

Antiseptie de la peau saine

Passage à la chlorhexidine pour tout ? pour tous ?

Pt' êt ben qu'oui, Pt' êt ben qu'non



Martine Aupée, CPias Bretagne

Delphine Verjat-Trannoy, CPias Ile-de-France

Passage à la CHX pour tout ?

- tous les actes ?
- peau saine, muqueuses ?
- toute spécialité ?

Passage à la CHX pour tous ?

- enfants ?
- adultes ?
- femmes enceintes ?
- personnes allergiques ?

Objectifs de l'antiseptie

Détruire de façon momentanée les micro -
organismes présents :

- sur les tissus vivants (peau et muqueuses saines) on parle de désinfection
- sur peau lésée, on parle d'antiseptie

Tous les antiseptiques majeurs atteignent cet objectif

Qu'est-ce que la chlorhexidine ?

- Synthétisée en 1950
- Commercialisée en France à partir de 1972
- C'est un bisbiguanide
 - Ces 2 groupements \Rightarrow activité antimicrobienne
- C'est le digluconate de chlorhexidine qui est le plus utilisé : $C_{34} H_{54} C_{12} N_{10} O_{14}$
- C'est un tensio-actif cationique

Comment agit la chlorhexidine?

- Altération de la membrane bactérienne ou fongique
- Fuite des éléments intra-cytoplasmiques à faible concentration
- Coagulation à forte concentration

Produits à base de chlorhexidine

- Hibitane Champ 0.5% (CHX associée à l'éthanol) et autres CHX alcooliques colorées ou non.
- Chloraprep[®] , CHX à 2% dans l'isopropanol à 70%, colorée, avec applicateur (3 - 10,5 - 26 ml)
- Hibiscrub 4%, savon antiseptique
- Biseptine[®] 0.25% (CHX associée à un ammonium quaternaire + alcool benzylique 4%)

Intérêt de la chlorhexidine

- Antiseptique à spectre large
- Son action est potentialisée par l'alcool, par les ammoniums quaternaires qui augmentent sa solubilité
- Son effet rémanent est très intéressant (jusqu'à 6 heures, Goldenberg 2006)

Efficacité des produits à base de CHX

CHX-OH 0,5%

- Essais comparatifs randomisés critère de jugement réduction de la flore cutanée (Kaiser 1988, Garibaldi 1988, Leclair 1988)
- Etudes sur ISO (Brown 1984, Hayek 1987, Cohidon 2000)
- Revues de la littérature
 - Cathéters centraux : Mallaret 1997, Legras 1997, Chalyakunapruk 2002, Clévenot 2003...
 - ISO : Gilliam 1988, Huber 1999, Hajjar 2003

Efficacité des produits à base de CHX

CHX-OH 2%

In vivo

Essai prospectif multicentrique randomisé réalisé dans 11 unités de soins intensifs comparant la préparation cutanée avant insertion d'un cathéter veineux central, artériel ou d'hémodialyse. La chlorhexidine à 2% (Chloraprep®) est comparée à la PVPi alcoolique, avec ou sans déterSION préalable.

Critères de jugement : survenue d'une infection sur CVC, d'une bactériémie sur CVC et colonisation des CVC

Mimoz O et al . Skin antisepsis with chlohexidine-alcohol versus povidone iodone-alcohol, with or without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection : an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. The Lancet, september 18,2015

Efficacité des produits à base de CHX

CHX-OH 2%

Incidence infection sur cathéter pour 1000 journées - cathéter
[95%CI*]

CHX-OH : 0,28 pour 1000 Journées-cathéter (6 infections)
PVP1-OH : 1,77 pour 1000 Journées-cathéter (39 infections)
p=0,0002

Incidence bactériémies sur cathéter pour 1000 journées -cathéter
[95%CI*]

CHX-OH : 0,28 pour 1000 Journées-cathéter
PVP1-OH : 1,32 pour 1000 Journées-cathéter (p=0,003)

Incidence colonisation des cathéters pour 1000 journées -cathéter
[95%CI*]

CHX-OH : 3,34 pour 1000 Journées-cathéter
PVP1-OH : 18,74 pour 1000 Journées-cathéter (p<0,0001)

La déterSION préalable ne réduit pas le nombre de colonisations, ni d'infections, ni de bactériémies.

Efficacité des produits à base de CHX

CHX-OH 2%

In vivo

- Essai prospectif monocentrique randomisé comparant CHX 2% + 70% IPA vs PVPI Alc
- Critère de jugement : ISO
- Résultats
 - CHX 2% + 70% 23/572 (4%)
 - PVPI Alc 42/575 (7,3%) RR 0,655 p= 0,02

Tuuli MG et al Randomized trial comparing skin antiseptic agents at ceserean delivry. N Engl J Med 2016; 374(7):647-655

Efficacité des produits à base de CHX

Biseptine®

- Critère de jugement réduction de la flore cutanée
 - Biseptine vs placebo (Folléa 1997), réduction de la flore cutanée de 1,7 à 1,8 log
 - Biseptine versus CHX-OH 0,5% 4 temps à T2mn, T1h, T3h (Traoré 1998). Efficacité moins bonne sur la peau de l'avant-bras à 2mn. Le taux de réduction obtenu est > 1,4 log.
- Critère de jugement infections sur CVC et CVA, essais comparatifs randomisés
 - Biseptine vs Bétadine dermique (Mimoz 1996). Moins d'ILC dans le groupe Biseptine
 - Biseptine versus Bétadine alcoolique (Mimoz 2007). Moins de CVC colonisés et moins de bactériémies dans le groupe Biseptine

Facteurs inhibants et incompatibilités

Incompatibilité avec :

- les savons,
- les chlorés,
- les iodés.

Tolérance des produits à base de CHX

PHARMACOLOGIE EXPÉRIMENTALE

In vitro

ÉVALUATION DE LA CYTOTOXICITÉ DES ANTISEPTIQUES
UTILISÉS EN PRATIQUE COURANTE SUR DES CULTURES
DE FIBROBLASTES ET DE KÉRATINOCYTES

A. FABREGUETTE, S. ZHI HUA,
F. LASNE, O. DAMOUR

- Moins toxique pour les cultures de kératinocytes et fibroblastes (Fabreguette, Path Biol 1994)
- Du plus toxique au moins toxique

**Bétadine® Scrub > Bétadine® gynécologique ou
dermique > Hibitane® > Biseptine®.**

Tolérance des produits à base de CHX

- In vivo : tolérance et absorption muqueuse

Use of Vaginally Administered Chlorhexidine During Labor to Improve Pregnancy Outcomes

Robert L. Goldenberg, MD, Elizabeth M. McClure, Sarah Saleem, MD, Dwight Rouse, MD, and Sten Vermund, MD, PhD

VOL. 107, NO. 5, MAY 2006

OBSTETRICS & GYNECOLOGY

1. CHX aqueuse sur muqueuse vaginale (Wilson C. 2004. JAIDS) :
 - Cc : 1% : sensations de brûlures chez 13% des femmes
 - Cc : 2% sensations de brûlures chez 32% des femmes
2. CHX scrub 4% pour la douche et application CHX aqueuse sur muqueuse vaginale (Nilsson. 1989. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology)
 - Détection CHX dans le sang des parturientes, seuil de détection 10ng/mL
 - 35% des femmes au-dessus du seuil de détection (10 à 83ng/mL).
 - Aucun effet cumulatif mis en évidence. Pour le groupe témoin CHX appliquée sur la peau, pas de détection de CHX dans le sang.

Règles d'utilisation des ATS

- Utiliser des antiseptiques à spectre large
- Respecter les contre-indications des ATS
- Préférer les antiseptiques en phase alcoolique pour une efficacité immédiate et un séchage rapide sur peau saine
- Noter les dates de péremption des flacons
- Ne mélanger pas les antiseptiques
- Refermer les flacons entre deux utilisations
- Se désinfecter les mains avant de réaliser la désinfection cutanée
- Ne pas appliquer l'ATS en excès
- Ne pas laisser l'ATS en contact prolongé avec la peau
- Attendre le séchage complet de l'antiseptique avant de réaliser le geste

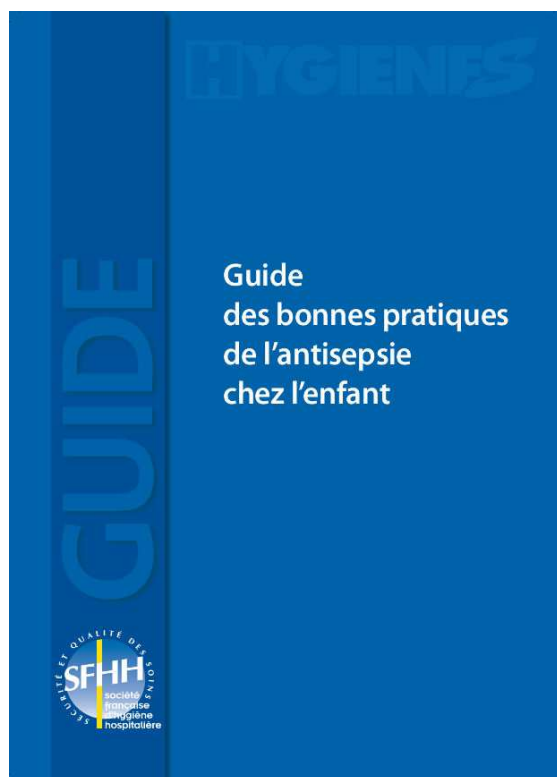
Désinfection de la peau saine

Vérifier la propreté de la zone concernée par l'acte

- Si zone propre : désinfection par ATS alcoolique coloré ou non selon le type d'acte
- Si zone souillée ou visuellement sale :
 - déterSION préalable avec un savon compatible avec l'ATS, rinçage, séchage
 - si savon doux (tensio-actif anionique), rinçage +++ si utilisation de chlorhexidine ou de produits chlorés

Passage à la CHX pour tous ?

Cas particulier de l'enfant



ANTISEPSIE DE LA PEAU SAINÉ POUR LA MISE EN PLACE DE CATHETERS VASCULAIRES, LA RÉALISATION D'ACTES CHIRURGICAUX ET LES SOINS DU CORDON CHEZ LE NOUVEAU-NÉ AGE DE MOINS DE TRENTE JOURS ET LE PRÉMATURÉ

Avis de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) – Janvier 2011

Considérant d'une part que :

1. chez le nouveau-né à terme, si l'épaisseur de la couche cornée (stratum corneum) de l'épiderme est sensiblement égale à celle de l'adulte, le danger des traitements cutanés tient à la disproportion entre la surface cutanée étendue et le faible poids de l'enfant expliquant qu'une application locale peut rapidement concerner 30 % de la surface corporelle ;
2. chez le prématuré, notamment si l'âge gestationnel est inférieur à 32 semaines d'aménorrhée (SA), les structures de la peau étant immatures (finesse du stratum corneum et fonction barrière peu développée) et la surface corporelle plus petite, les risques de pénétration des produits tensio-actifs et des antiseptiques sont augmentés ce qui l'expose à des risques toxiques ;
3. chez le nouveau-né à terme, la flore cutanée « résidente », propre à chaque individu et ayant un rôle protecteur, atteint son équilibre en une semaine; elle est composée de bactéries à Gram positif (*Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium sp.*, *Corynebacterium sp.*);
4. chez le prématuré hospitalisé, la flore cutanée est très influencée par l'écologie microbienne hospitalière (avec une flore éventuellement résistante aux antibiotiques), l'intensité des soins et l'utilisation des antibiotiques; elle est constituée essentiellement de staphylocoques à coagulase négative dont la distribution anatomique est très hétérogène (surtout l'ombilic, les plis, les fesses et la plante des pieds) ;
5. la contamination peut être d'origine exogène mais également d'origine endogène, par exemple à partir de la flore intestinale (translocation intestinale), ce qui représente un mode de contamination peu accessible à la prévention en l'état actuel des connaissances ;
6. les micro-organismes responsables d'infections associées aux soins (IAS) sont des bactéries avec par ordre de fréquence décroissante: les staphylocoques à coagulase négative, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* mais aussi des champignons comme *Candida albicans* [1] ;
7. de nombreux facteurs de risque favorisent la survenue d'infections associées aux soins (IAS), plus particulièrement chez le nouveau-né en maternité ou le prématuré, parmi lesquels : un faible poids de naissance (inférieur à 1500 g), une hospitalisation en réanimation, des procédures invasives multiples, l'alimentation parentérale prolongée [2] ;

SF2H – Janvier 2011

Page 1 sur 6



[Avis Antiseptie de l'enfant, SFHH, janvier 2011](#)

Cas particulier de l'enfant

- Disproportion surface cutanée/poids
- Chez le prématuré
 - De moins de 32 SA : peau immature
 - Hospitalisé : flore cutanée influencée par l'environnement, l'intensité des soins, l'utilisation d'ATB
- Prudence dans l'utilisation des antiseptiques quels qu'ils soient chez l'enfant de moins de 30 mois
 - Perturbation fonction thyroïdienne et rénale pour la PVPI
 - Risques de brûlures si contact prolongé (CHX et chlorés)

Enfants et produits iodés

LINDER ET AL.

THE JOURNAL OF PEDIATRICS
SEPTEMBER 1997

Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants

Nehama Linder, MD, Nadev Davidovitch, MD, Brian Reichman, MBChB, Jacob Kuint, MD, Daniel Lubin, MD, Joseph Meyerovitch, MD, Ben-Ami Sela, PhD, Zipora Dolfín, MD, and Joseph Sack, MD

- 128 prématurés ≤ 2000 gr et ≤ 35 SA, à J10 dans 2 USI néonatalogie
- PVPI (73 enfants) vs CHX-OH 0,5% (55 enfants)
- PVPI utilisée pour toutes les césariennes et pour les soins de cordon et essuyée à l'alcool après application dans le groupe PVPI
- Augmentation significative de la TSH ≥ 30 mIU/L chez 21% des enfants exposés à l'iode vs 0 dans le groupe CHX et ce d'autant que les enfants sont de plus grands prématurés
- Taux d'iode urinaire dans le groupe PVPI 2115 à 18 900 $\mu\text{g/L}$ vs 55 à 100 $\mu\text{g/L}$ dans le groupe CHX-OH

Enfant et produits iodés

Transcutaneous Iodine Absorption in Infants Undergoing Cardiac Operation

I. M. Mitchell, FRCS, J. C. S. Pollock, FRCS, M. P. G. Jamieson, FRCS,
K. C. Fitzpatrick, PhD, and R. W. Logan, FRCP(Glasg)

Departments of Cardiac Surgery and Biochemistry, Royal Hospital for Sick Children, Yorkhill, Glasgow, Scotland

- 17 enfants de moins de 3 mois (1 – 84 j), nécessitant une chirurgie cardiaque
- 15 désinfections cutanées avec PVPi (20 à 30% de la surface corporelle) et 2 CHX-OH 0,5%
- 5 champ pré-imprégnés d'iode
- Mesure de l'iode plasmatique avant préparation, puis 6, 12, 18 et 24h après
- Augmentation de l'iode plasmatique de 160 à 1440%
- Pic entre 12 et 18h

Because of the potential consequences of this in terms of metabolic dysfunction, exacerbated hypothyroidism, and an increased risk of renal failure, we believe that a skin preparation that does not contain iodine should be used in infants less than 3 months of age. If this is not acceptable for reasons of antisepsis, then we believe that the iodine should be washed off immediately with sterile saline solution.

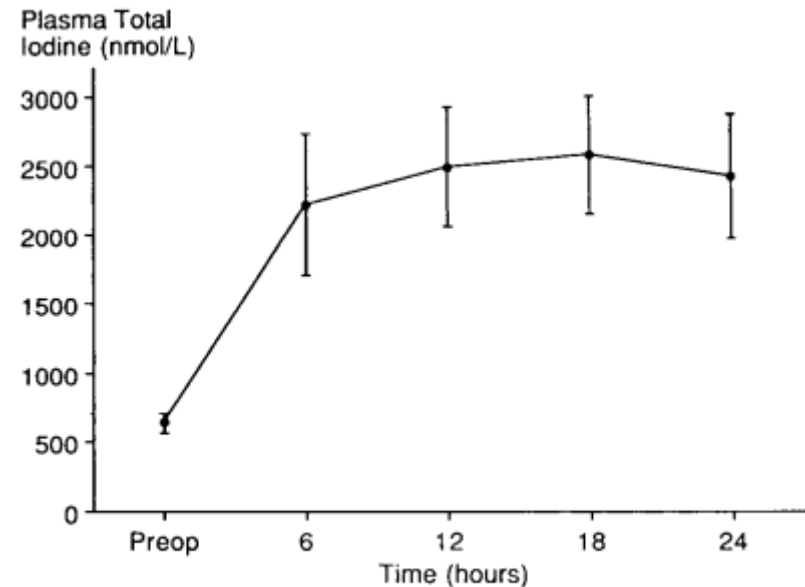


Fig 2. Plasma total iodine concentrations in 15 infants after skin preparation with povidone-iodine (mean and one standard deviation).

Enfant et produits iodés

VIDAL 2018
Médicaments

Mise à jour du 19/01/2018

DC CONTRE-INDICATIONS [\(début page\)](#)

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les situations suivantes :

- Antécédent d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés. Les réactions d'intolérance (réactions anaphylactoïdes) aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Betadine.
- **Prématuré et nouveau-né (âgé de moins de 1 mois).**

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT [\(début page\)](#)

Grossesse :

Les médicaments à base d'iode ne doivent pas être administrés pendant le 3^e trimestre de la grossesse. En effet, leur utilisation, soit prolongée, soit proche du terme, entraîne une résorption significative de l'iode avec, pour conséquence, un risque de retentissement fœtal (hypothyroïdie ou goitre néonatal).

En conséquence, par mesure de précaution, l'utilisation du médicament est déconseillée tout au long de la grossesse.

Allaitement :

L'iode passant dans le lait, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES [\(début page\)](#)

- En cas d'administrations répétées et prolongées, il peut se produire une surcharge iodée susceptible d'entraîner un dysfonctionnement thyroïdien, notamment chez le prématuré, le nourrisson.
- Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde ont été décrites avec des produits contenant de la povidone, dont Betadine.
- En cas d'application sur de larges surfaces, des effets systémiques ont été observés : trouble de la fonction rénale avec acidose métabolique.
- Des réactions cutanées locales peuvent se produire : dermites caustiques à type de brûlures en cas de macération et eczéma de contact.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI [\(début page\)](#)

Mises en garde :

Ce produit est destiné à l'usage par les professionnels de santé.

En raison de la résorption transcutanée de l'iode, l'utilisation de cette spécialité peut exposer à des effets systémiques (cf Effets indésirables).

Ces effets systémiques, favorisés par la répétition des applications, sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège). Une attention spéciale est nécessaire lors d'applications régulières réalisées sur peau lésée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Betadine alcoolique 5 % ne doit pas être utilisée chez les grands brûlés (cf Effets indésirables)

l'utilisation chez l'enfant de 1 à 30 mois, si elle s'avère indispensable, se limitera à une application brève, peu étendue, et sera suivie d'un rinçage à l'eau stérile.

Enfant et chlorhexidine

Des cas de brûlures ont été rapportés chez des grands prématurés

P. Reynolds. Archives of disease in childhood, 2004, 2 cas de brûlures chez prématurés de 24 SA



Figure 1 This 644 g baby sustained extensive burns over the abdomen and upper thighs. He became hypothermic (32.6°C), hypernatraemic, and subsequently developed systemic fungal sepsis with extensive skin breakdown. After two weeks the skin had healed without apparent cosmetic damage, but he died from renal failure 25 days later. This figure is published with parental consent.

The Royal College of Surgeons of England

35-43 Lincoln's Inn Fields
London
WC2A 3PE

29/01/2015

Cases assessed

Overall 44 cases were identified in which neonates suffered chemical burns following the application of aqueous or alcohol based chlorhexidine solutions of different strengths. The majority of interventions were umbilical catheter insertions. Most cases occurred in extremely premature infants born at less than or equal to 26 weeks gestation or babies that weighed less than 1000g at birth; 29 cases occurred with alcohol-based chlorhexidine solutions (0.5% and 2%) and 11 cases with 2% aqueous solutions.



MHRA

151 Buckingham Palace Road
London SW1W 9SZ
United Kingdom

mhra.gov.uk

Modification des RCP de tous les produits contenant de la chlorhexidine

Cas particulier de l'enfant

- Chez le prématuré
 - **Pas d'alcool, pas de produits iodés**
 - Préférer les plus faibles concentrations de principe actif
 - Eliminer tout excès d'antiseptique
- Chez l'enfant de moins de 1 mois :
 - **Pas d'alcool, pas de produits iodés**
- Chez l'enfant de 1 à 30 mois
 - Eviter les produits iodés (leur utilisation n'est jamais indispensable)
 - Produits alcooliques autorisés

Cas particulier de l'enfant, dans la pratique de moins de 1 mois

(Peau saine)

ALCOOL ET IODE SONT CONTRE INDIQUES

- Biseptine : 1^{ère} application
- Biseptine : 2^{ième} application
- rinçage chez le prématuré (ou pas ...)
- au moins éliminer tout excès d'antiseptique à la fin de la procédure
- détertion : savon liquide (dose unitaire) sauf si bain juste avant
- rinçage
- séchage
- Amukine ou Dakin
- rinçage chez le prématuré (ou pas ...)
- au moins éliminer tout excès d'antiseptique à la fin de la procédure

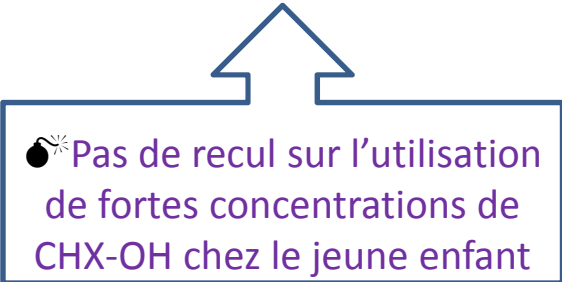
Cas particulier de l'enfant dans la pratique

de 1 à 30 mois

(Peau saine)

Même schéma que chez l'adulte moins les produits iodés

- Biseptine : 1^{ère} application
 - Biseptine : 2^{ème} application
 - au moins éliminer tout excès d'antiseptique à la fin de la procédure
 - Sur peau propre
 - Chlorhexidine alcoolique à 0,5% colorée (2 applications)
- ou
- Chlorhexidine alcoolique à 2% (???)



● Pas de recul sur l'utilisation de fortes concentrations de CHX-OH chez le jeune enfant

Passage à la chlorhexidine pour tous ?

Utilisation de la Chlorhexidine chez les patients adultes

Cas particulier de certaines spécialités

Cas particulier de la femme enceinte



ATS – Peau saine - Adultes

Privilégier l'utilisation d'un ATS alcoolique :

-Guide CCLin Sud-Ouest (2013) : quel que soit le niveau de risque (élevé, intermédiaire, bas)

-Guide SF2H (mai 2016) : avant **geste chirurgical** (R6/B3), avant l'insertion d'un **cathéter intravasculaire** (R8/A1), avant réalisation d'un **cathétérisme péridural ou périnerveux** (R10/A2), avant prélèvement pour **hémoculture** (R14/A1)

Produits ATS exclus :

Biseptine® (CHX en association) : n'est pas un ATS alcoolique (guide SF2H 2016-p.14)

ATS chlorés (Amukine®, Dakin®) : produits aqueux

→ Différences de produits par rapport à l'enfant

Freins à l'utilisation des ATS alcooliques au bloc

Crainte vis-à-vis des risques de brûlure lors de l'utilisation des bistouris électriques

→ Adapter les pratiques :

- ne pas imprégner en excès la compresse
- s'assurer du séchage complet de l'ATS
- vérifier l'absence de coulures (patient, draps, champs...)

→ Convaincre des bénéfices : temps de séchage plus court (évaporation), efficacité ...

Peau saine chez l'adulte :

Quel ATS alcoolique ? Places comparées de la CHX et de la PVPi

Types de soin		CHX2%*	CHX0,5%	PVPi	Grade *
Haut niveau de risque	Avant insertion d'un cathéter intravasculaire	x reco	x	x	A1 réa A3 autres
	Avant geste chirurgical	x possible	x CHOIX	x	C2
	Autres actes		x CHOIX	x	
Risque intermédiaire	Avant cathétérisme péridural ou périnerveux :				
	anesthésie > 12h	x reco	x	x	B2
	anesthésie < 12h		x CHOIX	x	B2
	Avant prélèvement pour hémoculture	x possible	x CHOIX	x	A1
	Autres actes		x CHOIX	x	
Risque bas			x CHOIX	x	

*Guide SF2H 2016

Des difficultés d'application ?

A chaque indication correspond potentiellement une concentration différente en CHX = situation à risque
« *Limiter les références d'ATS disponibles afin d'harmoniser les pratiques et éviter les confusions d'emploi* » (Guide CCSO 2013)

- Certains ES généralisent actuellement l'utilisation de la CHX2%
- Conséquences sur le coût ?

CHX2% : contexte d'évolution des recommandations

CDC 2011 puis 2014 CHX > 0,5% (alcoolique)	Insertion du KT (CVC ou CVP) Réfection pansement
Angleterre 2014 EPIC 3 NHS CHX 2% (IPA 70%)	Insertion du KT (CVC ou CVP) Réfection pansement Désinfection des connexions
Québec 2014 INSP CHX > 0,5% (IPA 70%)	Insertion des CVC
Australie 2015 CHRISP CHX ≥ 1% (alcool 70%)	Insertion d'un PICC Réfection pansement

Une utilisation dans plusieurs pays anglo-saxons



Articles

Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial

*Olivier Mimoz, Jean-Christophe Lucet, Thomas Kieffer, Ludien Pascal, Bertrand Sawadine, Véronique Gaudel, Alain Marrot, Lilo Boudad, Sigmund Lauski, Serge Alphonse, Arnaud Frigot, Florent Wallier, Nicolas Allou, Stéphane Roudy, Dorothée Babin, Astrid Espig, Jean-François Timsit, for the CLEAN trial investigators**

Summary
Background Intravascular-catheter-related infections are frequent life-threatening events in health care, but incidence can be decreased by improvements in the quality of care. Optimisation of skin antiseptics is essential to prevent short-term catheter-related infections. We hypothesised that chlorhexidine-alcohol would be more effective than povidone iodine-alcohol as a skin antiseptic to prevent intravascular-catheter-related infections.

Methods In this open-label, randomised controlled trial with a two-by-two factorial design, we enrolled consecutive adults (age ≥18 years) admitted to one of 11 French intensive-care units and requiring at least one of central-venous, haemodialysis, or arterial catheters. Before catheter insertion, we randomly assigned (1:1:1:1) patients via a secure web-based random-number generator (permuted blocks of eight, stratified by centre) to have all intravascular catheters prepared with 2% chlorhexidine-70% isopropyl alcohol (chlorhexidine-alcohol) or 5% povidone iodine-60% ethanol (povidone iodine-alcohol), with or without scrubbing of the skin with detergent before antiseptic application. Physicians and nurses were not masked to group assignment but microbiologists and outcome assessors were. The primary outcome was the incidence of catheter-related infections with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol in the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01629550 and is closed to new participants.

Findings Between Oct 26, 2012, and Feb 12, 2014, 2546 patients were eligible to participate in the study. We randomly assigned 1181 patients (2547 catheters) to chlorhexidine-alcohol (594 patients with scrubbing, 587 without) and 1168 (2612 catheters) to povidone iodine-alcohol (589 patients with scrubbing, 588 without). Chlorhexidine-alcohol was associated with lower incidence of catheter-related infections (0.28 vs 1.77 per 1000 catheter-days with povidone iodine-alcohol; hazard ratio 0.15, 95% CI 0.05-0.41; p=0.0002). Scrubbing was not associated with a significant difference in catheter colonisation (p=0.1877). No systemic adverse events were reported, but severe-skin reactions occurred more frequently in those assigned to chlorhexidine-alcohol (27 [3%] patients vs seven [1%] with povidone iodine-alcohol; p=0.0017) and led to chlorhexidine discontinuation in two patients.

Interpretation For skin antiseptics, chlorhexidine-alcohol provides greater protection against short-term catheter-related infections than does povidone iodine-alcohol and should be included in all bundles for prevention of intravascular catheter-related infections.

Funding University Hospital of Poitiers, CareFusion.

Introduction Catheter-related bloodstream infections are common infections in health care settings that are associated with high mortality.¹ Skin at the insertion site and the catheter hub or connector are the main sources of pathogens for infection, with skin the main source when catheters are placed for a shorter duration of time and the hub or connector being the main source in longer timeframes.² Therefore, optimum skin antiseptics is crucial during short-term catheter insertion and maintenance. Alcohol has the greatest immediate efficacy, with 70% isopropyl alcohol being microbiologically superior to 60% ethanol, but does not have persistency on skin.³ The action of chlorhexidine or povidone iodine is slower, less profound, and chlorhexidine has substantial persistency on skin.^{4,5} Use of chlorhexidine-alcohol at chlorhexidine concentrations higher than 0.5% has been allocated as the first-line solution for catheter insertion-site antiseptics in USA⁶ and 'highly' guidelines because it combines the immediate microbicidal activity of alcohol and the persistent (residual) activity on skin of chlorhexidine. However, the authors of these recommendations point

Published online September 18, 2015; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00444-5

Une publication déterminante :

(O.Mimoz, JC. Lucet, ...JF. Timsit) 2015

« seule étude de bonne qualité méthodologique disponible sur ce sujet » (guide SF2H 2016)

Chloraprep® (avec applicateur) > Bétadine alcoolique®

KT centraux (réanimations med/chir) :
artériels – hémodialyse - centraux

Flore cutanée du site d'insertion/ colonisation KT / ILC

Etude financée par 1 seul des 2 laboratoires



RECOMMANDATIONS

HYGIENES

Antiseptie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte

Recommandations pour la pratique clinique

Mai 2016

SF2H

Un nouveau guide de la SF2H 2016

(B. Grandbastien, JC. Lucet, O. Mimoz, JF. Timsit...)

Revue de la littérature internationale

Extrapolation de la CHX à 2% avant insertion :

- à tous les KT intravasculaires (CCI, PICC, CVP...)
- à tous les secteurs (réa : A1, autres : A3)
- au cathétérisme péridural et périnerveux (analgésies > 12h)

Sans nettoyage préalable sauf si souillures visibles

CHX2% alcoolique : 2 types de produits commercialisés

Médicament

(AMM « médicament » - ANSM)

Chloraprep® avec applicateur



unidose

Principes actifs

(CHX, isopropanol 70%)

Ingédients : eau purifiée



AMM

Produit fini

- des contrôles de qualité et des tests de conservation du produit
- des tests toxicologiques (toxicité animale et expérimentation humaine) (tests précliniques)
- des tests d'activité antimicrobienne in vitro (normes CEN) (tests précliniques)
- des études cliniques (comparaison à un protocole de référence sur volontaires sains)

Pharmacovigilance

Biocides

(en attente de l'AMM « biocide » – ANSES)

Bactiseptic®



40
250 ml

CHX alcoolique 2% Gilbert®



125
250
ml

Substances actives
(CHX, isopropanol 70%)



Mélange

Informations complémentaires des fabricants :
- Fiche de données de sécurité
- Fiche technique : normes d'activité antimicrobienne du mélange ...

Exigence 1 :
Substances actives
« autorisées »
(performance, toxicité)

Exigence 2 :
Déclaration aux
Ministère et à l'ANSES
(Simmbad), INRS
(synapse)

Exigence 3 :
Etiquetage conforme

Toxicocovigilance

La position européenne

Guidance on the Biocidal Products Regulation

Volume II Efficacy - Assessment and Evaluation (Parts B+C)

Version 3.0
April 2018

5.4.1 PT1 Human hygiene biocidal products

5.4.1.1 Introduction

“Products for disinfection of damaged skin (e.g. wound disinfection) or disinfection of undamaged skin before a medical treatment of a patient (e.g. pre-operative skin disinfection before surgery and disinfection before injection) and products with a claim of medicinal use, **are always medicinal products (covered by the Directive 2001/83/EC on medicinal products for human use).”**

Les produits utilisés pour la désinfection :

- de la peau lésée
 - de la peau saine (préparation cutanée de l'opéré et avant injection)
- doivent avoir un statut de médicament (AMM).

**Guide ECHA
Produits TP1
(hygiène humaine)**

Surveillance / régulation du marché ?

Chlorhexidine pour tout ? contre-indications pour les préparations muqueuse et cutanéomuqueuse

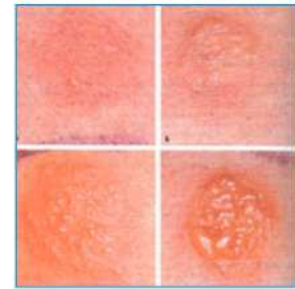
Spécialité chirurgicales et/ou médicales	Motif de contre-indication	Risque
Neurochirurgie	La chlorhexidine ne doit pas être mise en contact avec le cerveau et les méninges	Neurotoxicité
Ophthalmologie	L'utilisation de la chlorhexidine est proscrite sur l'œil au dessus de 0,02%	Irritation Lésions Opacifications
ORL	La chlorhexidine ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation du tympan	Surdité (oreille moyenne)
Gynécologie/Urologie	L'utilisation de la chlorhexidine est proscrite sur les muqueuses g�nitaales	Irritation
Stomato Odonto Maxillo-faciale	La chlorhexidine en bain de bouche ne possède pas l'AMM pour la préparation endobuccale	Irritation Ulcération Coloration dents

CHX pour tous ?

Chlorhexidine et patients à risque allergique

- Effet local : eczéma

Manifestations : érythème, petites vésicules, prurit



Allergies cutanées

- Effet systémique : œdème de Quincke

Manifestations : difficultés respiratoires, urticaire, rash cutané, choc anaphylactique...décès (arrêt cardiaque)

Fréquence : **rare** car passage transcutané de la CHX très limité (passage plus important au niveau des muqueuses → CI)

Formes sévères et graves : suite à réexposition à l'allergène

Usage ponctuel pour les patients

Les données européennes et internationales

Données de l'INRS (Crépy 2016)

- Danemark (Opstrup 2016) :

Etude rétrospective sur 10 ans : 1% des patients hospitalisés dans une clinique dermatologique étaient positifs aux tests CHX (N = 8497)

- Danemark (Opstrup 2014) :

Etude prospective : 10% des patients ayant eu une réaction allergique péri-opératoire étaient positifs aux tests CHX (N = 228 patients)

La plupart des autres publications concernent des professionnels de santé (HDM) → Cf. restrictions dans guide HDM SF2H 2018

Données de la FDA

Communication de sécurité (2017)

1969-2015 : 52 cas de réactions allergiques sévères (passage aux urgences, traitement) liées à application cutanée

- 43 déclarés à la FDA (2 DC)
- 8 publiés
- 1 signalé pharmacovigilance

Evénements insuffisamment signalés

→ Toujours demander au patient s'il a une allergie connue à la CHX

CHX pour tous ? Cas particulier de la femme enceinte

Nom du produit (% en CHX)	Extraits des AMM « Médicament »
Chloraprep® avec applicateur (2%)	Aucune étude chez femme enceinte mais aucun effet attendu pendant la grossesse (exposition négligeable) → peut être utilisé
Biorgasept® (0,5%) Chlorhexidine alcoolique Gilbert® (0,5%) Septéal® (0,5%)	A utiliser avec prudence chez la femme enceinte, faute de données cliniques exploitables
Gluconate de chlorhexidine Gifrer® (0,5%) Biseptine® et Générique Biogaran® (0,25%)	« Sans objet »

Comparaison aux ATS alcooliques d'autres gammes :

PVPi alcoolique (extrait AMM) :

- Ne pas administrer au 3^{ème} trimestre de la grossesse (Iode)
- Déconseillée tout au long de la grossesse (par précaution)

Conservation des ATS après ouverture

- Evaluation de la **résistance à une contamination artificielle** (test d'efficacité de la conservation antimicrobienne, Pharmacopée Européenne 5ième édition (5.1.3.)..). Produits à appliquer localement
vérification à 2, 7, 14, 28 jours

OU

- **Conservation du principe actif**

Conservation des ATS après ouverture

- Biseptine : 28 jours
- Dakin stabilisé : 1 an
6 semaines si flacon non rebouché
- Amukine : 6 mois
- Chlorhexidine alcoolique :
 - 6 mois
 - 8 à 10 jours si adjonction d'azorubine
- Bétadine dermique : 28 jours
- Bétadine alcoolique : 6 mois
- Alcool iodé à 1% : 6 mois

Chlorhexidine et peau saine (1) :

Pt' être ben que oui ou Pt' être ben que non ?

- Chez l'adulte : incitation de la SF2H pour une utilisation à 2% en solution alcoolique lors de l'insertion des KT intravasculaires et péri-duraux/périnerveux longue durée
- Grade A1 : en réanimation
- Mise en application « délicate » : 1 seul produit alcoolique à 2% répondant à la définition stricte de médicament en France
- Autre choix d'ATS alcoolique ou de concentration en CHX (0,5%) théoriquement possible sur les autres indications (dans l'attente de nouvelles études de comparaison) mais pb de gestion de plusieurs produits

Chlorhexidine et peau saine (2) : Pt' être ben que oui ou Pt' être ben que non ?

- Intérêt chez la **femme enceinte** et chez **l'enfant** (ex : Biseptine[®] pour les prématurés et enfants de moins de 1 mois) pour des questions de tolérance
- Intérêt de la **rémanence** = action prolongée après séchage
- Mais risque de développement de **résistance** non exclus :
« Il n'est donc pas impossible que l'utilisation large d'ATS rémanents conduise à une exposition longue et à faible dose des populations bactériennes, sélectionnant des souches résistantes » (Guide SF2H 2016, p. 48)
- Ne pas négliger le risque allergique
- CI : préparation (cutané)muqueuse
→ autres ATS (non alcooliques)

Conclusion

- Les ATS proposés actuellement pour la désinfection de la peau saine chez l'enfant ou chez l'adulte sont tous efficaces
- Ils doivent être utilisés en respectant les indications, contre-indications et précautions d'emploi
- La prévention des infections secondaires à un acte invasif ne repose pas que sur le seul choix d'un antiseptique, mais sur une démarche globale de prévention

Et nous n'avons pas de conflit d'intérêt





Et merci encore pour
votre attention !