat des TQS supplémentaires : 11 520€	Economie réalisée par rapport à l'achat des tests rapides est faible mais il faut également tenir compte des coûts indirects évités (hospitalisation en réanimation d'une durée moyenne de 40 jours, etc.)
Belgique	Stubbe et col. 2007	Recueil anamnestique Versus TQS	Etude coût-efficacité prospective multicentrique en double aveugle	Entre mai et octobre 2006	498 patients présentant une plaie répartis dans 5 centres hospitaliers belges	Prix ^a du TQS : 5,70€ Prix ^a du vaccin : 3,88€ Prix ^a des immunoglobulines : 7,46€	Amélioration de la prise en charge chez 56,9% des patients pour lesquels un traitement inutile est évité Différence de coût de prise en charge par patient est de 0,76€ (11,34 sans TQS versus 10,58€ avec) mais de 8,31€ chez les moins de 61 ans	L'utilisation du TQS est coût-efficace seulement pour les patients présentant une plaie à caractère tétanigène (et pas une plaie en générale)

- Prix de l'année 2001 résultant des procédures d'achat du service hospitalier
- ^aTarifs hospitaliers

CHAMPS ET METHODE D'ÉVALUATION RETENUS

I. CHAMPS ET OBJECTIFS D'ÉVALUATION DEFINIS A L'ISSUE DU CADRAGE

I.1 Champ et intitulé d'évaluation

A l'issu de cette phase de cadrage, **2 champs principaux** d'évaluation des tests immunochromatographiques rapides ont été retenus :

- 1) Définir l'**intérêt diagnostique** de ces tests dans un contexte de prise en charge en urgence d'une blessure nécessitant l'appréciation du statut immunitaire du patient vis-à-vis du tétanos (SAU, médecine générale) ;
- 2) Préciser la **place de ces tests au sein de l'algorithme ministériel** en vigueur.

Conformément à la saisine adressée par la DGS, l'appréciation du statut vaccinal des individus vis-à-vis du tétanos **hors contexte de prise en charge en urgence d'une blessure** sera considéré **hors champ** de cette évaluation (mise à jour de vaccination, maladies immunologiques/immunodépressives intercurrentes,...). Dans la littérature consultée, le test de référence ELISA est présenté comme indiqué dans ce contexte. Cette évaluation n'a également pas pour finalité d'apprécier le ratio bénéfice-risque du protocole d'immunoprophylaxie antitétanique en vigueur (efficacité des immunoglobulines antitétaniques présentées comme débattues dans la littérature identifiée à ce stade de cadrage ; B. Blettery et al., EMC 2007).

Tenant compte des champs d'évaluation identifiée durant cette phase de cadrage, l'intitulé d'évaluation retenu a été défini comme suit : « ***Evaluation des tests rapides prédictifs de la protection antitétanique individuelle et de leur place pour optimiser la prophylaxie antitétanique des blessés vus en urgence*** ».

I.2 Questionnement d'évaluation

Compte tenu du champ d'évaluation défini ci-dessus, l'évaluation que doit mener la HAS a pour objectif de répondre aux 5 questions suivantes :

- 1) Ces tests sont-ils réalisés selon une **technique standardisée** ?
- 2) Comment sont définies les **performances diagnostiques** de ces tests, en **comparaison** aux résultats de l'examen actuel de référence, le **test ELISA** ?
- 3) Quel est l'**apport diagnostique** de ces tests en **comparaison** à celui lié à la pratique actuelle de **recueil anamnestique/consultation carnet vaccinal** ?
- 4) Eclairé de ces résultats, quelles sont les **indications de prescription** de ces tests en **contexte d'urgence** ?
- 5) Quelles **conditions de réalisation** liées au soignant et au centre garantissent les performances diagnostiques définies précédemment ?

L'appréciation de l'impact économique a pour objectif de répondre à la question suivante :

- 6) L'utilisation de ces tests entraînera-t-elle des **économies** dues à la diminution des coûts liés à l'injection d'immunoglobulines ?

L'impact économique ne pourra cependant être apprécié qu'au regard des réponses apportées aux 5 premières questions.

II. METHODE D'ÉVALUATION

II.1 Type d'évaluation devant être menée par la HAS

Une évaluation de technologie de santé sera menée par 2 services de la HAS, le Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP) et le Service évaluation économique et santé publique (SEESP). Cette évaluation sera fondée sur :

- une **analyse critique de la littérature médico-scientifique** (recherche bibliographique systématisée, sélection standardisée des études *princeps*) ;
- une **analyse critique de la littérature médico-économique** (recherche bibliographique systématisée) ;
- la **consultation d'un groupe de travail pluridisciplinaire** qui sera chargé d'apporter son appréciation de l'analyse critique de la littérature menée par la HAS et qui sera chargé de compléter cette analyse en la confrontant aux données de la pratique.

L'objectivation de fortes divergences de résultats au sein des études analysées et/ou l'objectivation d'une position non consensuelle du groupe de travail pourra motiver la consultation par la HAS d'un groupe de lecture. Ce groupe, multidisciplinaire et constitué d'un nombre plus important de membres que le groupe de travail, serait alors chargé de relire le document afin d'estimer la cohérence globale et l'applicabilité de cette évaluation.

Le rapport d'évaluation finalisé sera discuté au sein de la **Commission d'évaluation des actes professionnels** (CEAP) de la HAS pour la partie clinique et de la **Commission d'évaluation économique et santé publique** (CEESP) pour la partie d'évaluation économique, puis **validé** par le **Collège** de cette institution.

II.2 Analyse critique de la littérature

L'évaluation de la HAS s'appuiera sur une **recherche bibliographique systématique**. Une **procédure de sélection standardisée** sera définie au moment de l'évaluation (critères d'inclusion et d'exclusion). Cette sélection permettra de définir les performances et l'intérêt diagnostiques et, en fonction des données obtenues, l'intérêt économique des tests rapides immunochromatographiques, les **critères d'évaluation** qui seront utilisés étant définis ci-dessous.

II.2.1 Critères principaux d'évaluation des performances diagnostiques

Les performances diagnostiques intrinsèques des tests immunochromatographiques rapides seront appréciés de façon usuelle, au travers d'un couple de sensibilité/spécificité de détection du statut immunisé vis-à-vis du tétanos. Le test de référence considéré sera le test ELISA (Tétanos EIA, inscrit à la NABM, disposant d'un marquage CE, réalisé par les laboratoires de biologie médicale), appliqué en respectant le seuil défini par l'OMS (0,1 UI/mL de sérum).

II.2.2 Critères principaux d'évaluation de l'intérêt diagnostique

L'intérêt diagnostique des tests rapides immunochromatographiques sera apprécié au moyen de rapports de vraisemblance, rapports permettant de définir la probabilité post-test que le patient soit immunisé contre le tétanos.

Les rapports de vraisemblance seront calculés au moyen des couples sensibilité/spécificité présentés ci-dessus et en considérant comme probabilité pré-test, la proportion de patients considérés comme correctement immunisés vis-à-vis du tétanos selon les données épidémiologiques (données InVS notamment).

Dans cette démarche, et afin de contribuer à rationaliser la définition d'indications de prescriptions, divers contextes épidémiologiques (adulte vs enfant, homme vs femme, âge du

patient, ...) seront envisagés selon la disponibilité et la robustesse de données spécifiques disponibles (données de couverture vaccinale des populations cibles considérées).

II.2.3 Critères principaux d'évaluation de l'intérêt économique

Les résultats issus de l'analyse de la performance et l'intérêt diagnostiques détermineront l'intérêt de l'évaluation économique.

Les pratiques actuelles de prophylaxie (part des patients ayant une injection de gammatéanos en SAU ; part des patients non vaccinés immédiatement et renvoyé à leur médecin traitant, etc.) devront être connues.

Le prix des tests (prix d'achat et prix de facturation) devra être précisé afin de savoir si l'utilisation systématique de ces tests pourra être compensée par les économies réalisées sur la diminution des injections d'immunoglobulines.

II.3 Experts interrogés par la HAS

Conformément aux éléments précisés ci-dessus, la HAS devra interroger des experts réunis en groupe de travail. Il s'agira ainsi de représentants des organismes professionnels impliqués par cette évaluation, ainsi que de représentants des institutions concernées par cette évaluation.

II.3.1 Organismes professionnels concernés

La HAS constituera un groupe de travail de 15 représentants de :

- Urgentiste adulte (n=4) et pédiatrique (n=1) (SFMU-SFP) : 5 représentants ;
- Médecine générale (SFMG-RSSMG-CNGE-UNAFORMEC-SFTG) : 4 représentants ;
- Biologie médicale (SFBC-SFM) : 2 représentants ;
- Médecin infectiologue (SPILF / SFI) : 2 représentants ;
- Réanimateur (SFAR-SRLF) : 1 représentant ;
- Infirmier (SAU) : 1 représentant ;
- Economiste de la santé (CES) : 1 représentant.

Les professionnels sollicités seront sélectionnés par la HAS à partir des listes d'experts proposées par les organismes professionnels.

II.3.2 Institutionnels concernés

La HAS sollicitera également la participation conjointe au groupe de travail de 3 représentants de :

- InVS (données épidémiologiques du tétanos à la base de la détermination de l'impact clinique de l'utilisation des tests immunochromatographiques rapides, couverture vaccinale) ;
- Ministère de la santé (programme de vaccination, recommandation de prise en charge des plaies tétanigène en SAU, cadre de la biologie délocalisée) ;
- Afssaps (matéiovigilance, conditions de réalisation).

II.4 Définition des conditions de réalisation

Dans l'hypothèse d'une validation de ces tests immunochromatographiques rapides, leurs conditions de réalisation devront être définies en confrontant principalement :

- les modalités de réalisation préconisées par l'**industriel** se référant aux études de **développement technique** ;
- le lien éventuel établi entre les conditions de réalisation de ces tests et leurs performances diagnostiques au sein des **études cliniques de validation analysées** ;
- les **données de la pratique** indiquées par les experts consultés ;
- les **données réglementaires et organisationnelles en vigueur** (réglementation de la biologie médicale).

Dans cet objectif, il conviendra ainsi de définir :

1. le **lieu de réalisation** de ces tests en confrontant les possibilités de réaliser ces tests en SAU vs au laboratoire de biologie médicale (cadre de la biologie délocalisée), et en appréciant les possibilités de réaliser ces tests en établissement de santé vs en cabinet (médecine générale) ;

2. les **modalités** de consignation, de validation et de transmission du **résultat** des tests rapides ;
3. le **personnel habilité à lire** ces tests ;
4. la nécessité voire les modalités de **formation** des lecteurs de ces tests ;
5. la nécessité du recours à un système de **lecture automatisée** ;
6. la nécessité du recours à un **contrôle qualité**.

II.5 Publications envisagées et calendrier prévisionnel

II.5.1 HAS

Un **rapport d'évaluation** présentant l'argumentaire dans son intégralité sera décliné en un document court et éventuellement en un document d'avis de la HAS quant à l'inscription administrative des tests rapides.

Au niveau national, un communiqué de presse sera produit et le texte court sera proposé à des revues médicales pour publication. Au niveau international, un résumé INAHTA sera réalisé.

Le groupe de travail prévisionnel est le suivant :

- groupe de travail : février 2010 ;
- validation par les commissions de la HAS : mars 2010 ;
- validation par le collège de la HAS : avril 2010.

II.5.2 Direction générale de la santé

La diffusion d'une circulaire d'information sur la conduite à tenir face à blessure est également envisagée par la DGS, ce fonction des conclusions de cette évaluation.

ANNEXES

I. CALENDRIER DE VACCINATION EN FRANCE

Le calendrier vaccinal présenté dans ce document est établi par la DGS en 2008 (*Guide des vaccinations, édition inpes 2008*) et validé par le Haut Conseil de Santé publique en 2009 (*BEH, 16-17, 20/04/2008*).

I.1 Vaccination des nourrissons et enfants

I.1.1 Primovaccination

3 doses de vaccin à partir de l'âge de 2 mois, avec au moins 1 mois d'intervalle entre chaque dose.

I.1.2 Rappels

- 1^{er} rappel : 1 an après la 3^{ème} dose de vaccin (soit vers 16-18 mois) ;
- 2^{ème} rappel : recommandé à 6 ans / 3^{ème} rappel : entre 11 et 13 ans / 4^{ème} rappel : entre 16 et 18 ans.

I.2 Vaccination des personnes de plus de 18 ans

I.2.1 Adulte sans primovaccination

- Primovaccination : 2 doses de vaccin administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivie d'une troisième 6 à 12 mois après la deuxième ;
- Rappel : tous les 10 ans.

I.2.2 Adulte correctement vacciné (cf. protocole 2.1.1. ci-dessus)

- Rappel tous les 10 ans

II. PLAQUETTE DE PRESENTATION DES TESTS IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES RAPIDES

II.1 Tetanus Quick Stick

Tétanos Quick Stick

Plaie et prévention du TÉTANOS
Prenez la bonne décision !



Utilisation **Simple**
 Résultat **Rapide**
 Réponse **Fiable**

Le T.Q.S est un test immunochromatographique de détection des anticorps antitétaniques permettant d'évaluer le statut immunitaire du patient

Tétanos Quick Stick

Prélèvement correct

1 Déposer le volume total prélevé dans le puits de réaction du test

2 Ajouter 3 gouttes de diluant en tenant le flacon verticalement

3 Lire au bout de 10 minutes

Test positif
deux bandes colorées devant les lettres T et C

Test négatif
une bande colorée devant la lettre C

PATIENT PROTÉGÉ
INSUFFISAMMENT PROTÉGÉ

Option : lecture automatisée à l'aide du TQS reader



Performances du test

La reproductibilité
 La reproductibilité intra-lot a été déterminée en testant 10 fois consécutivement 3 échantillons contenant respectivement 0 ; 0,5 et 20 UI/ml d'anticorps antitétaniques. Les valeurs négatives et positives attendues ont été retrouvées dans 100 % des cas.
 La reproductibilité inter-lot a été déterminée selon le même protocole sur 2 lots différents de Tétanos Quick Stick. De nouveau, les valeurs négatives et positives attendues ont été retrouvées dans 100 % des cas.

Seuil de calibration
 Le test est calibré selon les recommandations de l'OMS définissant le taux d'anticorps antitétaniques protecteurs. L'évaluation internationale utilisée pour la calibration est le IE3. La limite inférieure détectée est de 0,2 UI/ml sur sang total (soit 0,1 UI/ml sur sérum).

Interférences
 Aucune interférence n'a été observée avec des taux élevés de bilirubine, d'hémoglobine, d'albumine et de cholestérol ou la présence de facteurs rhumatoïdes.

Validation par rapport à l'ELISA
 • 202 échantillons ont été testés en parallèle par le TQS et par un Elisa commercial

	Elisa+	Elisa-	Total
TQS+	160	0	160
TQS-	7	35	42
Total	167	35	202

Sensibilité : 95,8 % Spécificité : 100 %
 VPP : 100 % VFN : 83 %

Études récentes (liste non exhaustive)

2000 : Étude monocentrique sur 1018 patients, Hôpital Lariboisière, Paris, Elcharrat D., Cantouille N., Sanson Le Pors M., Bombardier F., Arroyo L.

2001 : Étude multicentrique TeqQuick3000 sur 37 Centres Hospitaliers Français et 989 patients. Espinoza P., Colombet L., Chasteller G., Sanson Le Pors M., Couderc B., Sargues C., JEIL, revue d'expressions scientifiques du SMOU et de la SFMU, 2002 hors série 1 (05) 78.

2001 : Intérêt clinique et économique d'un test rapide de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique. Thiébaux L., Chardon A., De-mange C., J Pharm Clin 2003 ; 27 : 31-5.

2002 : Evaluation du test sanguin Tétanos Quick Stick en situation d'urgence. Immunoprotecteur et Biologie Spécialisée 17 (2002) : 320-5.

2003 : Double lecture du Tétanos Quick stick dans un SAMU. Etude rétrospective sur 3 mois. Hôpital Pasteur Colmar. Bore C., Gire C., Nahi A., Nahi M., Dangreter G., J Urgence Pratique 2004 : 1956.

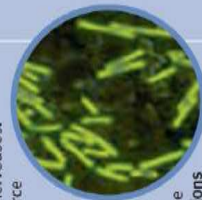
2003 : mise en place du Tétanos Quick Stick aux urgences du CH de Douai (sui). Evaluation. Lesimple E., Debrulle C., Averland B., Hever P., Corraze 2003.

Tétanos Quick Stick

Contexte clinique

Le tétanos est encore un problème de santé publique, touchant chaque année, dans le monde, plusieurs centaines de milliers d'individus.

La toxine tétanique, produite par *Clostridium tetani*, a la capacité de se fixer sur les cellules nerveuses.



On suppose que la toxine tétanique exerce son action pathogène au niveau du système nerveux central en inhibant le relargage des neurotransmetteurs. *Clostridium tetani*, grâce à sa capacité de sporulation, est un germe présent dans notre environnement quotidien : sols, pousssières et même tube digestif de nombreux animaux de compagnie. Le germe pénètre dans le corps à l'occasion de lésions cutanées, le plus souvent des petites plaies ou des coupures légères, à première vue sans gravité.

L'immunisation vaccinale par l'anatoxine tétanique, a prouvé son efficacité dans la prévention du tétanos. Cependant les personnes âgées, les femmes et les personnes provenant de pays où la vaccination est peu pratiquée, restent des catégories à risque.

Évaluation du statut vaccinal lors d'une plaie

Toute plaie, même minime, expose au risque de tétanos, justifiant une évaluation des circonstances de l'exposition telle que ainsi qu'une détermination du statut vaccinal du patient. Malheureusement, ce statut est difficile à évaluer, peu de patients se présentant aux urgences avec leur carnet de vaccination (2 % environ)(1). De même, comme le montrent de nombreuses études, l'interrogatoire est peu fiable, voire impossible (2,3) ; il en résulte des sous-prescriptions et sous-prescriptions d'immunoglobulines et de vaccins.

Le TQS est un outil diagnostique visant à connaître le statut vaccinal réel du patient et ainsi, en présence d'une plaie tétanigène, de décider de l'instauration ou non d'une immunoprophylaxie.

(1) Situation vaccinale antitétanique et statut immunitaire des patients consultant au service d'accueil des urgences du Centre-Hospitalier d'Amneville (étude comparative). Tamy H. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier, Faculté de Médecine de Grenoble, 1995.
 (2) Intérêt clinique et économique d'un test rapide de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique. Thiébaux I, Clouston A, Demange D. J Pharm Clin 2002 ; 22 : 33-5.
 (3) Mise en place d'un test immunochromatographique visant à connaître le statut vaccinal antitétanique des patients dans un service d'urgences. Chamié L. Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Bordeaux II.

Tétanos Quick Stick

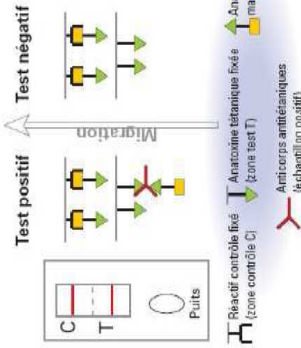
Principe du test

Le TETANOS QUICK STICK est un test immunologique rapide, basé sur le principe de l'immunochromatographie.

Cette méthode utilise la combinaison de l'anatoxine tétanique couplée à l'or et de l'anatoxine tétanique fixée à la phase solide.

L'échantillon de sang, de sérum ou de plasma est déposé dans le puits approprié du test. On ajoute ensuite le diluant dans le même puits. Le diluant migre sur le stick, entraînant l'anatoxine marquée à l'or qui forme un complexe avec les immunoglobulines antitétaniques présentes dans l'échantillon. Ces complexes réagissent avec l'anatoxine immobilisée entraînant l'apparition d'une ligne colorée rose dans la fenêtre "T".

En l'absence d'immunoglobuline antitétanique dans l'échantillon, aucune ligne colorée n'apparaît dans la fenêtre "T". L'excès de conjugué à l'or est capté par un réactif contrôle fixé au niveau de la fenêtre "C", pour former une ligne rose, témoin du bon fonctionnement du test.



TQS Reader

Lecture automatisée

- Pour standardiser la lecture et faciliter l'interprétation des résultats d'échantillons ayant un taux de anticorps proche du seuil de calibration. L'élution du résultat assure la traçabilité.



Contenu du coffret

- 40 tests sous conditionnement unitaire
- 40 pipettes jetables calibrées à 20 µl
- 40 lancettes à usage unique
- 2 flacons de diluant
- 80 étiquettes pour l'identification et la traçabilité







Conservation et stabilité

- Les tests TQS se conservent entre 4°C et 30°C
- La date de péremption est indiquée sur les coffrets

Échantillons

- Le TQS peut être réalisé à partir de sang total prélevé au bout du doigt, à partir de sérum ou de plasma (EDTA uniquement).
- Le sang est obtenu par piqûre au doigt (lancettes fournies).
- Les échantillons sont, idéalement, testés immédiatement. Sinon ils peuvent être conservés entre 2 et 8°C pendant 3 jours maximum. Au-delà ils doivent être congelés.

II.2 Informations publiques disponibles sur le site de la société « ALL DIAG » (TETANOTOP)

MODE DE PRÉLÈVEMENT SUR SANG CAPILLAIRE	MODE DE PRÉLÈVEMENT SUR SANG VEINEUX
<p>1</p> 	<p>1</p> 
<p>Nettoyer le doigt et piquer la pulpe du doigt avec une lancette à usage unique.</p>	<p>Déposer une goutte de sang sur la lame à l'aide de la pipette fournie.</p>
<p>2</p> 	<p>2</p> 
<p>Poser l'extrémité basse de la bandelette sur la goutte de sang, laisser en contact 5 secondes environ.</p>	<p>Poser l'extrémité basse de la bandelette sur la goutte du sang, laisser en contact 5 secondes environ.</p>
<p>3</p> 	
<p>Déposer 6 gouttes de tampon diluant dans le tube fourni.</p>	
<p>4</p> 	
<p>Insérer la bandelette dans le tube de dilution. Tapoter la bandelette au fond du tube. Lire le résultat à la cinquième minute. Ne pas lire au-delà de 10 minutes.</p>	

III. VACCINATION ET IMMUNOPROPHYLAXIE ANTITÉTANIQUES A L'ETRANGER

III.1 Durée de protection induite par la vaccination antitétanique : une considération internationale variable

- Au Royaume-Uni, un patient est considéré immunisé à vie contre le tétanos s'il a reçu 5 injections de vaccin antitétanique (durant enfance-adolescence selon un schéma similaire à celui recommandé en France ; à l'âge adulte si non vacciné avant, selon 3 injections à 1 mois puis 2 injections après 10 et 20 ans respectivement)(circulaire http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Professionalletters/Chiefmedicalofficerletter/s/DH_4004831, août 2002, *Department of Health*). Par conséquent, un rappel tous les 10 ans du vaccin antitétanique n'apparaît pas recommandé dans ce pays.
- Au Canada, un patient semble considéré immunisé à vie contre le tétanos s'il a reçu 4 injections de vaccin antitétanique (Guide canadien d'immunisation, 7^{ème} édition, 2006 ; <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf-fra.php>).
- En France, il semblerait que la quasi-exclusivité des cas de tétanos surviennent chez des patients n'ayant pas eu de primovaccination antitétanique complète (*Auffret Y et al., La revue du praticien, 2008 ; Antona D BEH 2008*).

III.2 Variabilité inter-pays des pratiques de prophylaxie antitétanique lors de plaie

III.2.1 Un champ de prescription d'immunoglobuline antitétanique plus limité à l'étranger ?

Chez un patient ayant reçu une primo-vaccination antitétanique adéquate (3 injections au moins à 1 mois d'intervalle), l'injection d'immunoglobuline antitétanique humaine ne serait :

- jamais recommandée quelle que soit le risque tétanigène de la plaie présentée aux Etats-Unis et en Suisse ;
- recommandée au Royaume-Uni et au Canada (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-tet-fra.php#sero>) que lors de plaie à très haut risque tétanigène, situation définie par une plaie montrant des signes francs de contamination plausible par *Clostridium tetani* (exemple pris d'une plaie souillée par du fumier).

III.2.2 Une quantité moindre d'immunoglobuline antitétanique humaine injectée à l'étranger ?

- Aux Etats-Unis et en Suisse, une seule posologie d'immunoglobuline humaine antitétanique est injectée : 250 UI.
- Au Royaume-Uni, 500 UI d'immunoglobuline antitétanique humaine sont injectés seulement si une plaie à risque tétanigène a évolué plus de 24 heures avant traitement ou si le risque tétanigène est élevé.

III.2.3 Un champ plus limité de prescription du rappel de vaccination antitétanique à l'étranger ?

Au Royaume-Uni et au Canada, aucun rappel du vaccin antitétanique n'est effectué chez les patients ayant reçu une primo-injection complète lors de plaie, quelle qu'en soit son risque tétanigène.

IV. GAMMATETANOS® : AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DE 2001

A G E N C E

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION du 7 février 2001

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans par arrêté du 26 mars 1998 - (J.O. du 5 avril 1998)

GAMMATETANOS 250 UI / 2ml, solution injectable (IM), 2ml de solution en seringue pré-remplie munie d'une tige poussoir, une aiguille (B/1).

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Immunoglobuline humaine tétanique

Liste I

Date de l'AMM : 10 juin 1997

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

I CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Immunoglobuline humaine tétanique

Indication :

- Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue.
- Traitement du tétanos déclarée.

Posologie et mode d'administration :

Posologie

- Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue :

La posologie habituelle est de 250 UI, en association avec le traitement symptomatique des blessures ou morsures. Cette dose peut être doublée en cas de plaie infectée ou si la blessure a eu lieu plus de 24 heures auparavant ou pour les adultes dont le poids est supérieur à 80 kg.

La dose minimale est de 2 ml y compris pour les enfants, nourrissons, prématurés ou nouveau-nés hypotrophiques.

La vaccination tétanique doit être associée, selon les recommandations en vigueur.

- Traitement du tétanos déclarée : 3000 à 6000 UI.

Mode d'administration

GAMMATETANOS doit être injecté lentement par voie intramusculaire soit dans l'épaule (deltoïde) soit dans le quadrant supéro-externe de la fesse.

Si la voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles de la coagulation), l'injection peut être réalisée en sous-cutanée à condition d'exercer une compression manuelle au point d'injection. Si des doses supérieures à 4 ml doivent être administrées, fractionner la dose et effectuer les injections en plusieurs points séparés. Après l'injection, il est conseillé de masser légèrement le point d'injection.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la commission du 19 novembre et 3 décembre 1997

Compte tenu :

- des inconvénients majeurs en termes d'accidents allergiques, anaphylactiques et sériques du sérum antitétanique Pasteur anciennement utilisé
- de son efficacité curative et préventive
- de sa bonne tolérance

la commission estime que le service médical rendu par cette première immunoglobuline humaine antitétanique est majeur.

III- MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique

06 : Immunosérums et immunoglobulines

B : Immunoglobulines

B : Immunoglobulines spécifiques

02 : Immunoglobuline antitétanique

Classement dans la nomenclature ACP

J : Anti-infectieux

C6 : Prévention des infections

P2 : Immunosuppléant

2 : Immunoglobulines

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique.

Il n'existe aucune immunoglobuline humaine tétanique comparable.

Médicaments à même visée thérapeutique

IMMUNOGLOBULINE TETANIQUE EQUINE PASTEUR 1500 UI (ancienne dénomination : SERUM ANTITETANIQUE PASTEUR)

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Le GAMMATETANOS n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans les panels de prescription. La Commission ne dispose pas d'autres données de prescription.

Réévaluation du service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe une alternative médicamenteuse. Le service médical rendu est important.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%