



38^{èmes} journées régionales d'Hygiène Hospitalière et de
Prévention des Infections Associées aux Soins

Session « *L'antiseptie : évolution du concept* »

Efficacité des produits d'usage courant

A Lashéras Bauduin

Hygiène Hospitalière, CHU Bordeaux



Déclaration de conflits d'intérêt

Absence de conflits d'intérêt pour cette intervention

Quels sont les produits d'usage courant ?

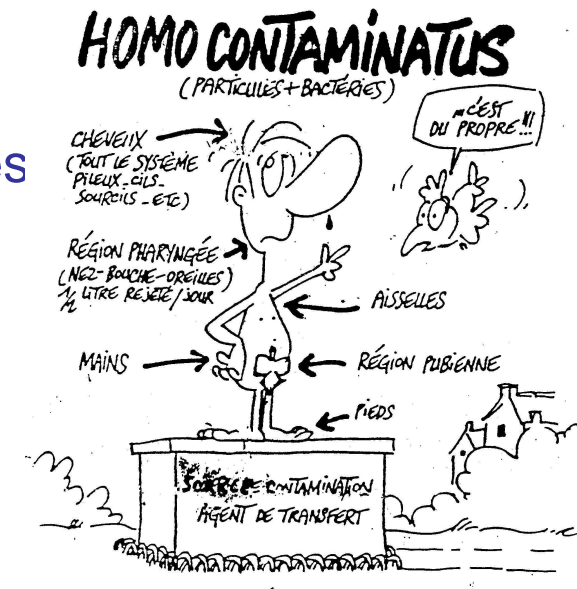
Antiseptiques majeurs

- Propriétés
 - Bactéricide à large spectre, rapidité d'action

- Produits courants en milieu de soins
 - Polyvidone iodée PVI
 - Aqueuse (10%), alcoolique (5% dans éthanol)
 - Chlorhexidine CHG
 - Aqueuse (2%), alcoolique (0.5% dans éthanol, 2% dans isopropanol)
 - Hypochlorite de sodium (1.5 ou 0.6% chlore actif)
 - Alcools : antiseptique et excipient
 - éthanol $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$
 - isopropanol (alcool isopropylique) ou propan-2-ol $\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_3$
 - n-propanol ou propan-1-ol $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$

Activités des antiseptiques : quel objectif ?

- Activités sur les microorganismes présents sur la peau ou les muqueuses
 - Bactéricidie, Fongicidie (levuricidie)
 - Colonisation de 10^2 (mains) à 10^7 (aisselles) UFC/cm² selon les sites anatomiques
 - Abattement suffisant pour réduire la flore cutanéomuqueuse (4 à 5 log₁₀)
 - Activité rapide : temps d'application de 30s à 1 min



Activité ou Efficacité des antiseptiques : de quoi parle-t-on?

Définition : activité et efficacité

Norme 14885 (février 2007) : antiseptiques et désinfectants chimiques

- « Il est actuellement possible de mesurer **l'activité** d'un produit sur des micro-organismes définis, dans des conditions expérimentales précisées. Mais **l'efficacité** implique l'application du produit de manière à réduire le nombre de micro-organismes présents à un niveau acceptable **pour un usage particulier**. **L'efficacité** est le résultat de l'utilisation d'un produit en fonction d'une application définie. Il n'existe actuellement aucune méthode permettant de démontrer précisément les effets globaux (c'est-à-dire **l'efficacité**) de cette application d'un produit.
- **En résumé, il est possible de procéder à l'essai d'un antiseptique (activité) mais non d'évaluer l'antiseptie.**

Evaluation de l'activité des antiseptiques

- Normes européennes ou françaises
 - **Essais de phase 1** : essais de suspension quantitatifs permettant d'établir qu'un produit a une activité antimicrobienne quelles que soient les conditions spécifiques d'usage prévu
 - Norme de base : activité de base en suspension

 - **Essais de phase 2 étape 1**: essais de suspension quantitatifs permettant d'établir qu'un produit a une activité antimicrobienne simulant des conditions pratiques correspondant à l'usage prévu
 - En conditions de propreté ou en conditions de saleté (présence de substances interférentes)

Evaluation de l'activité des antiseptiques

- Normes européennes ou françaises
 - **Essais de phase 2 étape 2** : essais de laboratoires quantitatifs simulant les conditions pratiques en vue d'établir qu'un produit a une activité antimicrobienne
 - En conditions de propreté ou en conditions de saleté (présence de substances interférentes)
 - Exemples
 - Produits hydro-alcooliques : EN 1500 et EN 12791 traitement hygiénique et chirurgical des mains par friction
 - Désinfectant : essais en porte-germes avec substances interférentes
 - Pas de norme de phase 2 étape 2 spécifique sur l'évaluation de l'activité des antiseptiques
- ➔ les études s'appuient sur ces normes en les adaptant pour être plus représentatives des conditions réelles d'utilisation des ATS sur la peau : dénombrement sur peau de volontaires sains (abdomen, pli du coude...)

Evaluation de l'activité des antiseptiques

- Normes européennes ou françaises
 - **Essais de phase 3** : essais de terrain dans des conditions pratiques
 - Pas de méthodologie validée pour l'instant

Activité in vitro et in vivo

- Normes d'activité

- Réduction de 4 à 5 log d'un inoculum de départ en suspension ou en porte germes de 2 ou 3 espèces bactériennes
- Souches utilisées dans les études portant sur les antiseptiques : variées (collection, cliniques, multi-résistantes aux antibiotiques...)
- N'apportent que des données d'activité de type prédictif : activité démontrée sur un groupe mais seulement in vitro
- Indispensables avant essais cliniques pour l'obtention de l'AMM d'un antiseptique
- Seuls référentiels scientifiques validés pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne
- Même si les conclusions des tests in vitro ne peuvent pas se substituer aux tests in vivo ou études cliniques

- ***Messenger. J Med Microbiol 2001. Determination of the antibacterial efficacy of several antiseptics tested on skin by an « ex-vivo » test***

- Activité antimicrobienne des antiseptiques toujours supérieures dans les essais en suspension (4 à 5 log₁₀)
- Pour certains antiseptiques, activité moindre dans les tests en porte-germes
- Activité toujours inférieure dans les tests ex vivo (1 à 2 log₁₀).

Efficacité – essais cliniques

- Études cliniques comparatives de l'efficacité des antiseptiques
 - Études réalisées sur malades ou volontaires sains, en conditions réelles d'utilisation
- Critères de jugement
 - Colonisation des cathéters et Bactériémies liées aux cathéters
 - Prévention de la colonisation extra-luminale (la plus fréquente et la plus précoce)
 - Cathéters centraux, cathéters artériels, cathéters de dialyse, cathéters périphériques, cathéters périduraux...
 - Infection du site opératoire
 - En chirurgie propre (colonisation cutanée en cause)
 - Hémocultures contaminées

Quelle activité des antiseptiques d'usage courant ?

Activité des alcools

Evaluation au travers des PHA

- Norme obligatoire d'application in vivo (phase 2 étape 2)
- Friction hygiénique des mains : EN 1500 Produit de référence n-propanol à 60%
 - Éthanol moins efficace que isopropanol
 - Ethanol et isopropanol moins efficaces que n-propanol
 - Chlorhexidine + éthanol moins efficace que isopropanol
 - L'activité des alcools est concentration-dépendante
 - Activité équivalente pour 42% n-propanol = 60% isopropanol = 77% éthanol

Rotter J Hosp Infect 2001; 48 (Suppl.A):S4-S8

Russell et al. Principles and practice of disinfection , preservation and sterilization. Third edition. 1999: pp51-53

Ali Y et al. Disinfection, sterilization and preservation. Fifth edition, Block SS (ed). 2001; pp229-254.

Rotter. Hospital epidemiology and infection control. 2nd edition. 1999:1339-55

Comparaison de l'activité des antiseptiques courants in vitro et in vivo

- *Adams , Journal of Hospital Infection, 2005*

Table I Comparing the efficacy of 2% (w/v) chlorhexidine gluconate (CHG) in 70% (v/v) isopropyl alcohol (IPA) against five standard skin disinfectants on *Staphylococcus epidermidis* RP62A after 30 s of contact time utilizing suspension and carrier tests

Antiseptic	Log ₁₀ reduction factor in cfu/mL of <i>S. epidermidis</i> RP62A			
	Suspension test	Suspension test with 10% human serum	Carrier test: biofilm	Carrier test: biofilm enriched with 10% human serum
2% (w/v) CHG in 70% (v/v) IPA	6.5	6.3	5.3	4.7
70% (v/v) IPA	6.5	6.3	5.4	2.8
0.5% (w/v) aqueous CHG	6.5	6.3	4.1	2.3
2% (w/v) aqueous CHG	6.5	6.3	4.8	2.8
0.5% (w/v) CHG in 70% (v/v) IPA	6.5	6.3	5.8	3.6
10% (w/v) aqueous povidone iodine	6.5	6.3	5.9	4.4

cfu, colony-forming units. Bold type indicates a failure to achieve a log₁₀ reduction factor of 5.

- Réduction de l'activité de tous les antiseptiques si essais en porte-germes et si présence de substances interférentes
- Réduction de l'activité moindre pour certains antiseptiques

Conditions nécessaires à l'efficacité ?

- Temps de contact
 - Au moins 30 secondes
- Détersion ?
 - Substances interférentes miment l'effet des matières organiques éventuellement présentes sur peau et muqueuses
 - L'activité des antiseptiques est réduite
 - Intérêt de la détersion ?
 - Elimination des matières organiques
 - Réduction de la colonisation cutanéomuqueuse si savon antiseptique **Traore**.
Journal de Pharmacie clinique 2001
 - ➔ Intérêt pour les peaux et muqueuses non propres et pour les sites très colonisés
 - Mais... **Mimoz, Lancet 2015 (étude CLEAN)**

	One-step or two-step groups	
	Non-scrubbing group (n=2219)	Scrubbing group (n=2223)
Catheter-related infection	1.10 (0.60–2.00), p=0.7644	
CR-BSI	0.91 (0.47–1.77), p=0.7742	
Catheter colonisation	1.14 (0.92–1.41), p=0.2456	

Quelle efficacité des antiseptiques d'usage courant ?

Données de la littérature – études cliniques comparatives

1001 2015

PVPI aqueuse 10%								
PVPI alcoolique	Parienti 2004							
Chlorhex aqueuse 2%	Maki 1991 Sheehan 1993							
Chlorhex alcoolique 0.5%	Meffreb 1995 Legras 1997 Leblanc 1999 Humar 2000 Valles 2008		Valles 2008					
Chlorhex alcoolique 2%		Mimoz 2015		Casey 2015				
Biseptine	Mimoz 1996	Mimoz 2007 Girard 2012						
Ethanol 70	Maki 1991		Maki 1991					
Isopropanol					Small 2008			

Efficacité des antiseptiques – études cliniques

PVI aqueuse versus PVI alcoolique dans éthanol

- **Parienti , Crit Care Med 2004**
 - Etude prospective française
 - Critère de jugement : colonisation et infections liées aux cathéters
 - PVI alc à 5% a permis
 - Une diminution des cathéters colonisés
 - Une diminution des infections sur cathéters

- **Birnbach , Anesthesiology 2000**
 - Préparation cutanée avant pose d'un cathéter péridural
 - Critères de jugement : colonisation de la peau et colonisation des cathéters

	PVI alc 5%	PVI aqu 10%	p
Peau avant antiseptie	90%	90%	NS
Peau après antiseptie	3%	30%	0.01
Peau à l'ablation du KT	50%	97%	0.0001
KT positif en culture	7%	43%	0.002
KT > 15 UFC	0%	20%	0.02

Efficacité des antiseptiques – études cliniques

PVI aqueuse / Chlorhexidine aqueuse 2% / alcool 70%

■ *Maki . Lancet 1991*

– 668 cathéters centraux et artériels:

- PVI 10% aq → 9.3 pour 100 KT
- CHX 2% aq → 2.3 pour 100 KT
- Alcool 70% → 7.1 pour 100 KT

	Infections	PVI10%	alcool 70°	Chlorhex.2%
CVC et art. n=668	Locale	9.3%	7.1%	2.3%
	Bactériémies	2.6%	2.3%	0.5%(NS)
CVC n=176	Locale	19.5%	15.6%	5.9%
	Bactériémies	6.5%	6.3%	1.5%(NS)

Effacité des antiseptiques – études cliniques

PVI aqueuse / Chlorhexidine alcoolique à 0.5% dans éthanol

Références	Pratiques étudiées (Critères de jugement)	N	PVI aqu 10%	Chlorhexidine alc 0.5%
Sukeyuki <i>et al</i> <i>Anesthesiology</i> 1996	Préparation cutanée avant pose d'un cathéter péridural (% cathéters colonisés)	69	32.4%	5.7%*
Adam <i>et al</i> <i>Cah Anesthesiol</i> 1996		294	3%	1%
Kinirons <i>et al</i> <i>Anesthesiology</i> 2001		100	5.6% KT-j	0.9% KT-j *
Mimoz <i>et al</i> <i>Ann Intern Med</i> 1999	Préparation cutanée avant hémoculture (% hémoculture contaminée)	2 041	3.3%	1.4%*

Efficacité des antiseptiques – études cliniques

PVI aqueuse / Chlorhexidine alcoolique à 0.5% dans éthanol

- **Darouiche ENJM 2010**
 - Antisepsie cutanée pré-opératoire
 - Critère de jugement : taux d'ISO

Table 2. Proportion of Patients with Surgical-Site Infection, According to Type of Infection (Intention-to-Treat Population).

Type of Infection	Chlorhexidine-Alcohol (N = 409) <i>no. (%)</i>	Povidone-Iodine (N = 440) <i>no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)*	P Value†
Any surgical-site infection	39 (9.5)	71 (16.1)	0.59 (0.41–0.85)	0.004
Superficial incisional infection	17 (4.2)	38 (8.6)	0.48 (0.28–0.84)	0.008
Deep incisional infection	4 (1.0)	13 (3.0)	0.33 (0.11–1.01)	0.05
Organ-space infection	18 (4.4)	20 (4.5)	0.97 (0.52–1.80)	>0.99
Sepsis from surgical-site infection	11 (2.7)	19 (4.3)	0.62 (0.30–1.29)	0.26

Efficacité des antiseptiques – études cliniques

PVI aqueuse / Chlorhexidine

- *Chaiyakunapruk N - Ann Intern Med 2002; 136:792*

Références	Type CHG	N	Cult +(%) CHG vs PVI	CR-BSI (%) CHG vs PVI
Maki 91	2% aqueous	441	2.3 vs 9.2	
Sheehan 93	2% aqueous	189	1.8 vs 6.8	0.4 vs 2.6
Meffreb 95	0.5% alcool	1117	1.6 vs 4	0.6 vs 0.6
Mimoz 96	Biseptine	315	7.1 vs 16.6	0.5 vs 0.5
Legras 97	0.5% alcool	190	9.1 vs 12.4	1.8 vs 2.8
Leblanc 99	0.5% alcool	244	7.2 vs 16.1	
Humar 2000	0.5% alcool	374	31 vs 23.3	2.1 vs 2.8
Knasinski 2000	1% alcool	849	9.5 vs 25.4	1.4 vs 4

Overall (OR)

OR: 0.45 (0.31-0.71) 0.49 (0.28-0.88)

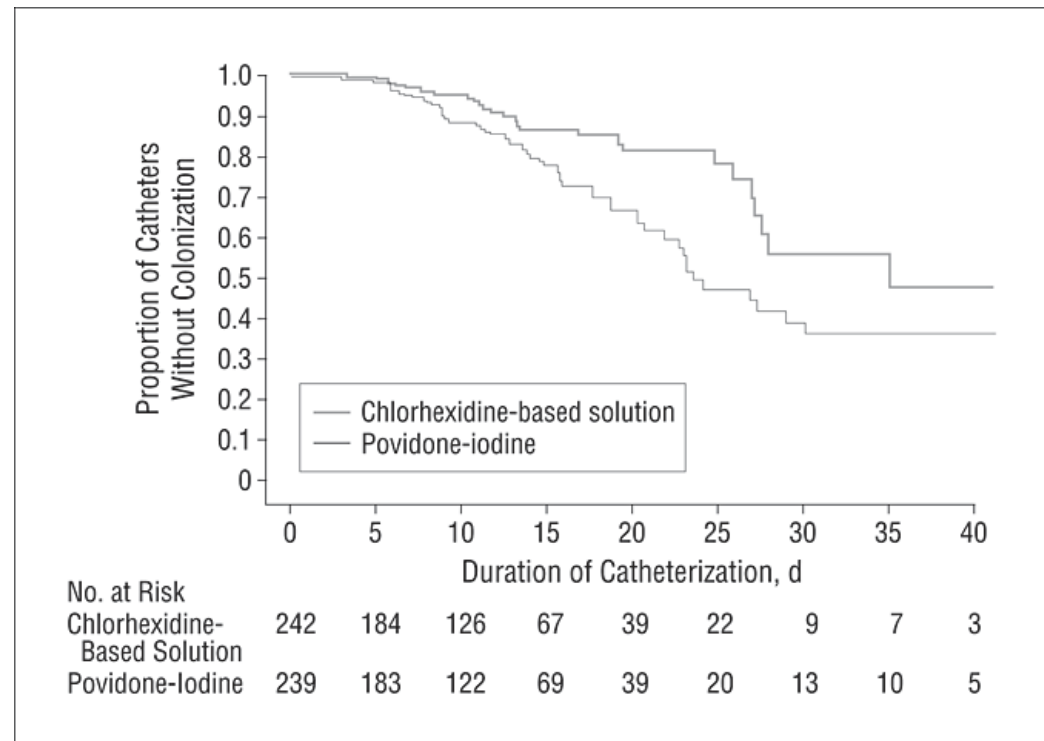
Efficacité des antiseptiques – études cliniques

PVI alcoolique dans éthanol / Chlorhexidine à 0.25% dans 4% alcool benzylique

- **Mimoz . *Archiv Intern Med* 2007**

- Chlorhexidine à 0.25% en solution alcoolique vs povidone iodée à 5% en solution alcoolique dans les soins des cathéters veineux périphériques

- Diminution de 50% de l'incidence de colonisation des cathéters (11.6%vs22.2%[P=.002])
- Tendence à taux inférieur d'incidence de BLC (1.7% vs 4.2% [P=.09])



Efficacité des antiseptiques – études cliniques

PVI aqueuse / Chlorhexidine aqueuse 2% / Chlorhexidine alcoolique 0.5% dans éthanol

- **Valles et al. ICHE 2008**

- 631 cathéters veineux centraux ou artériels
- Critères de jugement : colonisation des cathéters et bactériémie liée au cathéter
- Incidence de colonisation des cathéters
 - en faveur de CHG alc vs PVI aq (14.2% vs 24.7%; RR 0.5[0.3–0.8; $P < .01$])
 - En faveur de CHG aq vs PVI aq (16.1% vs 24.7%; RR 0.6 [0.4–0.9; $P = .03$])
 - NS entre CHG aq et CHG alc
- Incidence des BLC similaire dans les 3 groupes
- CHG aq et CHG alc supérieures à PVI aq dans la prévention des colonisations de cathéter / bactéries Gram+

Efficacité des antiseptiques – études cliniques

PVI alcoolique dans éthanol / Chlorhexidine alcoolique à 2% dans isopropanol (avec applicateur)

- **Mimoz, Lancet 2015 (étude CLEAN)**
 - Essai prospectif randomisé en 4 groupes contrôlé ouvert multicentrique
 - Critère de jugement principal : incidence des ILC dans les groupes CHG et PVI
 - Critère de jugement secondaire : incidence de la colonisation dans les groupes avec et sans déterision

Table S1. Main outcome results when only cultured catheter cases were included in the analysis (n=4442 catheters)

	Antiseptic groups	
	Chlorhexidine-alcohol group (n=2198)	Povidone iodine-alcohol group (n=2244)
Catheter-related infection	0.16 (0.06–0.41), p=0.0001	
CR-BSI	0.21 (0.08–0.56), p=0.0018	
Catheter colonisation	0.17 (0.13–0.23), p<0.0001	

Analyse de sous-groupes
Supériorité de CHG alcoolique pour cathéters artériels et cathéters de dialyse

Conclusion – études in vitro/in vivo

- PVI et Chlorhexidine d'activité antimicrobienne similaire
- PVI
 - Activité similaire quelque soit l'espèce bactérienne à partir d'une certaine concentration
- CHG
 - Activité variable selon sa concentration suivant les espèces bactériennes testées
 - Activité plus prolongée (>6H)

Conclusion – variabilité des études cliniques

- Concentrations des antiseptiques
 - CHG 2% ou 0.5%
- Associations d'antiseptiques (éthanol, propanol)
 - PVI dans éthanol
 - CHG 0.5% dans éthanol ou dans alcool isopropylique
 - CHG 2% dans
- Comparaisons non disponibles
 - PVI alc 5% dans éthanol versus CHG alc 0.5% dans éthanol

Conclusion – variabilité des études cliniques

- Produits étudiés non disponibles ou non utilisés en France
 - Pendant longtemps : CHG 2% alcoolique
 - Alcool isopropylique seul
- Etudes d'efficacité pas toujours comparables entre elles
 - Critères de jugement différents : préparation cutanée de l'opéré....
Colonisation des cathéters, BLC
 - Populations différentes, modalités d'utilisation différentes (déterSION ou non), type de cathéters étudiés (cathéters centraux, artériels, de dialyse, périphérique....)

Les antiseptiques sont-ils toujours efficaces dans n'importe quelle situation?

- Faut-il démontrer l'efficacité supérieure d'un antiseptique pour chaque acte invasif au risque de ne jamais avoir la démonstration et donc la preuve ?
- Peut-on extrapoler l'efficacité supérieure d'un antiseptique pour un acte invasif à tous les autres actes invasifs au risque d'être inexact ?

De la

rigueur

La "médecine factuelle" fondée sur les preuves ou Evidence-Based Medicine consiste à baser les décisions cliniques, non seulement sur les connaissances théoriques, le jugement et l'expérience qui sont les principales composantes de la médecine traditionnelle, mais également sur des "preuves" scientifiques

Sackett D.L. et al. *Evidence-Based Medicine: what it is and what it isn't*. *BMJ* 1996; 312:71-2

Ragnar Levi et Christina Alvner
in *Medical Science and Practice* 1998, 2:1



...et de l'audace

« Une preuve forte est un argument fascinant, mais se limiter à ce qui est nécessaire parce que prouvé est un appauvrissement inhumain du champ des soins de santé »

Feinstein AR, Horwitz RI Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine" Am J Med, 1997, 103 (6), 529-535 Réponse à l'article de DL Sackett Comment in: BMJ. 1996 313(7050):169-70; BMJ, 1996 313 (7050) 170-1: author reply