Introduction

Parmi l'ensemble des conditions conduisant à la survenue d'une infection associée aux soins (IAS), la réalisation d'un acte invasif est particulier, en ce sens qu'il provoque une rupture des barrière naturelles de défense contre l'infection, la peau pour l'incision cutanée en chirurgie ou la pose de cathéter, l'urètre pour la pose d'une sonde vésicale ou le tractus bronchique pour la sonde d'intubation. Mais la barrière cutanée est un obstacle physique très solide, puisque quasiment aucun microorganisme n'est capable de traverser la peau saine pour provoquer une infection. Pour autant, la peau est un écosystème complexe, dans lequel vivent de nombreux micro-organismes peu pathogènes (staphylocoques à coagulase négative, corynebactéries, propionibactéries, …) ou potentiellement pathogènes, comme *Staphylococuus aureus*.

L'infection de cathéter ou l'infection du site opératoire (ISO) sont des événements rares en fréquence, tout au moins quand l'infection a comme origine les microorganismes de la flore cutanée pour les ISO. Mais la pose d'un cathéter, central et surtout périphérique, et la chirurgie sont les gestes invasifs les plus fréquents dans un hôpital, ce qui en fait des infections finalement fréquentes.

C'est dire toute l'importance de la préparation cutanée avant la réalisation d'un actif invasif à travers la peau saine, avec l'objectif de réduire de façon importante et durable la colonisation cutanée, source d'infection.

Des recommandations ont été développées et actualisées ces dernières années pour la prévention des ILC et des ISO ; Pour l' ILC, les deux sociétés de réanimation, SFAR et SRLF, ont actualisé leur recommandations en 2003 [1], puis en 2010 [2]. La gestion du risque infectieux préopératoire avait été revue lors d'une conférence de consensus en 2004 [3], et actualisé en 2013 [4].

Les recommandations de la préparation cutanée avant acte invasif sont constantes en France depuis des années : la peau ne doit pas être dépilée, sauf indication contraire pour des impératifs per ou post-opératoires, elle doit être détergée avant antisepsie (préparation dite « en quatre temps »), l'antiseptique doit être en solution alcoolique.

Ces dogmes ont évolué récemment, d'abord avec la remise en cause en 2013 de l'utilité de la détersion avec un savon antiseptique, qui n'a jamais fait la preuve de son intérêt par rapport à un savon doux. L'utilité même de la détersion n'a jamais été démontrée, et la pratique de la préparation « en quatre temps » est une particularité uniquement française.

Le choix du produit antiseptique fait aussi débat ; si les recommandations de nombreux pays mettent en avant les antiseptiques de la gamme de la chlorhexidine (CHX), d'autres, et notamment les CDC aux Etats-Unis, n'ont pas fait ce choix, au titre que le bénéfice de la CHX en solution alcoolique n'a jamais été démontré par rapport à la povidone iodée (PVI), elle aussi en solution alcoolique. C'est aussi le choix fait en France.

Une publication toute récente sur la préparation cutanée avant pose de cathéter, mais aussi des publications plus anciennes pour la préparation cutanée avant acte opératoire, ont conduit à revoir la littérature à la lumière de ces publications, et à émettre des recommandations ciblées sur ces questions. Un groupe de travail, initié par la société française d'hygiène hospitalière (SF2H), et associant les sociétés concernées, de réanimation (SFAR et SRLF), de pharmacie et de chirurgie, a revu la littérature et élaboré ces recommandations, en s'appuyant sur la méthode de « recommandations pour la pratique clinique » de la HAS.

Le groupe a d'abord défini le périmètre des recommandations ; Il s'agit de tout acte invasif à travers la peau, et non limité à la pose de cathéter ou l'incision opératoire, mais aussi le prélèvement pour hémocultures et la pose de cathéters d'anesthésie, notamment péridurale. On va donc d'une

exposition de très courte durée, le prélèvement veineux, à une exposition de quelques heures au bloc opératoire, et de quelques jours ou même semaines pour le cathéter péridural ou veineux.

Il nous est paru important d'aborder spécifiquement des questions adjacentes dans ces recommandations. D'abord les autres d'antiseptiques, à côté des gammes alcools, CHX et PVI : bien sûr les dérivés chlorés, qui sont bien connus, mais aussi d'autres en développement. La question de la résistance aux antiseptiques aussi été traitée, au vu de publications suggérant une augmentation.

Le groupe de travail n'a pas inclus le choix des antiseptiques chez l'enfant, puisque des recommandations récentes ont été faites par la SF2H. Il n'a pas non plus étendu le périmètre à la désinfection cutanée « universelle » par antiseptiques dans le cadre de la prévention de la dissémination des BMR ou de la prévention des bactériémies, en particulier dans les secteurs de réanimation.
Les recommandations, par chapitre, sont présentées avec des commentaires pour lesquels le groupe d'experts-rédacteurs a estimé qu'il était important de les rendre lisible immédiatement sous les recommandations. Le groupe d'experts a aussi souhaité faire apparaitere le role important qu'a joué le groupe de lecture, et fait apparaitre leur cotation de chaque recommandation, ainsi que les modifications apportées au document à la suite de leurs commentaires.

Méthodes

Un groupe de travail a été sous l'égide de la SF2H, en partenariat avec la Société Française d'Anesthésie-réanimation (SFAR), la Société de réanimation de Langue Française (SRLF), la Société de Française de Pharmacie Clinique (SFPC), l'Association Française de Chirurgie Ambulatoire (AFCA).

Il était composé de :

CHAIZE Pascale	cadre hygiéniste	SF2H	Montpellier	
COLLOMP Rémy	pharmacien	SFPC	Nice	
DIGLIO Nathalie	pharmacien hygiéniste		Nancy	
GRANDBASTIEN Bruno	médecin hygiéniste	SF2H	Lille	pilote
LEPAINTEUR Margaux	pharmacien hygiéniste		Garches/Dourdan-Etampes	
LEPELLETIER Didier	médecin hygiéniste	SF2H	Nantes	
LUCET Jean-Christophe	médecin hygiéniste	SF2H	Paris	
MIMOZ Olivier	médecin anesthésiste-réanimateur	SFAR	Poitiers	
PESTOURIE Nathalie	pharmacien hygiéniste		Limoges	
TIMSIT Jean-Francois	médecin réanimateur	SRLF	Paris	
TRIBOULET Jean-Pierre	chirurgien	AFCA	Lille	
VAN DER MEE-MARQUET Nathalie	médecin hygiéniste	SF2H	Tours	
VONS Corinne	chirurgien	AFCA	Bondy	

Recherche bibliographique :

Une recherche bibliographique a été menée avec l'aide précieuse de Sandrine Yvars (réseau CClin-Arlin, CClin Sud-Est). Elle a porté sur les thèmes choisis par le groupe de travail :

Les bases pour choisir un antiseptique

- Les études *in vitro*
- Les autres antiseptiques
- Les études microbiologiques sur peau saine
- La détersion
- La résistance aux antiseptiques

L'utilisation des antiseptiques en pratique selon les indications

- Antisepsie avant un prélèvement pour hémoculture
- Préparation cutanée avant une intervention chirurgicale
- Antisepsie pour un cathéter épidural
- Antisepsie pour un abord vasculaire

Les bases de données mobilisées ont été la base Medline (US National Library of Medicine National Institutes of Health) et NosoBase (Réseau CClin-Arlin).

La période de recherche variait selon les chapitres (ex : postérieure à 2012 pour « préparation cutanée avant une intervention chirurgicale » car les recommandations SF2H de 2013 avaient exploré les publications antérieures).

Les mots-clés utilisés étaient :

- Pour Medline :
  - Termes MESH : alcohols, anti-infective agents local, antisepsis, blood, catheter related infection, catheterization, chlorhexidine, disinfection, drug resistance, microbial, injections epidural, perioperative care, povidone iodine, skin, surgical wound infection
  - Termes libres : antispetic, cutaneous antisepsis, octenidine, hexidine, skin disinfection, cutaneous antisepsis, epidural catheter
- Pour NosoBase : antiseptique, cathéter, cathéter épidural, chlorhexidine, hémoculture, polyvidone iodée

491 références ont ainsi été identifiées et mises à disposition de tous les experts. Cette bibliographie a été complétée par chacun dans son champ d'expertise.

Rédaction de l'argumentaire et élaboration des recommandations

Le groupe d'experts s'est partagé les chapitres pour la rédaction de l'argumentaire et les propositions de recommandations comme suit :

Les bases pour choisir un antiseptique

- Les études *in vitro* : Margaux Lepainteur et Rémy Collomp
- Les autres antiseptiques : Margaux Lepainteur et Nathalie Pestourie
- Les études microbiologiques sur peau saine : Nathalie Diguio, Margaux Lepainteur et Rémy Collomp
- La détersion : Pascale Chaize et Jean-Christophe Lucet
- La résistance aux antiseptiques : Nathalie Van der Mee-Marquet, Nathalie Diguio et Rémy Collomp

L'utilisation des antiseptiques en pratique selon les indications

- Antisepsie avant un prélèvement pour hémoculture : Jean-Christophe Lucet et Pascale Chaize
- Préparation cutanée avant une intervention chirurgicale : Bruno Grandbastien, Didier Lepelletier, Jean-Pierre Triboulet et Corinne Vons
- Antisepsie pour un cathéter épidural : Olivier Mimoz et Didier Lepelletier
- Antisepsie pour un abord vasculaire : Jean-François Timsit et Olivier Mimoz

Chaque proposition de recommandation a fait l'objet d'une discussion au sein du groupe de travail au décours de réunions. Puis la force de chaque recommandation (de A à E) et son niveau de preuve (de 1 à 3) selon les critères classiques de la Haute Autorité de Santé [5] ont été validés par une recherche de consensus selon la méthode Delphi à deux tours en cas d'absence de consensus fort au premier tour (c'est-à-dire quand tous les experts tous les experts sauf 1 étaient d'accord sur un niveau de force et l'interprétation du niveau de preuve).

Chaque recommandation a été présentée avec des commentaires dont le groupe d'experts-rédacteurs estimait qu'il était important de les rendre lisible immédiatement sous les recommandations.

Etape de lecture

Un groupe de lecture externe a été constitué en sollicitant d'une part les sociétés savantes partenaires, d'autre part des experts nationaux ou internationaux et enfin des acteurs de terrain identifiés au sein du réseau CClin-Arlin.

Ce groupe était composé de :

AGGOUNE Michèle	Cadre hygiéniste	Paris
AHO Serge	Médecin hygiéniste	Dijon
ALFANDARI Serge	Hygiéniste/infectiologue (SPILF)	Tourcoing
AUPEE Martine	Médecin hygiéniste	Rennes
BAGHDADI Nouara	IDE hygiéniste	Lille
BARON Raoul	Médecin hygiéniste	Brest
BOISRENOULT Philippe	Chirurgie (SOFCOT)	Versailles
BRUYERE Franck	Chirurgien (AFU)	Tours
CAUCHY Laurence	Cadre hygiéniste	Lille
COUQUET Hélène	IDE hygiéniste	Toulouse
DEMORE Béatrice	Pharmacien (SFPC)	Nancy
FROESCH Marie	IBODE	Colmar
GARDES Sophie	Pharmacien hygiéniste	Lyon
GUILLE DES BUTTES Anne-Claire	Hygiéniste	Nantes

HENRY Liliane	Cadre hygiéniste	Caen
KEÏTA-PERSE Olivia	Médecin hygiéniste	Monaco
LANDELLE Caroline	Médecin hygiéniste	Grenoble
LAPRUNE-GARCIA Elisabeth	Cadre hygiéniste	Lyon
LASHERAS Agnès	Pharmacien hygiéniste	Bordeaux
LEGER Anne	IBODE	Marseille
LEGER Chantal	Cadre hygiéniste	Poitiers
LEPAPE Alain	Réanimateur (SRLF)	Lyon
LIEUTIER Florence	Pharmacien (SFPC)	Nice
LUDWIG Brigitte	IBODE (SOFERIBO)	Colmar
MERLE Véronique	Médecin hygiéniste	Rouen
MINERY Pascale	Médecin hygiéniste	Mulhouse
PAUGAM Catherine	Médecin anesth.-réa (SFAR)	Paris
SAVEY Anne	Médecin hygiéniste	Lyon
SIMON Anne	Hygiéniste, Bruxelles	Bruxelles
SIMON Loïc	Pharmacien hygiéniste	Nancy
TOUVENEAU Sylvie	IDE	Genève
VANHEMS Philippe	Médecin hygiéniste	Lyon
VEBER Benoit	Médecin anesth.-réa (SFAR)	Rouen
VERGEAT Delphine	Pharmacien hygiéniste	Paris
ZAHAR Jean Ralph	Médecin hygiéniste	Angers

Les différentes parties de l'argumentaire scientifique, ainsi que la liste des recommandations complétées des commentaires leur ont été soumis.

Il leur était demandé de coter selon une échelle de 1(rejet) à 9 (accord) chaque recommandation sur deux critères : i. faisabilité = capacité à les implémenter en pratique clinique et ii. pertinence = légitimité à leur mise en place. Les lecteurs avaient également la possibilité d'exprimer des commentaires libres.

Les recommandations ayant obtenu un accord (note comprise entre 7 et 9 pour au moins 90% des lecteurs) ont été reprises in extenso. Les autres ont été discutées au sein du groupe d'experts-rédacteurs ; quelques formulations ont été revues pour une meilleure compréhension. La synthèse de cette étape de relecture est présentée en annexe.

Les recommandations

Antisepsie sur peau saine

R1 Quel que soit l'objectif de l'antisepsie, il est fortement recommandé de respecter les règles d'utilisation des antiseptiques (AS) préconisées par les fabricants et d'attendre le séchage spontané complet de l'AS avant de débuter l'acte invasif (A-3)

R2 Il est recommandé de définir une politique d'usage des différents antiseptiques (AS) à disposition, à la lumière de l'impact possible d'une utilisation large et exclusive d'un AS sur la survenue de résistance, notamment en réanimation (toilette…) (B-3)

Commentaires :

- Les recommandations des fabricants incluent le respect des indications, contre-indications et temps de contact
- Les éléments microbiologiques in vitro et sur peau saine sont en faveur d'un alcool isopropylique plutôt qu'éthanol.
- La plupart des études portent sur l'alcool isopropylique (propan-2-ol) alors que l'excipient majoritairement utilisé en France dans les préparations alcooliques est l'éthanol
- Il n'y a pas d'argument clinique démontrant l'efficacité supérieure d'un alcool par rapport à un autre, en association avec un antiseptique.
- Il existe des arguments microbiologiques sur peau saine suggérant une efficacité supérieure de la chlorhexidine alcoolique à 2% par rapport à celle à 0,5% ; ces arguments n'existent pas en situation clinique
- Il n'y pas d'argument dans la littérature suggérant une différence d'efficacité d'un applicateur par rapport à l'utilisation de compresses imprégnées.

Nettoyage de la peau avant antisepsie

R3 Le nettoyage de la peau avec un savon doux est recommandé uniquement en cas de souillure visible. (B-3)

Commentaires :

- Le terme « nettoyage » est proposé pour favoriser l'utilisation de savon doux, pour le différencier du terme « détersion », encore trop souvent associé à l'emploi de savon antiseptique
- Peau propre = « en l'absence de souillure visible ».
- Les termes « souillure », « propre », « macroscopiquement souillé », « macroscopiquement propre » sont subjectifs et difficiles à définir. Le terme souillure a été retenu par le groupe de travail à l'instar des recommandations précédentes [4]
- Cette recommandation est valable pour tous les actes invasifs (abords vasculaires, abords nerveux, préparation cutanée de l'opéré).
- Cette recommandation s'applique à la préparation avant un geste invasif sur peau saine, hors muqueuses et peau lésée.
- Pour la préparation cutanée de l'opéré, les recommandations de 2013 concernant la douche préopératoire doivent être appliquées.

Antisepsie cutanée avant geste chirurgical sur peau saine

R4 Il est fortement recommandé de pratiquer une désinfection large du site opératoire (A-3)

R5 Il est fortement recommandé de veiller à l'absence de collection (« coulure ») d'antiseptique alcoolique afin de prévenir un risque de brûlure lors de l'utilisation du bistouri électrique (A-2)

R6 Il est recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse (B-3)

R7 Il est possible d'utiliser une solution alcoolique de chlorhexidine ou de povidone iodée (C-2)

Commentaires :

- Pour la préparation cutanée de l'opéré, les recommandations 2013 de la SF2H concernant la douche préopératoire doivent être appliquées.
- Ces recommandations s'appliquent à la préparation avant un geste invasif sur peau saine, hors muqueuses et peau lésée.
- Il est difficile d'extrapoler les résultats d'études réalisées sur la prévention du risque infectieux sur les abords vasculaires en réanimation ; aussi, le choix d'une gamme de produits (chlorhexidine alcoolique *vs* povidone alcoolique) doit faire l'objet d'études complémentaires dans le cadre de la chirurgie.
- Une désinfection large du champ opératoire est fortement recommandée depuis 2004 [3], rappelée en 2013 [4] ; cependant, une analyse stricte de la littérature n'apporte pas de preuve formelle de l'efficacité sur le taux d'infections du site opératoire (ISO) de cette mesure
- Des données récentes en chirurgie [6] seraient en faveur de l'usage de la chlorhexidine alcoolique à 2% plutôt qu'à 0.5%, mais elles reposent sur une petite série et ne jugent pas de l'impact sur un taux d'ISO.
- Une étude récente de bonne qualité méthodologique [7] retrouve une supériorité de la chlorhexidine (CHX) à 2% - alcool isopropylique 70% *vs* la povidone iodée 7,5% - alcool isopropylique 72,5%), sur les infections de site opératoire (ISO) post-césariennes. Cela suggère fortement une supériorité de la CHX dans les chirurgies dont les ISO ont pour origine la flore cutanée. Elle est infirmée par une autre étude [8]. Ces résultats doivent donc être confirmés par d'autres études et dans des spécialités chirurgicales différentes.

Antisepsie cutanée avant l'insertion d'un cathéter intravasculaire

R8 Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse (A-1)

R9 Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique de chlorhexidine à 2% plutôt qu'une solution alcoolique de povidone iodée (A-1)

Commentaires :

- Ces recommandations reposent sur un essai contrôlé, randomisé pour tous les types de cathéters de durée courte en réanimation ; elles ont été extrapolées par les experts à tous les types de cathéters intra-vasculaires.
- Une stratégie utilisant une solution stérile de 2% chlorhexidine-70% d'alcool isopropylique avec un applicateur est le schéma de la seule étude de bonne qualité méthodologique disponible à ce sujet [9]. Il n'est pas possible d'en extrapoler les résultats à chacun des éléments du protocole. De ce fait, les experts ont exprimé leur incertitude quant à la concentration de chlorhexidine à utiliser (2% *vs* 0,5%), le type d'alcool (isopropanol ou éthanol) ou encore quant à l'intérêt d'un applicateur vs une application avec des compresses. Aucune étude ne permet de répondre de façon formelle à ces questions en l'état actuel des connaissances.
- Bien que n'étant pas un antiseptique alcoolique, la supériorité de la spécialité composée de chlorhexidine à 0,25%, alcool benzylique à 4%, chlorure de benzalkonium (Biseptine®) sur la polividone iodée alcoolique n'est pas démontrée pour les infections liées au cathéter ; elle l'est pour la colonisation de cathéter veineux centraux de réanimation.

Antisepsie cutanée avant réalisation d'un cathétérisme péridural ou cathétérisme péri-nerveux

R10 Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse (A-2)

R11 Pour une analgésie péridurale de courte durée, il est recommandé d'utiliser un antiseptique alcoolique de type polividone iodée ou chlorhexidine (B-2)

R12 Pour une analgésie prolongée (ex : supérieure à 12 ou 24h), il est recommandé de pratiquer une antisepsie similaire à celle de l'insertion d'un cathéter intravasculaire (B-2)

R13 Pour les cathéters péri-nerveux, en l'absence d'étude clinique, il est recommandé suivre les recommandations pour les cathéters périduraux (cf R8 et R9) (B-3)

Commentaires :

- Il s'agit de recommandations issues d'avis d'experts. L'extrapolation à partir des données issues d'études réalisées dans un autre contexte (cathéters artériels ou veineux centraux) est permise du fait d'une physiopathologie identique de survenue des infections y compris le choix de la molécule ATS, la concentration et le mode d'application.
- Les mentions obligatoires de la polividone iodée limitent son usage chez les femmes enceintes au-delà du premier trimestre.

Prélèvement pour hémoculture

R14 Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse (A-1)

Points non résolus, questions de recherche

- Efficacité clinique respective de la chlorhexidine à 2% et à 0,5% en solution alcoolique
- Efficacité clinique des différents types d'alcool
- Efficacité d'un applicateur en comparaison de l'utilisation de compresses
- Impact des différentes modalités et du choix des antiseptiques, notamment la chlorhexidine en usage large, sur le risque d'émergence de résistance aux antiseptiques et/ou antibiotiques
- Efficacité de l'utilisation successive des deux gammes povidone iodée et chlorhexidine pour l'antisepsie de la peau saine
- Efficacité respective de la chlorhexidine alcoolique et de la povidone iodée alcoolique pour l'antisepsie avant chirurgie

Les bases pour choisir

1 - Etudes in vitro

Les études *in vitro*, précédant toujours les études *in vivo,* sont à la base de la recherche médicamenteuse, leur place dans l'argumentaire est complémentaire aux tests *in vivo.* Leurs conclusions ne peuvent toutefois pas se substituer aux tests *in vivo* ou aux études cliniques comme le décrit l'étude de Messager *et al.* [10] qui révèle la moindre efficacité des tests de bactéricidie *ex vivo* par rapport aux méthodes *in vitro* par comparaison de 5 antiseptiques dans des essais en suspension, en porte-germe et *ex-vivo* sur des échantillons de peaux congelées. La réduction de la contamination bactérienne initiale de 7 espèces différentes est de l'ordre de 4 à 5 log dans les essais *in vitro* en suspension, 2 à 4 log dans les essais *in vitro* en porte-germe et seulement de 0 à 1 log dans les essais *ex-vivo*.

Malgré ces points faibles, les études *in vitro* sont indispensables avant essais cliniques pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un antiseptique et sont plus faciles à mettre en place que les études cliniques pour constituer des pistes de travail.

Bases méthodologiques

L'évaluation de l'activité des antiseptiques relève de normes européennes (EN) depuis 1997 ou françaises (NF). Les normes ne sont pas d'application obligatoire sauf si un texte réglementaire l'exige. En théorie, un fabricant n'est donc pas tenu de prouver l'efficacité d'un antiseptique avec une norme d'activité antimicrobienne ; En pratique, les normes sont les seuls référentiels scientifiques validés pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne.

Trois types de normes européennes existent pour les antiseptiques et désinfectants :

- norme de base : phase 1: reflète l'activité de base en suspension, exemple : NF EN 1040 pour l'activité bactéricide, NF EN 1275 pour l'activité fongicide.

- norme en suspension en présence de substances interférentes : phase 2 – étape 1 : reflète l'activité en conditions réelles d'utilisation avec des souillures (ex : albumine bovine et/ou de globules rouges de mouton) exemple : NF EN 13727 pour l'activité bactéricide , NF EN 14476 pour l'activité virucide en médecine humaine

- norme en porte germes avec différentes substances interférentes : phase 2 – étape 2 : plus proche de l'activité sur un dispositif invasif par exemple, que l'on peut interpréter comme avec prise en compte de la possible formation d'un biofilm, exemple : NF EN 1499 pour le lavage hygiénique des mains.

Ces normes européennes de phase 2 étape 2 sont plus particulièrement adaptées aux produits désinfectants en étudiant l'activité antimicrobienne sur instruments ou sur les mains mais ne sont pas spécifiques à l'utilisation des antiseptiques sur peau saine ou sur peau lésée. Seules les normes de phase 1 et de phase 2 – étape 1 de bactéricidie, de fongicidie et de virucidie sont prévues pour déterminer l'activité d'un antiseptique.

Pour démontrer une activité bactéricide, ces normes préconisent une réduction de 5 log d'un inoculum de départ en suspension ou en porte germe de 2 ou 3 espèces bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (norme de phase 1) et *Enterococcus hirae* (normes de phase 2)) à 20°C (température adaptée au domaine d'application : DM, surfaces …), après 5mn (norme de phase 1) ou jusqu'à 60mn de contact (norme de phase 2) et ajout d'un neutralisant pendant 5mn avant mise en

culture. Les normes de phase 2 – étape 1 sur le lavage des mains étudient en plus l'espèce bactérienne *E. coli* K12 avec un temps de contact de 60s. Dans l'étape 2, pour les normes de lavage des mains, seul *E. coli* K12 est testé sur les mains de volontaires en 30s ou 60s et la réduction du nombre de micro-organismes est comparée à un produit de référence.

La plupart des études *in vitro* récentes s'intéressent plus particulièrement à l'activité bactéricide des antiseptiques du fait du nombre élevé de bactéries présentes à l'état commensal sur la peau. Pour tester l'efficacité d'un antiseptique, les souches bactériennes utilisées dans les études de bactéricidie sont variées : souches de collections, souches isolées de prélèvements cliniques, souches multi-résistantes isolées en milieu hospitalier. Ces études s'appuient sur les normes européennes citées ci-dessus en les adaptant afin d'être plus représentatives des conditions réelles d'utilisation des antiseptiques sur la peau.

La sensibilité d'une bactérie à un antiseptique peut également être évaluée par détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) ou bien de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) selon différentes méthodes : soit par dilution en milieu gélosé, soit par microdilution en milieu liquide.

Résultats des tests *in vitro* de bactéricidie de différents antiseptiques

Les différentes études retenues sont présentées dans le tableau I.

L'étude d'Adams *et al.* [11] compare l'activité de la chlorhexidine digluconate (CHX), de la povidone iodée (PVI), de l'isopropanol (IPA) et la CHX associée à l'IPA à différentes concentrations dans plusieurs tests *in vitro* avec un temps de contact de 30s donc proche des conditions réelles d'utilisation des produits. Tous les antiseptiques testés ont une efficacité attendue en suspension avec ou sans substances interférentes avec une réduction de 5 log par rapport à l'inoculum de départ mais l'efficacité est diminuée dans les essais en porte-germe d'autant plus en présence de substances interférentes. L'étude ne compare cependant pas avec la PVI alcoolique et ne teste les antiseptiques que sur *S. epidermidis*.

L'efficacité augmentée de la CHX et de la PVI en suspension par rapport à la méthode en porte-germe est également démontrée dans l'étude de Messager *et al.* [10], cependant, une concentration de 2% en PVI est testée alors que la PVI à 10% est utilisé dans les pratiques de soins. De même, l'étude de Koburger *et al.* [12] montre que la concentration en PVI pour une réduction de 5 log de la charge microbienne est la même quel que soit le temps de contact tandis que la concentration en CHX doit être plus élevée pour obtenir une réduction de 5 log en peu de temps mais nécessite une concentration plus basse si le temps de contact est long. Cependant, les tests *in vitro* ont été réalisés sans substances interférentes et les concentrations en principe actif des solutions antiseptiques utilisées ne sont pas connues. Il est également à noter que les concentrations en PVI ou CHX ne sont pas précisées.

Les efficacités de la CHX et de la PVI sont également comparées dans les études d'Anderson *et al.* [13] et de Koburger *et al.* [12] par détermination de la CMB de la CHX et de la PVI en microdilution. L'inoculum de départ diffère entre les 2 études et Anderson *et al.* préconisent une lecture de la CMB après 2 heures d'incubation alors que Koburger *et al.* font une lecture à 24 heures. Les 2 études se rejoignent cependant sur le fait que la CHX a des CMB plus faibles que la PVI sur la plupart des espèces bactériennes testées. Anderson *et al.* décrivent également une activité de la CHX dépendante de la concentration selon les espèces bactériennes tandis que la PVI a une activité similaire à même concentration quelle que soit l'espèce bactérienne.

L'étude de Salvatico *et al.* [14] s'intéressent plus particulièrement aux antiseptiques utilisés sur les muqueuses donc à des concentrations souvent plus faibles que celles sur peau saine par formulation différente ou par dilution et montre une supériorité de la CHX à 0.2% associée au chlorure de

benzalkonium (BZK) par rapport à la PVI à 10% diluée dans de l'eau dure. La PVI devant être diluée dans le l'eau ou du sérum physiologique stérile selon les recommandations du fabricant, son activité a pu être réduite par les composés présents dans l'eau dure.

L'étude de Grare *et al.* [15] compare un antiseptique majeur avec 2 antiseptiques mineurs avec un intérêt moindre dans l'argumentaire.

Les concentrations des antiseptiques testés sont différentes d'une étude à l'autre et les antiseptiques sont plus ou moins associés à l'alcool d'où une difficulté à dégager des conclusions.

Aucune étude ne compare les antiseptiques alcooliques majeurs utilisés aujourd'hui en France (5% PVI + 72% éthanol et 0.5% CHX + 67% éthanol) entre eux. De même, seule l'étude d'Adams *et al.* [11] comparent 2 concentrations de CHX alcoolique à 0.5% et à 2% avec une différence d'activité uniquement dans l'essai en porte-germe avec substances interférentes avec une réduction de 4.7 log de la concentration de *S. epidermidis* de départ pour la CHX alcoolique à 2% et une réduction de 3.6 log de la concentration de départ pour celle à 0.5%. Cependant, la CHX alcoolique à 0.5% utilisée en France est associée à de l'éthanol à 67% et non pas à de l'isopropanol à 70%. De plus, l'étude d'Adams est également la seule à comparer l'activité de l'alcool seul (IPA à 70%) avec un antiseptique alcoolique (CHX + IPA) avec une différence d'activité uniquement dans l'essai en porte-germe avec substances interférentes avec une réduction de la concentration de *S. epidermidis* de départ de respectivement de 4.7 log pour la CHX alcoolique à 2% et de 2.8 log pour l'IPA seul.

La CHX semble avoir des CMB plus faibles que la PVI sur les différentes bactéries testées. Les tests *in vitro* en suspension montrent une efficacité plus importante avec une réduction de 5 log toujours atteinte quelles que soit les espèces bactériennes testées avec la CHX et avec la PVI contrairement aux tests *in vitro* en porte-germe suggérant une efficacité moindre de la CHX et de la PVI en présence de biofilm. En termes d'efficacité en suspension avec réduction de la contamination bactérienne, la CHX et la PVI semblent avoir une activité équivalente.

Activités sur le biofilm

Trois études se sont intéressées à l'activité des antiseptiques sur un biofilm. La plupart des études étaient réalisées en microplaque selon les techniques en porte-germe avec incubation d'une suspension bactérienne pendant 24h dans les puits pour former un biofilm puis ajout des antiseptiques selon un temps de contact défini, neutralisation de l'antiseptique pendant 5 min puis évaluation de l'action sur le biofilm par des techniques qui diffèrent suivant les études.

L'étude d'Adams *et al.* [11] sur *S. epidermidis* en porte-germe en présence de sérum a montré que ni la PVI 10% ni la chlorhexidine alcoolique à 2% ne réussissaient à réduire la concentration bactérienne initiale de 5 log (respectivement 4.4 et 4.7). Cependant, la PVI alcoolique n'a pas été testée en comparaison avec la CHX alcoolique.

L'étude de Junka *et al*. [16] sur le biofilm en plaque de 14 souches cliniques de *P. aeruginosa* et 14 de *S. aureus* a montré que la PVI 7.5% était active à 100% en 1mn sur le biofilm de *S. aureus* mais son activité était moindre en 30mn sur un biofilm de *P. aeruginosa* (66% d'éradication). Cependant, la concentration en PVI est inférieure à celle utilisée en pratique.

D'autre part, Knobloch *et al.* [17] ont démontré après mesure de la densité optique du biofilm de 37 souches cliniques de *S. epidermidis* en présence de 5 antiseptiques (n-propanol, isopropanol, ethanol, benzalkonium et chlorhexidine) que près de la moitié des souches cliniques avaient une formation de biofilm inductible par un des 3 types d'alcool, en revanche le BZK et la CHX n'induisaient ou n'augmentaient pas la formation de biofilm. Cette étude ne montre cependant pas si l'association CHX et alcool a un effet d'induction sur la génération de biofilm comme celui de l'alcool seul ou si l'association bloque l'induction.

Ces trois études montrent que l'efficacité des antiseptiques majeurs sur le biofilm diffère d'une espèce bactérienne à l'autre et comme pour les études de bactéricidie en suspension, les antiseptiques sont testés à des concentrations différentes, sur des espèces différentes et comparés à des formulations pour des utilisations différentes donc sont peu comparables entre eux. L'activité des antiseptiques sur le biofilm quelle que soit l'espèce bactérienne semble moins bonne que l'activité en suspension.

Conclusion

Les études *in vitro* détaillées dans ce chapitre sont peu comparables entre elles du fait de conditions expérimentales différentes aussi bien dans les antiseptiques utilisés que dans les espèces bactériennes testées et les temps de contact. Ceci s'explique par l'absence de normes européennes spécifiques à la détermination de l'activité antimicrobienne des antiseptiques sur peau saine avant geste invasif.

Il se dégage néanmoins plusieurs résultats :

- Les antiseptiques semblent avoir une moins bonne efficacité sur un biofilm qu'en suspension.
- La CHX a une activité variable selon sa concentration et son temps de contact suivant les espèces bactériennes
- La PVI a une activité similaire quel que soit le temps de contact et l'espèce bactérienne à partir d'une certaine concentration.

L'efficacité de la CHX et de la PVI semblent néanmoins équivalentes *in vitro*. Les études *in vitro* restent indispensables pour pouvoir mieux cibler les produits à tester et les conditions expérimentales dans les futures études *in vivo* ou cliniques.

Tableau I : Tests in vitro de bactéricidie de différents antiseptiques

Auteur, Année	Pays	Méthodes	ATS testés	Population	Temps de contact	Critère de jugement	Résultats	Discussion	Méthodologie
Adams et al. 2005 [11]	Grande-Bretagne	Essai en suspension Essai en suspension avec sérum Essai en porte germe en plaque Essai en porte germe en plaque avec sérum	2% CHX + 70% IPA 70% IPA 0,5% CHX 2% CHX 0,5% CHX + 70% IPA 10% PVI	*S. epidermidis* (souche de collection productrice de biofilm)	30s	Réduction de 5 log de l'inoculum de départ	Bonne efficacité pour tous les ATS en suspension avec ou sans sérum. Bonne efficacité pour CHX+IPA, PVI et IPA seul pour les essais en porte-germe sans sérum. Aucun ATS avec réduction de 5 log en porte germe + sérum (les meilleurs CHX 2%+IPA et PVI avec réduction de 4 log mais pas de différence significative entre les 2)	Test avec temps de contact proche des conditions réelles d'utilisation. Pas de comparaison avec PVI alcoolique. Efficacité testée uniquement sur S. epidermidis.	Bonne
Salvatico *et al.* 2015 [14]	France	Essai en suspension avec substances interférentes à différentes concentrations avec dilution à l'eau du réseau selon la norme NF EN 13727 version 2012	0,1% hexamidine + 0,5% CHX + 0,3% chlorocresol (Cytéal®) 10% PVI 0,2% CHX + 0,5% chloride benzalkonium (Dermobacter®)	Souches de collection : *S. aureus* *P. aeruginosa* *E. coli* *E. hirae*	60s	Réduction de 5 log de l'inoculum de départ	Efficacité sur tous les germes avec CHX + benzalkonium uniquement, jusqu'à une concentration à 10%	Reflet des conditions d'utilisations des ATS. ATS utilisés sur muqueuse à concentrations différentes de celles utilisées sur peau saine. 10% PVI testée normalement non diluée dans l'eau du réseau. Pas de comparaison à l'hypochlorite de sodium.	Modérée

Messager *et al.* 2001 [10]	Grande-Bretagne	Essai en suspension selon la norme EN 1276 version 1997 Essai en porte-germe sur verre selon la norme EN 1499 version 1997 Comparaison avec essai ex-vivo sur peau humaine	0,24% PCMX (Dettol®) 2% PVI 2% CHX 0,5% triclosan + 70% IPA 70% IPA	Souches de collection : *P. aeruginosa* *S. aureus* *E. coli* *E. faecalis* *S. epidermidis* *SARM* *E. faecium* R vanco	60s	Réduction de 5 log de l'inoculum de départ	Efficacité des ATS meilleure dans les tests en suspension par rapport aux essais en porte-germe ou aux tests *ex vivo*. Jamais de réduction de 5 log avec les essais en porte-germe, ni avec les tests *ex vivo*. CHX et PVI semblent équivalents voire moins bon que les autres ATS testés	Concentration en PVI plus faible que celle recommandée	Modérée
Anderson *et al.* 2010 [13]	Etats-Unis	Détermination des CMB en microdilution avec différentes concentrations de CHX, PVI et une combinaison des 2 selon une adaptation de la norme NF T 72300. Détermination de l'index fractionnel de concentration bactéricide (FBCI) pour conclure à la synergie ou à l'antagonisme	3% CHX testée à des concentrations entre 0,0018% et 0,375% 10% PVI testée à des concentrations entre 0,078% et 2,5% Association 5% PVI + 3% CHX	Souches cliniques: SASM SARM SERM *A. baumannii* MDR *P. aeruginosa* *E. coli* MDR	2h (CMB)	Réduction de 5 log de l'inoculum de départ	Combinaison entre CHX et PVI indifférente pour toutes les bactéries testées Meilleure CMB pour CHX que pour PVI mais toutes les espèces testées sont sensibles aux 2. CHX : activité dose-dépendante selon les espèces PVI : activité similaire quel que soit l'espèce bactérienne	Définition de la CMB différente des autres études. Utilisation des ATS à très faible concentration sauf l'association des 2 donc données peu comparables	Faible

Koburger *et al.* 2010 [12]	Allemagne	Détermination des CMI et des CMB en microdilution. Essai en suspension à différents temps de contact et à différentes concentrations selon les normes EN 1040 version 2005 et EN 1275 version 2005.	Octénidine PVI polyhexanide CHX triclosan	Souches de collection: *S. aureus* *P. aeruginosa* *C. albicans* *E. faecalis* *S. pneumoniae* *E. coli* *C. perfringens* *H. influenzae* SARM ERV	1, 5, 10, 60, 360 et 1440 mn	Réduction de 4,8 log de l'inoculum de départ	CMI plus faible avec octénidine que CHX et PVI. Concentration plus faible pour obtenir une réduction de 4,8log en 1 min avec octénidine et PVI. Pour action prolongée sur tissus: octénidine> CHX > PVI Pour action avant procédure invasive : octénidine=PVI > CHX	Temps de contact très long pour les essais en suspension non reflet de l'utilisation réelle. Pas d'utilisation de substance interférente. Pourcentage de principe actif dans le produit de départ non connu	Modérée
Grare *et al.* 2010 [15]	France	Détermination des CMI en microdilution avec ou sans cations (Mg + Ca)	hexamidine CHX para-guanidinoethylcalixarene	Différentes espèces bactériennes avec 13 souches de collection et 69 souches cliniques	24h		CMI peu influencée par les cations CMI de CHX plus faible pour toutes les espèces mais un peu plus élevée pour les espèces résistantes (*E. faecium* van B) et certaines entérobactéries avec résistance naturelle.	Comparaison de la CHX avec ATS mineurs	Modérée

Junka *et al*., 2013 [16]	Pologne	Détermination de l'activité d'antiseptiques sur un biofilm en plaque par microscopie électronique (test qualitatif) et par culture (test quantitatif)	Octénidine Ethacridine 7.5% PVI	Souches cliniques de *P. aeruginosa* et de *S. aureus*	1, 15 et 30 min		Aucun des antiseptiques testés n'est atif sur le biofilm de *P. aeruginosa* en 1 min. Seules l'octénidine et la PVI sont actives sur ce biofilm en respectivement 15 et 30 min. La PVI et l'octénidine sont active en 1 min sur un biofilm de *S. aureus*. L'éthacridine est uniquement active sur le biofilm de *S. aureus* en 30min.	Comparaison de la PVI avec des antiseptiques non majeurs. Techniques qualitative et quantitative équivalentes et intéressantes.	Modérée
Knobloch *et al*. 2002 [17]	Allemagne	Détermination de la densité optique d'un biofilm en présence de 3 types d'alcool à faible concentration	Ethanol n-propanol IPA CHX BZK	Souches cliniques de *S. epidermidis*	Non renseigné	Induction ou non de la formation de biofilm	Pas d'influence de la CHX ou du BZK sur la formation de biofilm de *S. epidermidis*. Respectivement 48.6%, 40.5% et 37.8% des souches ont une production de biofilm inductible par l'éthanol ; le n-propanol et l'IPA à faible concentration. Induction de la production chez environ 15% des souches qui n'en produisent pas.	Pas d'essai en association avec un antiseptique. Evaporation rapide de l'alcool après utilisation sur la peau donc faible concentration d'alcool non atteinte ou pendant une durée limitée.	Modérée

ATS : Antiseptique, CHX : gluconate de chlorhexidine, PVI : polyvidone iodée, IPA : isopropanol, BZK : chlorure de benzlakonium, CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, CMB : Concentration Minimale Bactéricide

2 - Autres antiseptiques

Introduction

A l'exclusion de la chlorhexidine (CHX) et de la povidone iodée (PVI), la revue de la littérature a mis en avant de nombreuses études présentant d'autres molécules à visée antiseptique avec entre autres l'octénidine. Peu d'études s'intéressent cependant aux mêmes molécules exceptées l'octénidine. Les données sur les autres antiseptiques d'intérêt sont limitées dans les indications d'antisepsie sur peau saine avant geste invasif ou restent encore à l'état de test *in vitro*.

Octénidine

1- Généralités

L'octénidine est un antiseptique cationique de la famille des bispyridines qui se lie aux lipides de la membrane bactérienne. Elle est utilisée depuis de nombreuses années dans différents pays européens. Son spectre d'activité est large et elle présente peu d'effets indésirables bien que l'étude de Lachapelle [18] ait recensée un cas de nécrose après utilisation sur des tissus profonds. L'octénidine peut également être utilisée chez le prématuré et sur les muqueuses.

La plupart des études de la littérature portent sur l'utilisation sur plaies aigues ou chroniques qui est sa principale indication [19,20].

L'octénidine peut également être indiquée dans la décolonisation à SARM. Une revue de la littérature de 2009 [21] évoque une efficacité équivalente à celle de la chlorhexidine dans cette indication. Mais les études sont peu nombreuses et montrent des faiblesses méthodologiques (4 études observationnelles).

Les études sur la tolérance cutanée sur peau saine des antiseptiques montrent une bonne tolérance pour l'octénidine [18,21-24].

2- Comparaison de l'octénidine aux antiseptiques habituellement utilisés *in vitro*

Les différentes études retenues sont présentées dans le tableau II. Les CMB de l'octénidine sur différentes espèces bactériennes semblent être plus faibles que celles des 2 autres antiseptiques majeurs selon Koburger *et al.* [25]. L'octénidine a une action au moins équivalente à la CHX et la PVI sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif ainsi que les levures dans les essais en suspension [12,25-27]. Cependant, ces essais en suspension n'ont pas été réalisés en présence de substances interférentes et le pourcentage de principe actif des différents antiseptiques comparés n'est pas toujours connu. L'étude de cytotoxicité sur fibroblastes murins de Müller *et al.* [22] montre que seule l'octénidine a un index de biocompatibilité satisfaisant sur les souches de *S. aureus* et d'*E. coli* comparée à la PVI et la CHX c'est-à-dire une action anti-microbienne supérieure à l'action cytotoxique. Cependant, dans cette étude la CHX et la PVI sont utilisées à de faibles concentrations par rapport aux concentrations usuelles en établissement de santé. Dans l'étude de Junka *et al.* [16] comparant l'action sur biofilm en plaque de *S. aureus* et de *P. aeruginosa*, l'octénidine est plus efficace que la PVI sur le biofilm de *P. aeruginosa* et aussi active sur celui de *S. aureus*. De plus, la seule étude *in vivo* sur peau saine de singes de Sedlock *et al.* [26] montre que les concentrations d'octénidine à utiliser *in vivo* sont plus élevées que celles utilisées *in vitro* pour obtenir la même efficacité et l'efficacité est similaire avec la CHX. Cependant, après une seule application d'antiseptique sur peau saine, la réduction bactérienne n'était pas satisfaisante avec l'octénidine comme avec la CHX.

→ Malgré des différences dans les formulations selon les études, l'octénidine semble avoir une efficacité au moins équivalente à la CHX et la PVI *in vitro* à des concentrations plus faibles. Elle semble également efficace sur un biofilm.

3- Place de l'octénidine dans la prévention des infections liées au cathéter (ILC)

Les différentes études retenues sont présentées dans le tableau III.
Seules deux études du même auteur sont de véritables études randomisées [23,28]. Une des études porte sur un faible nombre de patient [28] la plus récente étant sur 400 patients [23]. Le principal problème méthodologique de ces 2 études est le comparateur qui est l'alcool seul. Cet antiseptique seul n'est pas classiquement utilisé pour la pose des voies veineuses centrales.
L'étude de Bilir *et al.* [29] utilise des comparateurs pertinents (CHX et PVI) mais comporte un très faible nombre de patients (19 dans chaque bras). Aucune donnée de comparaison des populations de chaque bras ne sont présentées. Cette étude semble montrer une supériorité de la CHX par rapport à l'octénidine et à la PVI, cependant la concentration de CHX est de 4%, très supérieure à celle utilisée habituellement et les antiseptiques sont utilisés en solution aqueuse.
Un dernier article de Tietz et *al.* [30] rapporte une étude observationnelle qui présente de nombreuses faiblesses méthodologiques et ne s'intéresse qu'à l'utilisation de l'octénidine dans la réfection des pansements de cathéter avec une antisepsie à la pose avec de la PVI.

→ Au final, il existe peu d'études sur l'utilisation de l'octénidine dans la prévention des ILC et elles sont de mauvaises qualités méthodologiques. Pour pouvoir indiquer l'octénidine dans la prévention des ILC, de vraies études randomisées sont nécessaires avec pour comparateur la CHX et/ou la PVPI en solution alcoolique.

Autres antiseptiques

1. Biseptine®

La Biseptine® est un antiseptique utilisé exclusivement en France, il s'agit d'une association d'antiseptiques à base de gluconate de chlorhexidine à 0,25%, de chlorure de benzalkonium à 0,025% et d'alcool benzylique à 4%. La Biseptine® ne doit cependant pas être considérée comme un antiseptique alcoolique, l'alcool benzylique étant présent à une concentration trop faible dans sa composition, même si l'Afssaps avait jugé que, du point de vue des risques liés à son utilisation (risques lors de l'utilisation du bistouri électrique), il faisait partie des antiseptiques alcooliques [31]. L'étude *in vitro* de Reverdy *et al.* [32] a mis en avant des CMB plus faibles pour la Biseptine® que pour la CHX à 0.5% associée à l'éthanol à 67%. De plus, plusieurs études françaises se sont intéressées à la place de la Biseptine® dans l'antisepsie avant pose de cathéters centraux en comparant à la PVI alcoolique ou la PVI seule et ont montré une réduction significative de la colonisation des cathéters centraux avec 2 applications successives de Biseptine® mais un taux de sepsis et de bactériémies sur cathéters similaires [33-35] (Tableau IV).
La Biseptine® est un produit intéressant dans l'indication de l'antisepsie sur peau saine avant geste invasif ; il nécessite cependant des études cliniques supplémentaires avec comparaison de l'efficacité avec la CHX alcoolique.

2. Hypochlorite de sodium

L'hypochlorite de sodium est un antiseptique majeur de la famille des halogénés chlorés utilisé régulièrement à l'hôpital notamment pour l'antisepsie des muqueuses. Toutefois, son activité sur peau saine avant geste invasif est très peu étudiée. Macias *et al*. [36] comparent l'hypochlorite de sodium à 9.6% de chlore actif avec l'association CHX à 2% et IPA à 70% sur la colonisation cutanée de 30 volontaires et montre une efficacité équivalente des 2 antiseptiques. De même, Alvarez *et al.* [37] comparent l'hypochlorite de sodium à 9.6% de chlore actif avec la PVI aqueuse à 10% sur 48 volontaires et ne montrent pas de différence significative entre les 2 antiseptiques. Cependant, ces 2 études utilisent de l'hypochlorite de sodium à 9.6% de chlore actif qui est une concentration très supérieure à celles utilisées en pratique (respectivement Dakin® et Amukine® qui contiennent en France de

l'hypochlorite de sodium à 0.5% et 0.06% de chlore actif). Seule Forni *et al.* [38] étudient l'antisepsie par Amukine® avant pose de cathéters veineux périphériques avec un taux de colonisation des cathéters de 16.7% chez 42 patients, aucun comparateur n'est cependant utilisé dans cette étude.
Au vu du manque de données relatif à l'emploi de l'hypochlorite de sodium à 0.5% ou 0.06% de chlore actif comme antiseptique sur peau saine dans la littérature, aucune recommandation ne peut être émise sur son utilisation avant geste invasif sur peau saine. Les indications spécifiques de l'hypochlorite de sodium, habituellement employé avant geste invasif sur les muqueuses ou sur peau saine chez l'enfant de moins de 30 mois, ne sont pas remises en question.

3. Chlorure de benzalkonium

Le chlorure de benzalkonium est un ammonium quaternaire également connu sous le nom de chlorure d'alkyldiméthylbenzylammonium. Il n'est plus utilisé seul depuis le milieu des années 1970 ayant été à l'origine de plusieurs cas d'infections nosocomiales à partir de flacons d'antiseptiques contaminés.

4. Triclosan

Le triclosan est un antiseptique bactériostatique utilisé surtout en cosmétique. Les études de Müller *et al.* [22] et Koburger *et al.* [12] montrent une activité très faible du triclosan *in vitro*.

5. Polyhexanide

Le polyhexanide (PHBM) est un antiseptique à spectre large de la famille des biguanides déjà utilisé sur les plaies dans d'autres pays. Une étude vétérinaire de Banovic *et al.* [39] a montré une efficacité similaire à la CHX à 4.5% *in vitro* sur des souches de *S. pseudointermedius* et *P. aeruginosa*. De même, l'étude *in vivo* de Egly-Gany *et al.* [40] n'a pas montré de différence significative sur la colonisation cutanée de volontaires sains par rapport à la CHX à 0.05% aqueuse mais cette concentration est plus faible que celle utilisée en clinique.

6. Acide acétique

L'étude de Ryssel *et al.* de 2009 [27] tente de remettre en avant un ancien antiseptique, l'acide acétique mais montre une activité antimicrobienne moindre par rapport à la CHX et la PVI.

Les études sur les nouveaux antiseptiques

Les études sur les nouveaux antiseptiques sont peu nombreuses et il s'agit souvent de publications isolées. (Tableau II)

En 2015, deux articles de la même équipe ont été publiés sur le gluconate d'olanexidine [41,42]. Les données *in vitro* sont intéressantes car démontrent une efficacité supérieure à la CHX et à la PVI avec de CMB plus faibles aussi bien sur les bactéries à Gram négatif qu'à Gram positif. L'efficacité *in vivo* et la tolérance reste cependant à tester pour que cet antiseptique occupe une place plus importante à l'avenir.

L'étude de Wiemken *et al.* [43] cherche à mettre en évidence l'action antibactérienne d'un antiseptique à base d'argent, le Therawork®, sur un modèle de peau *in vitro* (Vitro-Skin®). Malgré l'intérêt du modèle *in vitro*, l'activité du produit a été testée uniquement sur des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases et n'est pas comparée à d'autres antiseptiques donc l'intérêt clinique est moindre.

L'étude de Tarrand *et al.* [44] a combiné une étude *in vitro* et une étude randomisée pour démontrer l'efficacité du diméthyl sulfoxide (DMSO) associé à un alcool et/ou à la iodine en s'intéressant à la colonisation des hémocultures. L'activité anti-microbienne *in vitro* était meilleure en présence de DMSO et les hémocultures étaient significativement moins contaminées après antisepsie avec DMSO.

Cependant, les antiseptiques utilisés dans cette étude ne sont pas ceux recommandés dans les pratiques professionnels et les concentrations des antiseptiques étaient faibles.

L'étude randomisée en chirurgie cardiaque de Yousefshahi *et al.* [45] sur la colonisation des CVC après utilisation d'un antiseptique à base de peroxyde d'hydrogène et d'argent ne montre aucune différence significative entre le protocole standard et l'ajout de ce type d'antiseptique.

→ Les nouveaux antiseptiques autres que l'octénidine semblent peu efficaces excepté l'olanexidine, un monobiguanide proche de la chlorhexidine, qui nécessite cependant, des études complémentaires notamment sur sa tolérance et son action *in vivo* afin de valider son utilisation chez l'homme.

Nouvelles formulations d'antiseptiques

Plusieurs études tendent à trouver de nouvelles formulations avec des antiseptiques déjà utilisés mais ne sont pour le moment pas probantes :

- utilisation de nanoparticules d'octénidine avec détermination des CMI de *S. aureus* et *E. coli* dans l'étude de Baier *et al.* [46] qui montre des CMI faible pour *S. aureus* mais plus élevées pour *E. coli*.

- utilisation d'un rayon plasma pour la décolonisation cutanée avec essai *in vivo* sur peau saine dans l'étude de Lademann *et al*. [20] qui montre une meilleure réduction de la colonisation bactérienne avec l'octénidine qu'avec le rayon plasma.

Conclusion

L'octénidine semble être le nouvel antiseptique le plus prometteur notamment de par les essais réalisés *in vitro* qui montrent des CMB plus faibles qu'avec les 2 antiseptiques majeurs que sont la CHX et la PVI, une activité en suspension sur un large spectre de micro-organismes (levures, bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif) et une activité variable sur le biofilm. De plus, l'octénidine est déjà utilisée depuis les années 1990 dans plusieurs pays européens. Cependant, les études randomisées retrouvées dans la bibliographie ont une mauvaise qualité méthodologique et n'utilisent pas de comparateurs adaptés à l'utilisation de l'octénidine en milieu hospitalier. A ce jour, le manque de données cliniques ne permet pas de recommander l'utilisation de l'octénidine pour l'antisepsie avant geste invasif.

Parmi les autres antiseptiques, la Biseptine® semble être, en l'état des données, le seul antiseptique pouvant représenter une alternative « acceptable » à la CHX et à la PVI alcoolique pour l'antisepsie sur peau saine avant geste invasif, des études cliniques supplémentaires étant encore indispensables avant utilisation. L'utilisation d'hypochlorite de sodium à concentration efficace non toxique comme antiseptique sur peau saine reste un point non résolu du fait du manque de littérature sur le sujet.

De même, l'olanexidine encore appelé OPB-2045G, semble intéressant dans les essais *in vitro*. De futures études sont toutefois nécessaires afin d'évaluer son activité *in vivo* et sa tolérance.

Tableau II : Comparaison *in vitro* de nouveaux antiseptiques

Auteur, Année	Pays	Méthodes	Antiseptiques testés	Population	temps de contact	Critère de jugement	Résultats	Discussion	Méthodologie
Koburger *et al.* 2010, [12]	Allemagne	Détermination des CMI et des CMB en microdilution. Essai en suspension à différents temps de contact et à différentes concentrations selon les normes EN 1040 et EN 1275.	Octénidine PVI Polyhexanide CHX Triclosan	Souches de collection: *S. aureus* *P. aeruginosa* *C. albicans* *E. faecalis* *S. pneumoniae* *E. coli* *C. perfringens* *H. influenzae* SARM ERV	1, 5, 10, 60, 360 et 1440mn	Réduction de 4,8 log de l'inoculum de départ	CMI plus faible avec octénidine que CHX et PVI. Concentration plus faible pour obtenir une réduction de 4,8log en 1 min avec octénidine et PVI. Pour action prolongée sur tissus: octénidine=polyhexanide> CHX > Triclosan>PVI Pour action avant procédure invasive : octénidine=PVI > polyhexanide> CHX >Triclosan	Temps de contact très long pour les essais en suspension non reflet de l'utilisation réelle. Pas d'utilisation de substance interférente. Pourcentage de principe actif dans le produit de départ non connu	Modérée
Muller et *al*. 2008, [22]	Allemagne	Mesure de la cytotoxicité sur des cultures cellulaires de fibroblastes murins en présence de substances interférentes	1% PVI solution 10% PVI pommade 0.25% CHX PHMB 0.01% Octénidine 10% MSP (20% Ag) AgNO3 1% Triclosan 0.25% Chloride de benzalkonium 0.25% Cetylpyridinium	Souches de collection: *S. aureus* *E. coli*	30mn	Réduction de 3 log de l'inoculum de départ. Calcul du BI (index de biocompatibilité) = IC50/3log	Les ATS les plus cytotoxiques sont OCT et nitrate d'Ag, les mieux tolérés ceux à base de PVI. Seuls l'OCT et le PHBM ont un BI >1 c'est-à-dire un effet antibactérien > à l'effet cytotoxique sur *E. coli* et sur *S. aureus*. Le Triclosan et le MSP n'ont pas de pouvoir antiseptique.	Les concentrations des ATS utilisées sont plus faibles que celles utilisées en pratique. La plupart des études se basent sur une réduction de 5 log de l'inoculum de départ et non pas 3 log.	Bonne

Sedlock et *al*. 1985, [26]	Etats-Unis	Essai en suspension Essai *in vivo* sur singes avec 4 applications sur la peau saine à 1h d'intervalle	Octénidine aqueuse (0.5 à 5mM *in vitro*, 2% *in vivo*) CHX (1 à 160µM *in vitro*, 4% *in vivo*)	Souches de collection : *S. aureus* *S. epidermidis* *S. pyogenes* *E. coli* *K. pneumoniae* *S. marcescens* *P. aeruginosa* *C. albicans*	5, 15, 30, 60mn	Réduction de 5 log de l'inoculum de départ.	Concentration de 2,0µM d'OCT pour obtenir une reduction de 99,999%de l'inoculum de départ avec toutes les bactéries testées sauf levure, 40µM pour la CHX pour toutes les espèces sauf *S. aureus, S. pyogenes* et *C. albicans.* *In vivo*, les concentrations en OCT sont plus elevées pour obtenir les mêmes résultats ou alors il faut des applications répétées, résultats similaires avec la CHX	Résultats de l'OCT peu satisfaisants *in vivo* après une unique application et proche des résultats obtenus avec la CHX.	Bonne
Ghannoum et *al*. 1990, [25]	Irlande	Détermination des CMI et CMB sur levures Essai en suspension	Octénidine Pirténidine	Souches de collection*:* *C. albicans* *C. tropicalis* *C. pseudotropicalis* *S. cerevisiae*	24h		Activité concentration dépendante sur les levures, meilleure avec OCT que pirtenidine. *S. cerevisiae* plus sensible que *Candida sp.*	Pas de comparaison à d'autres ATS.	Modérée
Junka et *al*. 2013, [16]	Pologne	Détermination de l'action d'antiseptiques sur un biofilm en plaque par microscopie électronique (test qualitatif) et par culture (test quantitatif)	Octénidine 0.1% Ethacridine 0.01% 7,5% PVI	Souches cliniques : *S. aureus* *P. aeruginosa*	1, 15, 30 min		Aucun des antiseptiques testés n'est atif sur le biofilm de *P. aeruginosa* en 1 min. Seules l'octénidine et la PVI sont actives sur ce biofilm en respectivement 15 et 30 min. La PVI et l'octénidine sont active en 1 min sur un biofilm de *S. aureus*. L'éthacridine est uniquement active sur le biofilm de *S. aureus* en 30min.	Comparaison de la PVI avec des antiseptiques non majeurs. Techniques qualitative et quantitative équivalentes et intéressantes. Concentration de PVI plus faible qu'en pratique. Action à vérifier sur biofilm d'autres espèces.	Modérée

Reverdy *et al*. 1997, [32]	France	Détermination de la CMB en microdilution	Biseptine® 0.5% CHX alcoolique	Souches cliniques : 76 entéro-bactéries 16 BGN divers 32 bactéries à Gram positif 4 souches de références	24h		CMB modale de la Biseptine® à 25mg/L CMB modale de la CHX alcoolique à 34mg/L Les souches les plus résistantes à la Biseptine® (*B. cereus, B. cepacia, P. mirabilis*) le sont aussi à la CHX.	CMB plus faible avec la Biseptine®	Modérée
Ryssel et *al.* 2009, [27]	Allemagne	Essai en suspension	3% Acide acétique 1.5% CHX 11% PVI 0.04% polyhexanide 5% mafénide 0.1% Octénidine	Souches cliniques : *E. coli* *P.vulgaris* *P. aeruginosa* *A. baumannii* *E. faecalis* *S. epidermidis* *S. aureus* SARM Strepto A et B	5, 30 et 60 min		Bonne activité anti-microbienne en particulier sur les bactéries à Gram négatif. L'acide acétique est moins efficace que d'autres ATS en 5 min sur les bactéries à Gram positif et sur *E. coli*. La CHX est la seule à être efficace en 5 min sur toutes les espèces testées. L'acétate de mafénide n'a pas d'activité anti-microbienne. L'octénidine et la PVI sont efficaces sauf en 5 min sur *P. vulgaris.*	Intérêt de l'acide acétique faible par rapport aux autres ATS testés car pas efficace sur tous les types de bactéries.	Modérée
Wiemken et *al.* 2015, [43]	Etats-Unis	Test sur modèle de peau *in vitro* en présence de substances interférentes	Theraworx (antiseptique à base d'argent)	EPC (*E. coli* et *K. pneumoniae*)	15 et 60 min		Activité anti-microbienne sur ces 2 bactéries	Pas de comparateur. Pas d'essai sur bactéries non résistantes et sur bactéries de la flore cutanée. Modèle de peau *in vitro* intéressant.	Faible

Inoue et *al.* 2015, [41]	Japon	Détermination de la CMB. Essai *in vivo* sur peau saine de souris.	1,5% OPB-2045G (Olanexidine gluconate) 0,5% CHX 10% PVI	Souches de collection et souches cliniques : SARM *E. faecalis* résistant aux glycopeptides	30s, 1mn, 3et 10mn		Efficacité supérieure *in vitro* et *in vivo* de l'Olanexidine par rapport à CHX 0,5% et PVPI 10%. CMB plus faible avec Olanexidine en 3 min. Différence significative *in vivo* avec olanexidine par rapport aux autres ATS.	Pas de comparaison avec les solutions alcooliques des ATS testés. Efficacité sur Gram négatif à démontrer. Tolérance du produit *in vivo* à tester.	Bonne
Hagi et *al.* 2015, [42]	Japon	Détermination de la CMB en microdilution. Activité sur la membrane bactérienne.	OPB-2045G (Olanexidine gluconate) 0,5% CHX 10% PVI	Souches de collection et souches cliniques : *E. coli* K12 et *S. aureus,* bactéries Gram négative *(E. coli, Serratia sp, P. aeuginosa…)*	30, 60 et 180s.	Détermination du mécanisme d'action de l'olanexidine	Activité anti-microbienne sur les bactéries testées avec CMB plus faible de l'olanexidine par rapport à la CHX et la PVI en 30s. Olanexidine a une action sur les molécules de surfaces bactériennes.	Pas de comparaison avec les solutions alcooliques des ATS testés. Action sur les bactéries à Gram négatif. Tolérance du produit *in vivo* à tester.	Bonne
Tarrand et *al.* 2012, [44]	Etats-Unis	Essai *in vitro*	DMSO (diméthyl sulfoxide) CHX Isopropanolol Iodine atomique	*Souches de collection :* *S. epidermidis* *P. aeruginosa* *E. coli* *A. baumannii* SCN			Meilleur activité anti-microbienne sur les bactéries testés si addition de DMSO	Mélange de différents ATS non utilisés en pratique	Faible

Abréviations : OCT : Octénidine, CHX : gluconate de Chlorhexidine, PVI : polyvidone iodée, ATS : antiseptique, EPC : Entérobactérie productrice de carbapénèmase, CMB : Concentration Minimale Bactéricide

Tableau III : Place de l'octénidine dans la prévention des ILC

Auteur, année	Méthode	Critère de jugement	Population	Nombre de patients	Méthode standard	Taux standard	Intervention	Taux intervention	RR, P	Commentaires
Dettenkofer et al. 2010, [23]	Essai randomisé	Colonisation cutanée au site d'insertion du CVC, colonisation du CVC et ILC	Allemagne, Hématologie	400	antisepsie du site avant pose et réfection du CVC à l'éthanol à 74%+10% isopropanol	colonisation cutanée =100CFU colonisation CVC =17.8% ILC=8.3%	désinfection du site avant pose et réfection du CVC avec 0.1% octénidine + 30% propanol + 45% isopropanol	colonisation cutanée =21CFU colonisation CVC = 7.9% ILC=4.1%	p<0.0001 p=0.009 p=0.081	Résultats significativement en faveur de l'octénidine pour la colonisation cuanée au site d'insertion et la colonisation de CVC mais pas pour les ILC. Comparaison à de l'alcool seul
Bilir *et al.* 2013, [29]	Essai randomisé	colonisation du cathéter artériel et CVC et ILC	Turquie, Réanimation	57 (19 dans chaque groupe)	antisepsie du site avant pose et réfection des cathéters avec gp 1 : Chlorhexidine 4% gp 2 : PVPI10%	<u>colonisation cathéters</u> : gp1 = 0% gp2 =26.3% <u>ILC</u> : gp1 = 0% gp2 =10.5%	antisepsie du site avant pose et réfection des cathéters avec gp 3 : octénidine	<u>colonisation cathéters</u> : gp3 =21.5% <u>ILC</u> : gp3 =10.5%		Pas de données pour comparer les populations des 3 bras. 1 seule espèce batérienne retrouvée : *Acinetobacter calcoacaericus* Concentration d'octénidine non connue.
Tietz *et al.* 2005, [30]	Etude prospective observationelle	Colonisation cutanée au site d'insertion du CVC, colonisation du CVC et ILC	Suisse, Hématologie	62	NR	NR	réfection du pansement avec octénidine 0.1%	colonisation cutanée =13.2% colonisation CVC=14.3% ILC =7.6%		Pas de comparateur, faible nombre de patient L'octénidine est ici utilisée uniquement pour la réfection des pansements de cathéter. L'antisepsie à la pose est réalisée avec de la PVI

Dettenkofer *et al.* 2002 [28]	Essai randomisé	Colonisation cutanée au site d'insertion avant, pendant et 24h après insertion du CVC ou PICC-line	Allemagne, neurochirurgie	60	antisepsie du site avant pose et réfection du CVC à l'éthanol à 74%+10% isopropanol	avant=2 950 CFU pendant=40 CFU 24h après=1210 CFU	désinfection du site avant pose et réfection du CVC avec 0.1% octénidine + 30% propanol + 45% isopropanol	avant=2 270 CFU pendant=20 CFU 24h après=860 CFU	p=0.34 p=0.10 p<0.02	Colonisation cutanée significativement plus faible 24h après antisepsie à l'octénidine mais comparé à de l'alcool seul

Abréviations : ILC : infection liée au cathéter, BLC : Bactériémie liée au cathéter, PVI : polyvidone iodée, CHX : gluconate de chlorhexidine, IPA : isopropanolol

Tableau IV : Place de la Biseptine® dans la prévention des ILC

Auteur, année	Méthode	Critère de jugement	Population	Nombre de patients	Méthode Standard	Taux standard	Intervention	Taux intervention	RR, p	Commentaires
Girard *et al.* 2012, [33]	Etude prospective en 2 périodes	colonisation du CVC, ILC, et bactériémie liée au cathéter	France, Réanimation	640	détersion avec PVI scrub, antisepsie du site avant pose et réfection du CVC avec 5% PVI alcoolique	Incidence pour 1000j CVC : colonisation CVC=15.5 ILC=2.6 BLC=3.0	détersion et antisepsie du site avant pose et réfection du CVC avec Biseptine (2 applications)	Incidence pour 1000j CVC : colonisation CVC=11.2 ILC=2.8 BLC=1.4	p=0.041 p=0.426 p=0.052	Réduction significative de l'incidence de colonisation des CVC pendant la période avec Biseptine® (11.2 vs 15.5 pour 1000 jours de cathétérisme) mais pas de réduction de l'incidence des ILC (1.4 vs 3 pour 1000 jours de cathétérisme) ni des bactériémies. Etude non randomisée avec des différences de caractéristiques des patients sur les 2 périodes.
Mimoz *et al.* 2007, [34]	Essai randomisé	colonisation du CVC et ILC	France, Réanimation	399	détersion avec PVI scrub, antisepsie du site avant pose et réfection du CVC avec 5% PVI alcoolique	Taux d'attaque : colonisation CVC =22.2% ILC=4.2% Incidence pour 1000j CVC : colonisation CVC=18.3 ILC=3.4	détersion et antisepsie du site avant pose et réfection du CVC avec Biseptine (2 applications)	Taux d'attaque : colonisation CVC =11.6% ILC=1.7% Incidence pour 1000j CVC : colonisation CVC=9.7 ILC=1.4	p=0.002 p=0.09	Réduction significative de l'incidence de colonisation des CVC avec Biseptine et tendance à la diminution de l'incidence des ILC mais non significatif.

Mimoz *et al.* 1996, [35]	Essai randomisé	colonisation du CVC et du cathéter artériel, ILC, et bactériémie liée au cathéter	France, Réanimation	162	antisepsie du site avant pose et réfection avec 10% PVI	Incidence pour 1000j CVC : colonisation CVC=31 ILC=16 BLC=4	antisepsie du site avant pose et réfection avec Biseptine	Incidence pour 1000j CVC : colonisation CVC=12 ILC=6 BLC=3	$p<0.01$ $p=0.05$ $p=0.40$	Réduction significative de l'incidence de colonisation des cathéters avec Biseptine aussi bien pour les CVC que pour les cathéters artériels mais incidences d'ILC et de BLC similaires dans les 2 groupes

3 - Etudes microbiologiques sur peau saine

Avant leur mise sur le marché, l'efficacité des antiseptiques et désinfectants est testée selon les normes *in vitro* détaillées précédemment. Leur efficacité *in vivo* n'est pas évaluée faute de méthodologie normalisée (seuls les produits hydro-alcooliques (PHA) doivent satisfaire à des normes de phase 2 / étape 2 sur peau saine). Pourtant, Messenger *et al.* ont prouvé que l'efficacité des antiseptiques peut être modifiée lorsqu'ils sont appliqués sur la peau [10].

Le but de ce chapitre est de proposer un état des connaissances concernant l'efficacité des antiseptiques lorsqu'ils sont appliqués sur une peau saine *in vivo*.

Bien entendu, l'utilisation des antiseptiques sur la peau saine a majoritairement pour objectif la préparation à la réalisation d'un acte invasif. Les recommandations relatives à l'utilisation des antiseptiques sont alors spécifiques aux actes réalisés (insertion de cathéter vasculaire, préparation cutanée de l'opéré, etc.) et sont présentées dans les chapitres correspondants. Nous traiterons ici l'approche générique « peau saine ».

Bases méthodologiques

Les études analysant l'efficacité des antiseptiques sur la peau saine respectent toutes le même schéma (choix de la population, prélèvement initial, application de l'antiseptique, prélèvement final, culture des prélèvements, lecture des résultats et traitement des données). Cependant, à chaque étape, la modification des conditions expérimentales peut être source de variations importantes dans les résultats. Ainsi, certaines modalités de prélèvement sont plus abrasives que d'autres, permettant vraisemblablement d'obtenir un rendement supérieur. De même, les neutralisants utilisés diffèrent logiquement selon l'antiseptique testé ; leur efficacité peut être variable [47].

Ces différences méthodologiques dans les études rendent difficiles la comparaison de l'efficacité des antiseptiques entre études non comparatives. Seules les études comparatives sont incluses dans notre analyse bibliographique.

Etudes comparatives d'efficacité des antiseptiques sur la peau saine

Dans ce chapitre, les travaux relatifs à l'efficacité des PHA ont été considérés comme n'ayant pas trait à l'antisepsie cutanée avant un geste invasif ; ils n'ont pas été retenus. De même, les études dont les critères de jugement n'étaient pas un dénombrement des germes présents n'ont pas été analysées (par exemple, lorsque l'efficacité était évaluée par la survenue d'une infection du site opératoire ou d'une infection sur cathéter, les articles ont été étudiés dans les chapitres correspondants).

Apport des études comparatives sur peau saine : quel est l'alcool associé le plus efficace ?

Une étude de Reichel *et al.* [48] compare l'efficacité sur peau saine de l'isopropanol (propan-2-ol), du n-propanol (propan-1-ol) et de l'éthanol, sur la réduction de la colonisation cutanée de volontaires sains sur plusieurs sites corporels et à différentes concentrations (60%, 70% et 89,5%). Le tableau 1 reprend les principaux résultats de cette étude. Elle montre une meilleure efficacité du n-propanol à 89,5%. Il n'y a pas de différence significative entre l'éthanol et l'isopropanol quelle que soit la concentration. Cette étude n'a cependant pas comparé les 3 types d'alcools en association avec la PVI ou la CHX, et l'alcool à une concentration de 70% reste celui recommandé en milieu hospitalier.

De la même manière, le guide de l'OMS sur l'hygiène des mains [49] confirme ces résultats sur la base de l'étude de Rotter. Il met en avant une meilleure efficacité du n-propanol, et de façon générale, des alcools à une concentration de 60 à 80%. A concentrations équivalentes, l'isopropanol se révèle plus efficace que l'éthanol. Ainsi, le n-propanol semble être l'alcool le plus efficace sur la peau saine, mais

il n'est pas référencé par la FDA dans la catégorie des antiseptiques efficaces et non toxique. A ce titre, il reste peu utilisé.

Peu d'auteurs ont comparé l'efficacité d'un antiseptique de type CHX ou PVI en l'associant dans différents types d'alcools. Reichel *et al.* montrent une meilleure efficacité (en termes de colonisation de la peau) sur la peau saine de l'alcool associé à la CHX à différentes concentrations [48]. Hibbard *et al* [50] montrait de même une efficacité supérieure de l'association CHX 2% – alcool isopropylique 70% sur la colonisation de la peau en comparaison à l'alcool isopropyliquye 70% ou la CHX à 2% en solution aqueuse. Ces deux études ne comparaient pas différents alcools en association. De plus, il n'y a pas d'argument clinique démontrant l'efficacité supérieure d'un alcool par rapport à un autre, en association avec un antiseptique.

En conclusion, les différences d'activité entre les 3 types d'alcools en association à la PVI ou à la CHX restent à démontrer.

Apport des études comparatives sur peau saine : quel est l'intérêt d'un applicateur ?

Aux Etats-Unis, en Grande Bretagne, en Allemagne et dans beaucoup d'autres pays, les antiseptiques sont disponibles sous forme d'applicateurs à usage unique. Ces dispositifs procurent aux utilisateurs un grand confort, mais ont un coût non négligeable. L'effet coût-bénéfice est donc difficile à évaluer. D'autant plus, qu'à notre connaissance, une seule étude, méthodologiquement peu puissante, s'est intéressée à l'impact d'un applicateur sur l'efficacité des antiseptiques.

Dans cette étude, McDonald *et al.* comparaient 9 techniques différentes d'antisepsie de la peau avant don de sang [51]. Leurs résultats sont présentés dans le tableau 2. Les facteurs de variation peuvent être indifféremment le nombre d'applications d'antiseptique, le type d'antiseptique ou le mode d'application des antiseptiques. Le critère de jugement est peu conventionnel (pourcentage de réduction de la flore bactérienne présente sur la peau avant et après désinfection) et les résultats des tests statistiques ne sont pas présentés, rendant difficile l'interprétation des données.

Toutefois, en théorie, nous pouvons nous interroger sur l'effet mécanique de l'applicateur, sur une meilleure diffusion de l'antiseptique, voire sur la distribution par ce moyen d'une dose plus importante au niveau de la zone désinfectée.

Il est impossible de conclure sur l'intérêt d'un applicateur sur l'efficacité des antiseptiques, sur la base de cette seule étude.

Apport des études comparatives sur peau saine : chlorhexidine ou povidone iodée ?

La revue de la littérature n'a permis d'identifier que deux études comparatives de méthodologie satisfaisante, s'intéressant à l'efficacité comparative de la CHX vs la PVI sur la peau saine [9,47]. Elles sont présentées de façon détaillée dans le tableau 3. Parmi ces deux articles, l'un [9] compare entre eux deux antiseptiques alcooliques ; l'autre [47] compare la CHX alcoolique versus la PVI aqueuse. Leurs résultats sont présentés dans le tableau 3 : Synthèse des études retenues comparant l'efficacité de la CHX versus la PVI sur la peau saine.

L'étude chinoise, conduite par So *et al.* en 2014 [47], met en évidence une réduction de la contamination bactérienne sur la peau de donneurs de sang plus importante après une application de CHX 2% + alcool isopropylique (IPA) 70% qu'après une application de PVI 10% (a priori en solution aqueuse) suivie d'une application d'IPA 70%. Néanmoins, les auteurs attribuent en partie ce résultat au manque d'efficacité du neutralisant présent dans les milieux de culture utilisés.

L'étude CLEAN [9], quant à elle, n'a pas été conduite sur la peau saine à proprement parler, mais sur le site d'insertion de cathéters centraux. Cette étude multicentrique de grande envergure démontre une moindre contamination de la peau lorsque l'antiseptique utilisé pour la pose des cathéters centraux et la réfection des pansements est la CHX 2% + IPA 70% par rapport aux résultats obtenus avec la PVI 5% alcoolique. Les auteurs établissent un lien clair entre la contamination du site d'insertion

du cathéter et la présence d'une colonisation de cathéter, d'une infection liée au cathéter ou d'une bactériémie liée au cathéter.

En conclusion, l'analyse des données retrouvées dans la littérature concernant l'efficacité des antiseptiques sur la peau saine oriente (sans que cela ne soit une évidence) vers l'utilisation clinique de la CHX plutôt que la PVI. Les études cliniques corroborent ces données, notamment pour la pose et l'entretien des cathéters.

Apport des études comparatives sur peau saine : toutes les concentrations de CHX sont-elles équivalentes ?

Plusieurs auteurs comparent entre elles des spécialités contenant de la chlorhexidine à différentes concentrations.

Reichel *et al.* comparaient de la CHX à 0,5%, 1% et 2% dans du n-propanol 89,5%, et concluaient à une efficacité identique des différentes concentrations (étude sur 20 volontaires sains) [48]. Ces résultats sont corroborés par ceux de Nishihara *et al.* qui comparent de la CHX à 0,5% et à 1% dans l'éthanol à 79%, et de la CHX à 2% dans l'IPA 70% [52]. Là encore, aucune différence statistiquement significative d'efficacité n'était observée pour les concentrations plus élevées (2% versus 1% et 0,5%) et ce malgré le changement d'alcool associé. Toutefois, les volontaires sains étaient répartis en petits groupes de 12 à 14 personnes, ce qui conduit à un manque de puissance.

Enfin, Casey *et al.* ont mené en 2015 une étude sur 100 patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire. Leurs résultats montraient une efficacité supérieure de la CHX à 2% dans l'IPA 70% versus la CHX à 0,5% dans l'IPA 70% immédiatement après antisepsie et jusqu'à 1h30 après (durée moyenne d'intervention) [6]. Cette différence statistiquement significative était gommée lors d'une seconde application d'antiseptique, qui diminuait de façon importante le nombre de prélèvements positifs, et rendait l'étude moins puissante. Néanmoins, les auteurs discutent le fait de retrouver plus fréquemment des bactéries sur le pansement adhésif lorsque la CHX à 0,5% a été utilisée versus la CHX à 2%. Ils évoquent une éventuelle persistance de bactéries dans les couches profondes de la peau.

Les résultats de cette étude sur peau saine peuvent être rapprochés de ceux retrouvés *in vitro* par Adams *et al.* en 2005 [53]. Sur porte-germe, la CHX à 2% dans l'IPA 70% s'avèrait plus efficace pour réduire la contamination à *S. epidermidis* que la CHX à 0,5% dans l'IPA 70%.

Ainsi, les résultats des études comparant différentes concentrations de CHX sont contradictoires. L'étude la plus puissante d'un point de vue méthodologique semble indiquer une meilleure efficacité de la CHX à 2%. Cette hypothèse mérite toutefois d'être vérifiée par des travaux complémentaires.

Comme évoqué par Dumville *et al* [54], nous ne disposons d'aucune information sur la tolérance, sur la stabilité, ni sur les coûts liés à une augmentation des concentrations de CHX.

Apport des études comparatives sur peau saine : rémanence de la chlorhexidine, mythe ou réalité ?

Plusieurs auteurs ont évalué la persistance de l'effet antiseptique de la CHX après séchage.

D'abord, Thomas *et al.* ont mesuré la concentration résiduelle de CHX (solution initiale entre 2,5 et 40 mg/mL) dans des bouteilles en verre après élimination de l'excès liquide et après différents temps de séchage à température ambiante (1 à 48h de séchage) [55]. Une remise en suspension de ces résidus leur a permis d'objectiver des concentrations résiduelles à 2% environ de la concentration initiale, identiques quel que soit le temps de séchage. Ainsi, la molécule chimique CHX persiste sur les surfaces inertes. Son comportement pourrait toutefois être différent sur la peau, du fait d'une absorption (même si elle est très faible, voire nulle pour les couches profondes situées à plus de 300µm) [56]. Un contact de 5 min avec des souches bactériennes (*P. aeruginosa*) dans les flacons contenant les résidus de CHX mettait en évidence une efficacité toujours présente, même si elle s'amoindrit au fur et à mesure du temps (alors que la concentration résiduelle de CHX reste stable).

Par ailleurs, les études sur peau saine présentées précédemment font état de la persistance d'une bactéricidie (limitation de la recolonisation) suite à une application de CHX, pendant des durées de 24 [6,52] à 72h [48].

Toutefois, plusieurs auteurs débattent sur l'efficacité des neutralisants employés. Une insuffisance de neutralisation de la CHX pourrait conduire à la persistance d'une action bactéricide sur les cellules en culture, après prélèvement ; cette situation rendrait les résultats moins pertinents (allongement important du temps de contact avec la CHX). Or, So *et al.* démontraient en seconde partie de leur étude que la composition du neutralisant peut être un facteur influençant les résultats [47]. Ce point était également repris par Kampf [57] en réponse à une étude randomisée réalisée par Veiga *et al* [58] en chirurgie plastique propre, démontrant la supériorité sur la colonisation de la peau d'une douche pré-opératoire avec de la CHX à 4% *vs* d'une part une douche avec placebo et d'autre part aucune instruction relative à la douche. En employant un neutralisant « fait maison », ces auteurs ont obtenu plus de prélèvements positifs sur la peau de donneurs de sang après antisepsie qu'en employant un neutralisant commercial (68/160 et 79/160 avec un neutralisant maison *vs* 5/85 avec un neutralisant commercial).

En conclusion, l'effet rémanent de la CHX existe, mais les résultats des études sont discutés du fait des difficultés de neutralisation de cet antiseptique (allongement des temps de contact par rapport aux protocoles annoncés dans les études). Il serait donc intéressant d'étayer ces données avec des études cliniques.

Conclusion

En conclusion, les études relatives à l'efficacité des antiseptiques sur peau saine posent autant de questions qu'elles en résolvent. Si elles nous orientent vers un emploi préférentiel des alcools de type propanol et de la CHX à forte concentration, leurs résultats restent souvent contradictoires du fait de l'absence d'une méthodologie standardisée et de leur manque de puissance.

Elles mettent en avant la nécessité de poursuivre les travaux de recherche dans ce domaine, et permettent de relativiser les recommandations émises dans ce document par des commentaires explicatifs.

Pistes de recherche

Il semble nécessaire de définir une méthodologie commune, ou du moins standardisée, pour évaluer l'efficacité des antiseptiques sur la peau saine.

Promouvoir des études comparatives incluant un nombre suffisant de sujets permettrait d'évaluer de façon mieux argumentée les différences observées entre la CHX et la PVI alcooliques, entre les différentes concentrations de CHX et entre les alcools associés. De même, aucune étude de méthodologie exploitable n'est disponible à l'heure actuelle sur les autres antiseptiques classiquement utilisés en France (NaClO 0,5%, gluconate de chlorhexidine 0,25% + chlorure de benzalkonium 0,025% + alcool benzylique 4%, CHX 0,5% + Ethanol).

Enfin, peu d'études existant à l'heure actuelle (voire aucune) testent des temps de contact inférieurs à 30 secondes, ou l'efficacité d'un applicateur versus une application par compresses.

Tableau V : synthèse des études retenues comparant l'efficacité de différentes stratégies sur peau saine

Auteur, Année	Pays	Méthodes	ATS testés	Population	Temps de contact	Critère de jugement	Résultats	Discussion	Méthodologie
Comparaison de l'efficacité de plusieurs alcools sur peau saine									
Reichel *et al.*, 2009 [48]	Allemagne	Essai sur peau saine (front, haut du dos, bas du dos et abdomen), prélèvement par écouvillon déchargé dans un milieu liquide avec neutralisant (efficacité testée)	**PARTIE 1** éthanol IPA n-propanol chacun à 60 – 70 - 89,5% vol/vol	Flore cutanée de volontaires sains (n = 180, soit 20 / groupe)	Application 2, 3 ou 4 min chacun	Réduction log entre UFC de départ et UFC après antisepsie	Parmi les facteurs testés, le type d'alcool est celui qui intervient le plus sur l'efficacité ($p < 0,001$), puis la concentration ($p < 0,001$) et le temps d'application ($p=0,006$). Le n-propanol est plus efficace que l'éthanol ($p < 0,001$) et que l'IPA ($p < 0,001$), indépendamment de la concentration et du temps de contact.	n-propanol est le seul alcool qui n'est pas approuvé par la FDA (innocuité et efficacité) Efficacité variable selon le site d'application de l'antiseptique, probablement en lien avec la quantité de glandes sébacées (protection des bactéries)	Modérée
Comparaison de l'efficacité d'un applicateur									
McDonald *et al.*, 2001 [51]	Royaume Uni	Ecouvillonnage sur le bras des donneurs, avant et après antisepsie. Déchargement sur des géloses avec neutralisant (efficacité testée)	CHX 0,5% + IPA 70% lingettes (1 passage) ou (2 passages) CHX 0,5% + H_2O_2 0,125% + 70% IPA avec compresses IPA 70% puis teinture d'iode 2% avec applicateurs (2 temps et 2 méthodes d'application de la teinture d'iode → 3 protocoles) IPA 70% x 2 avec applicateur PVI 0,75% puis PVI 1% avec écouvillons imprégnés PVI 0,75% puis IPA 70% avec écouvillons imprégnés IPA 70% x 2 avec écouvillons imprégnés	Donneurs de sang (n=28 ou 29 / groupe)	Variable selon la technique	Pourcentage de réduction (UFC/gélose) avant et après antisepsie	Les techniques les plus efficaces sont les 3 techniques utilisant un applicateur. Les méthodes avec lingettes ou compresses n'atteignent pas les 90% de réduction souhaités.	Intérêts de l'applicateur : pas de contact entre la main du soignant et la peau du donneur, stérilité de l'applicateur,	Faible

Comparaison de l'efficacité de la CHX versus la PVI sur la peau saine									
Auteur, Année	**Pays**	**Méthodes**	**ATS testés**	**Population**	**Temps de contact**	**Critère de jugement**	**Résultats**	**Discussion**	**Méthodologie**
So *et al.*, 2014 [47]	Chine	Essai sur peau saine, prélèvement par gélose contact contenant un neutralisant commercial	CHX 2% + IPA 70% avec applicateur *vs* PVI aqueuse 10%, puis IPA 70% avec applicateurs	Flore cutanée de donneurs de sang (n=166)	60 s CHX 2% + IPA 70% 30 s PVI 10% puis 30s IPA 70%	Réduction log10 entre UFC de départ et UFC après antisepsie	Réduction plus importante avec CHX 2% + IPA70 % : PVI puis IPA : de 2,70 ± 0,42 à 0,46 ± 0,61 bactéries résiduelles chez 50/81 sujets *vs* CHX+IPA : de 2,54 ± 0,76 à 0,02 ± 0,11 chez 5/85 sujets p<0,01	La lécithine des géloses commerciales serait insuffisante pour inactiver la CHX, ce qui a engendré la réalisation d'un second test (cf. ligne ci-dessous).	Bonne
Mimoz *et al.*, 2015 [9]	France	Essai sur peau saine, prélèvement par gélose contact contenant un neutralisant commercial	CHX 2% + IPA 70% avec applicateur (avec ou sans détersion préalable) PVI 5% alcoolique sans applicateur (avec ou sans détersion préalable)	Flore cutanée sur le site d'insertion d'un cathéter central, chez des patients de réanimation, avant le retrait (n=3 657)	15 sec si détersion 30 sec pour antiseptique	UFC après antisepsie	3 657 (71%) sites de cathéters ont été prélevés avant retrait. 1125 (31%) étaient négatifs. Dénombrement médian après CHX 2% + IPA 70% (4 CFU [IQR 0–50]) < PVI (41 CFU [1 to >100]) - p<0,0001. Pas de différence statistiquement significative entre les résultats selon présence d'une détersion (12 CFU [0 to >100]) ou non (14 CFU [0 to >100]) - p=0,9112.	La contamination du site d'insertion étaient plus fréquente chez patients ayant une colonisation de cathéter (n=383 [94%]; p<0,0001), une infection liée au cathéter (n=35 [95%]; p=0,0006) ou une bactériémie liée au cathéter (n=26 [93%]; p=0·0023) que chez les patients avec des cathéters non colonisés (n=2123 [65%]).	Bonne

Comparaison de l'efficacité de différentes concentrations de CHX									
Auteur, Année	**Pays**	**Méthodes**	**ATS testés**	**Population**	**Temps de contact**	**Critère de jugement**	**Résultats**	**Discussion**	**Méthodologie**
Reichel *et al.*, 2009 [48]	Allemagne	Essai sur peau saine (haut du bras et haut du dos), prélèvement par écouvillon déchargé dans un milieu liquide avec neutralisant (efficacité testée). Couverture	n-propanol 89,5% sans CHX ou supplémenté par CHX à 0,5 – 1 – 2% Appliqués avec un écouvillon	Flore cutanée de volontaires sains (n = 20)	Application 30 s bras ou 3 min dos Ecouvillon à t0 puis à 72 ± 2h sous pansement stérile	Réduction log entre UFC/cm² de départ et UFC/cm² après antisepsie	Pour tous les antiseptiques, flore cutanée après 72h de couverture stérile < flore cutanée initiale. Alcool + CHX est plus efficace qu'alcool seul, pour toutes les concentrations de CHX. Pas de différence d'efficacité entre les différentes concentrations de CHX.	n-propanol est le seul alcool qui n'est pas approuvé par la FDA (innocuité et efficacité) Efficacité variable selon le site d'application de l'antiseptique, probablement en lien avec la quantité de glandes sébacées (protection des bactéries)	Modérée
Nishihara *et al.*, 2012 [52]	Japon	Essai sur peau saine, prélèvement par cylindre contenant un milieu de culture liquide avec neutralisant (dont l'efficacité a été testée) et raclage de la peau, prélèvements à plusieurs endroits (pli du coude, aine, abdomen)	CHX 0,5% + éthanol 79% CHX 1% + étahnol 79% CHX 2% + IPA70% sans applicateurs	Flore cutanée de volontaires sains (n=74, divisés en groupes de 12 à14 sujets)	30 sec 10 min 6h 24h	Réduction log entre UFC de départ et UFC après antisepsie	Tous les antiseptiques diminuent de façon significative la contamination bactérienne, sur tous les sites. Pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les temps d'application (ANOVA). Pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les différents produits à 24h	Les effectifs sont séparés en petits groupes selon l'antiseptique utilisé et la localisation des prélèvements → manque de puissance ?	Modérée

Casey *et al.*, 2015 [6]	GB	Essai sur peau saine, après douche préopératoire à la CHX 4%. Ecouvillons déchargés dans un milieu liquide avec neutralisant (efficacité testée) puis ensemencement sur gélose. Prélèvements : avant ATS, 2 min après ATS, juste après fermeture. Nouvelle ATS et prélèvement 2 min après ATS, puis à 24h (pansement stérile). Prélèvement du pansement : . composant absorbant traité comme les écouvillons . adhésif pressé sur une gélose	CHX 0,5% + IPA 70% avec compresses CHX 2% + IPA 70% avec applicateur	Patient bénéficiant d'une chirurgie vasculaire (n = 96)	Application 30 s Tps de contact : . 2 min . 90 ± 1 min (durée moyenne d'intervention) . 24h	Nb de prélèvements positifs	Contamination initiale identique dans les 2 bras. 2 min après ATS : CHX 0,5% + IPA 70% moins efficace que CHX 2% + IPA 70% ($p = 0,04$). Idem après fermeture de l'incision ($p = 0,02$). 2 min après nouvelle ATS, ou 24h après, ou sur composé absorbant du pansement : pas de différence significative. . Partie adhésive du pansement : CHX 0,5% + IPA 70% moins efficace que CHX 2% + IPA 70% ($p < 0,001$).	Les résultats non significatifs après la seconde application d'ATS peuvent être expliqués par le très faible nb de prélèvements positifs dans cette situation. L'adhésif a pu prélever des cellules épithéliales et correspondrait à un prélèvement de couches profondes de la peau. Utilisation de 2 applicateurs différents. ATBprophylaxies différentes.	Bonne

IPA : isopropanol ou alcool isopropylique, CHX : gluconate de chlorhexidine, PVI : povidone iodée

1-4 : Détersion avant acte invasif

La France est le seul pays qui recommande une détersion de la peau avant application d'un antiseptique pour la préparation cutanée avant acte invasif.

Jusqu'en 2013, il était recommandé que la phase de détersion soit faite avec un savon antiseptique, comprenant soit de la polividone iodée (PVI), soit de la chlorexhidine (CHX). En cas d'utilisation d'une antisepsie cutanée par des dérivés chlorés, la détersion était recommandée avec un savon doux.

En 2013, l'actualisation de la conférence de consensus de la gestion préopératoire du risque infectieux a remis ce dogme en question. Un travail français récent apporte des données complémentaires sur l'utilité de la détersion avant pose de cathéter central.

Recommandations en cours

<u>En France</u>

Le principe de la détersion est recommandé jusqu'en 2013 dans l'ensemble des recommandations, qu'il s'agisse de l'actualisation 2002 de la douzième conférence de consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence de la Société de Réanimation de Langue Française [1], des recommandations de prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques (SFHH 2005) [59], des recommandations de prévention des infections associées aux cathéters à chambre implantable (SFHH 2012) [60] et de bonnes pratiques de gestion des risques associés aux PICC (SFHH 2013) [61].

Elles apparaissent aussi dans les recommandations « surveiller et prévenir les infections associées aux soins » de la SFHH en 2010, pour la préparation cutanée avant chirurgie ou avant pause de cathéter central ou périphérique [62]. Cette recommandation est modulée pour la pose de cathéters veineux périphériques de durée très limitée, dès lors que la peau est visuellement propre.

La mise à jour en 2013 de la conférence de consensus de 2004 « gestion préopératoire du risque infectieux » a fait évoluer ces recommandations [3]. Ainsi, la recommandation De1 indique que « aucune recommandation ne peut être émise concernant la détersion avant réalisation d'une antisepsie sur une peau sans souillure ». En revanche, « il est recommandé de réaliser une détersion sur une peau souillée ». La recommandation ne donnait pas de recommandation pour le choix d'un savon doux ou d'un savon antiseptique.

L'actualisation de la conférence de consensus de la gestion préopératoire du risque infectieux en 2013 est donc la première recommandation remettant en question l'intérêt de la détersion avant acte invasif.

<u>A l'étranger</u>

Dans les autres pays, le principe de la détersion n'est généralement pas indiqué (Grande-Bretagne, Etats-Unis, Canada), qu'il s'agisse de la pose de cathéter ou de la préparation cutanée avant geste opératoire.

Certaines recommandations, cependant, évoquent la nécessité d'avoir une peau propre, avec un argumentaire plus ou moins détaillé :

- Les CDC, dans leurs recommandations pour la prévention des infections de cathéters, recommandent d'utiliser les antiseptiques sur une peau propre [63],

- Dans leurs recommandations pour la prévention des infections du site opératoire, la SHEA recommande de laver et nettoyer la peau autour du site d'incision, précédant une antisepsie avec un produit alcoolique [64],
- Quant aux recommandations des CDC sur la prévention des ISO en 1999, il est indiqué que la peau doit être sans contamination majeure [65],
- Queensland Government. Guideline for Peripheral Intravenous Catheters (2015) *« La peau doit être physiquement nettoyée (si nécessaire) avant d'appliquer la solution antiseptique et l'insertion du cathéter. »* La même phrase est citée pour les cathéters à chambre implantable en 2013 ou pour la pose de PICC [66].

La revue de la littérature qui suit s'appuie sur l'argumentaire de la mise à jour 2013 de la conférence de consensus de 2004 « gestion préopératoire du risque infectieux », et la publication qui en a découlé. La littérature disponible en 2015 est identique à celle revue en 2013 pour la préparation cutanée préopératoire, mais leur présentation en sera différente. En revanche, une publication française récente précise l'inutilité de la détersion avant pose de cathéter en réanimation.

Etudes originales

Etudes en chirurgie

Elles ont comme critères de jugement principal l'ISO et/ou la réduction du compte bactériologique sur peau saine.

Trois études cliniques ont été revues [67-69], une de celles analysée dans la méta-analyse récente [70] a été écartée [71] car la seule différence entre les deux bras était le temps de contact et une action mécanique avec le produit antiseptique, mais pas l'existence d'une détersion au sens de l'utilisation d'un savon.

La première étude a comparé la PVI aqueuse à la succession d'une détersion par PVI savon puis PVI aqueuse chez une centaine de patients en chirurgie orthopédique à faible risque : aucune ISO n'a été détectée [67]. Il est à noter qu'une douche pré-opératoire était réalisée.

La deuxième étude [69] revendique un essai d'équivalence en chirurgie abdominale, avec les mêmes comparatifs que l'étude précédente. Les taux d'ISO, 10,1 et 10,4% étaient identiques entre les deux groupes. Cette étude n'était pas réalisée en chirurgie propre, raison pour laquelle elle n'a pas été retenue dans la revue Cochrane [54]. La conclusion d'une équivalence est discutable, compte tenu des effectifs et nombres d'évènements faibles, et du fait que les principaux microorganismes responsables d'ISO en chirurgie abdominale ne sont pas d'origine cutanée.

La dernière étude [68] a randomisé 206 patients à haut risque en chirurgie cardiaque dans 4 groupes, dont deux avec ou sans PVI savon précédant une désinfection avec PVI aqueuse. Tous les patients étaient douchés avec savon antiseptique le matin de l'intervention. Les taux d'ISO étaient identiques dans les deux groupes, 12,5 et 13,5%.

Sept études avaient comme critères de jugement la réduction du compte bactériologique sur peau saine. Trois n'ont pas été retenues, les deux premières parce que le groupe intervention comprenait la PVI savon, suivie de PVI aqueuse, mais le comparateur était la PVI alcoolique [72,73], la dernière parce que l'intervention n'était pas un détergent, mais la double application d'un produit antiseptique avec action mécanique de la première application [74].

Parmi les quatre études retenues [67,75-77], trois comparaient la PVI aqueuse à la PVI savon, seule ou suivie de PVI aqueuse [67,76,77], la quatrième testait la PVI et la CHX [75].

La première étude a été menée sur l'abdomen de 60 femmes en chirurgie gynécologique, où chaque femme était son propre témoin ; la moitié de l'abdomen était préparé avec une technique classique (scrub à la PVI 10% pendant 5 mn puis application de PVI aqueuse) *vs* l'autre moitié de l'abdomen préparée avec de la PVI en spray pendant 30-45 secondes sans détersion préalable [76]. La réduction bactérienne observée était plus élevée après le spray et trois minutes d'attente avant prélèvement et avec la PVI savon, qu'après le spray et une minute d'attente, mais sans différence entre les deux premiers groupes.

La seconde étude a été menée en chirurgie de la cheville, comparant la PVI aqueuse, à la PVI savon suivie de PVI aqueuse [77] chez 50 patients. Le pourcentage de cultures positives à trois sites différents (espèce interdigitaux, hallux) était identique dans les deux groupes.

Zdeblick et al ont utilisé les deux mêmes protocoles chez 101 patients en chirurgie orthopédique, 45 dans le groupe PVI aqueuse seule, 56 dans le groupe avec détersion, puis PVI aqueuse [67]. La réduction du compte bactérien entre le prélèvement avant et après préparation cutanée était identique entre les deux groupes. De façon intéressante, les patients hospitalisés qui étaient douchés avec un savon antiseptique présentaient des comptes bactériologiques cutanés avant préparation inferieurs aux comptes des patients en chirurgie ambulatoire sans douche antiseptique.

La dernière étude [75] a randomisé 50 patients et étudié les 2 pieds de chaque patient. Les 50 patients étaient randomisés entre la PVI à 1%, faiblement alcoolique à 23% et la CHX 0.5% dans 70% de propanol. L'autre pied de chaque patient était brossé avec la même solution pendant trois minutes, puis la même solution antiseptique était appliquée. Chaque pied était prélevé à trois sites différents. Si la réduction bactérienne était significative dans les quatre groupes par rapport au temps pré-intervention, il n'y avait aucune différence entre les quatre groupes quant au compte bactériologique cutané.

La revue de la littérature suggère donc en chirurgie propre l'absence d'intérêt de la détersion en complément d'un antiseptique, ici le plus souvent un antiseptique aqueux. Ces études sont sujettes à de nombreux biais ou limites, avant tout la taille des échantillons, qui ne permettent pas de conclure à une absence de différence. Une étude clame que l'hypothèse d'équivalence était respectée, mais les hypothèses d'égalité étaient larges et l'étude réalisée en chirurgie cancérologique abdominale, où le risque infectieux n'est pas limité à la peau du patient. Par ailleurs, aucune autre étude ne fait d'hypothèses de réduction attendue avec la détersion, ni calcule le nombre de sujets nécessaires. Une étude cliniques indique qu'une douche préopératoire est réalisée [68], ce n'est pas mentionné pour les deux autres [67,69]. Pour les études d'efficacité microbiologique, la présence d'antiseptique résiduel n'est jamais inactivée sur les prélèvements cutanés, ce qui fausse les résultats.

Ainsi, s'il semble que la détersion ne réduit pas significativement les risque d'ISO ni la contamination cutanée, il n'est pas possible de conclure à l'absence d'utilité de la détersion. La réduction du compte bactériologique est l'étape intermédiaire nécessaire qui pourrait amener à une réduction des ISO. L'absence de réduction bactériologique plus importante avec la détersion qu'avec la seule antisepsie dans les quatre études revues est un argument solide suggérant que la détersion n'est pas utile pour la prévention du risque d'ISO.

<u>Etude sur les infections de cathéter</u>

L'étude française parue récemment [9] a été menée dans 11 services de réanimation. 2349 patients ont été randomisés dans un des quatre groupes et toutes les poses et pansements de cathéter

central veineux ou artériel chez un même patient ont été réalisés selon le même protocole : application seule de CHX alcoolique (2% dans 70% de propanol) ou PVI alcoolique (1% dans 69% d'éthanol), avec ou sans détersion préalable, un savon avec CHX 4% dans le groupe CHX, ou savon avec PVI dans le groupe PVI. Le taux d'infection liée au cathéter et de bactériémie liée au cathéter a été très significativement diminué dans les groupes CHX en comparaison des groupes PVI ; La détersion n'apportait aucun bénéfice, ni sur l'infection ou la bactériémie liée au cathéter, ni sur la colonisation de cathéter. Les données de la littérature indiquent que, in vitro, la PVI peut être inactivée par les matières protéiques, ce qui n'est pas le cas pour la CHX. Les données de l'étude ne confirmait pas cet élément en clinique, avec la même absence de bénéfice de la détersion dans les deux groupes. Cette étude confirme donc les données en chirurgie : dans une situation où la peau du patient est propre (toilette au moins quotidienne), la détersion n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.

Modalités d'application de l'antiseptique

Plusieurs études ont comparé des modalités d'application différentes de l'antiseptique, sans réaliser une détersion au sens de l'utilisation d'un savon que celui-ci ait été utilisé au décours d'une douche pré-opératoire ou d'une détersion au bloc opératoire.

La première étude, clinique, comparait, après une douche matinale au savon doux, une application cutanée d'un mélange de CHX à 0,75% et 1,5% de cetrimide pendant 10 minutes, suivie de PVI alcoolique (1% PVI et 70% alcool) au même protocole mais la solution de PVI alcoolique restait avec un temps de contact de 2 à 3 minutes. Les chirurgies étaient propres dans 67% des cas (91/135). Le taux d'ISO était identique dans les deux groupes 7,4 et 8,8% [71]. Il est à noter qu'un temps de contact de 10 mn est incompatible avec une utilisation en routine clinique.

L'autre étude s'intéressait à la contamination cutanée après deux protocoles randomisés : simple *vs* double application de CHX 2% dans 70% de propanol. Les taux de colonisation cutanée étaient identiques dans les deux groupes [74].

Revues de la littérature

Une étude apparait dans la méta-analyse récente [70] et pas dans la revue Cochrane [54]. Cette étude [69] a été exclue de la revue Cochrane parce que non réalisée en chirurgie propre. D'autre part, une étude est retenue par la revue Cochrane, et non citée par la revue systématique [68].

Ces deux revues de la littérature abordent la détersion avant chirurgie. La première a revu 7 études comparant les mêmes produits, avec ou sans détersion préalable, alors que les 6 études comparant la détersion associée à une autre intervention ont été exclues. Une méta-analyse a été réalisée, groupant deux critères de jugement différents, l'efficacité microbiologique (n= 5) et les taux d'ISO (n=3), une étude abordant les deux critères de jugement. Cette revue concluait que « nous croyons que la détersion du site opératoire n'est pas nécessaire si la peau est visiblement propre et/ou si le patient a reçu une douche préopératoire » [70].

L'autre revue est une publication du groupe Cochrane, qui analyse deux études cliniques avec l'ISO comme critère de jugement, et comparant les mêmes produits, associés ou non à une détersion [54]. Elle concluait à l'absence de différence.

Conclusions

La littérature testant l'intérêt de la détersion pour la prévention des ISO est de faible qualité méthodologique : petits effectifs, modalités de randomisation incertaines, hypothèse d'efficacité et calcul de puissance manquants, absence d'évaluation du critère de jugement en aveugle du bras de randomisation. Les études d'efficacité microbiologique ne font pas non plus d'hypothèse d'efficacité pour calculer un nombre de sujets, et aucune ne semble inactiver l'antiseptique au moment du prélèvement. Néanmoins, tous les travaux vont dans le sens de l'inutilité de la détersion avant antisepsie.

Le travail récent sur l'ILC en réanimation est de bonne qualité méthodologique, et confirme l'équivalence entre détersion et absence de détersion, chez des patients qui ont au moins une toilette quotidienne en réanimation. Si l'on accepte de transposer les résultats de cette étude à la détersion avant geste invasif, on peut conclure que la détersion n'est pas utile. La seule réserve est l'incertitude sur l'absence d'efficacité de la détersion sur la peau souillée.

Tableau VI : études comparant la détersion suivie d'une antisepsie à une antisepsie seule.

Auteur, année	Méthode	Critère de jugement	Population	Méthode standard	Taux méthode standard	Intervention	Taux intervention	RR, P	Commentaires
Etudes microbiologiques									
Zdeblick *et al.* 1986 [67]	Essai randomisé	Colonisation cutanée	Etats-Unis, Chirurgie orthopédique	PVI aqueuse	Réduction : 0.60 Log	Détersion PVI, puis PVI aqueuse	Réduction : 0.62 Log		Impact de la douche préopératoire sur le compte bactérien avant antiseptique Pas d'inactivation de l'antiseptique
Moen *et al.* 2002 [76]	Essai parallèle, groupes appariés	Colonisation cutanée	Etats-Unis, chirurgie vaginale	PVI aqueuse (spray)	Culture négative à 3 min.: 82% (50/60)	Détersion PVI pendant 5 min.	Culture négative : 83% (50/60)		Pas de douche ATS Pas d'inactivation de l'antiseptique, produits différents
Ostrander et al. 2003 [77]	Essai randomisé	Colonisation cutanée	Etats-Unis, deux hôpitaux, chirurgie du pied	PVI aqueuse (gel)	Cultures positive : 19/25, 17/25 et 4/25	détersion PVI, puis PVI aqueuse	Culture positive : 21/25, 19/25 et 7/25		Pas d'inactivation de l'antiseptique, randomisation et aveugle non clairs Aucune donnée sur la douche préopératoire
Cheng *et al.* 2009 [75]	Essai parallèle/ Groupes appariés	Colonisation cutanée (cultures positives)	Gde Bretagne, chirurgie du pied	PVI alcoolique (propanol à 23%) CHX 0,5% 70% propanol	2/25, 5/25et 2/25 1/25, 2/25 et 2/25	Brosse avec PVI alcoolique (propanol à 23%) Brosse avec CHX 0,5% 70% propanol	3/25, 1/25 et 0/25 1/25, 3/25, 0/25		Aveugle non clair, pas d'inactivation de l'antiseptique pas de détersion avec savon, mais brossage prolongé Aucune donnée sur la douche préopératoire
Etudes cliniques en chirurgie									
Zdeblick *et al.* 1986 [67]	Essai randomisé	ISO	Etats-Unis, Chirurgie orthopédique	PVI aqueuse	0/45	PVI savon, puis PVI aqueuse	0/56	NS	Durée de suivi et méthode de recueil non précisées

Ellenhorn *et al.* 2005 [69]	Essai randomisé Essai d'équivalence unilatérale	ISO	USA, chirurgie abdominale	PVI aqueuse	12/119 (10.1%)	PVI savon puis PVI aqueuse	12/115 (10.4%)	NS	Douche préopératoire ? Dépilation par rasage Modalités de suivi non précisées conditions d'équivalence discutables
Segal et al, 2002 [68]	Essai randomisé	ISO	USA, Chirurgie cardiaque à risque	PVI aqueuse	7/56 (12,5%)	PVI savon puis PVI aqueuse	7/52 (13,5%)	NS	Douche préopératoire x 2 Modalités de randomisation et de suivi incertains
Etudes cliniques sur cathéter									
Mimoz et al., 2015 [9]	Essai randomisé	ILC	France, 11 réanimations	PVI alcoolique CHX2% 70% propanol	22/1326 2/1277	Détersion puis PVI alcoolique Détersion CHX, puis CHX2% 70% propanol	17/1286 4/1270	HR : 1.03 [0.57 to 1.88], P=0.91	Faible risque de biais.

Abréviations. ISO : infection du site opératoire, ILC : infection liée au cathéter, PVI : polyvidone iodée, CHX : gluconate de chlorhexidine

1-5 : Résistance aux antiseptiques

Introduction

Depuis quelques années, la résistance aux antiseptiques, ou plus largement aux biocides, fait l'objet d'études visant à évaluer ses conséquences cliniques.
Les mécanismes impliqués sont divers. Il peut s'agir d'une résistance intrinsèque (ex : paroi de *M. chelonae* engendrant une résistance au glutaraldéhyde 2%), d'une résistance liée à des conditions spécifiques de croissance (ex : biofilm protégeant *P. aeruginosa*, sporulation), ou encore d'une résistance acquise (ex : altération des porines modifiant la perméabilité des bactéries, efflux, phénomène oxydatif dégradant les antiseptiques) [78,79].
La résistance acquise est au cœur des préoccupations actuelles. En effet, tous les antiseptiques peuvent être concernés : les antiseptiques de niveau intermédiaire comme le triclocarban ou les ammoniums quaternaires, mais également les antiseptiques majeurs comme la chlorhexidine [78]. Les mécanismes impliqués confèrent majoritairement aux micro-organismes une résistance de bas niveau, c'est-à-dire que la concentration minimale inhibitrice (CMI) est augmentée, mais que l'efficacité clinique est conservée parce que la concentration d'usage de l'antiseptique reste très supérieure à la CMI [55,79]. Cela conduit d'ailleurs à la réflexion que la définition de la résistance aux antiseptiques devrait être différente de la définition de la résistance aux antibiotiques, basée sur la CMI.
Néanmoins, au regard de la similarité des mécanismes de résistance entre les antiseptiques et les antibiotiques, le lien entre les deux commence à être exploré.

Impact clinique de la résistance aux antiseptiques

La sélection de souches de sensibilité diminuée aux antiseptiques suite à l'exposition continue à des doses sub-inhibitrices est prouvée dans la littérature [55,79]. Or Thomas *et al* ont également démontré la persistance d'un antiseptique (chlorhexidine) sur les surfaces jusqu'à 48h après séchage (temps de séchage maximum étudié). La concentration résiduelle est diminuée de plus de 98% par rapport à la concentration initiale mais présente une efficacité bactéricide variable après 5 minutes de contact. Deux souches exposées à ces résidus antiseptiques ont développé une CMI très légèrement augmentée ; ce résultat est difficilement interprétable [55,79].
De plus, une étude danoise identifie l'évolution du taux de souches de *S. epidermidis* issues d'hémocultures présentant une CMI augmentée au triclocarban (≥ 0,25mg/L) : de 0% en 1965-1966 (période antérieure à l'utilisation large du triclocarban) à 12,5% pour les souches contemporaines [80]. Il n'est donc pas impossible que l'utilisation large d'antiseptiques rémanents conduise à une exposition longue et à faible dose des populations bactériennes, sélectionnant des souches résistantes.

Harbarth et Wilcox ont développé en 2014 un argumentaire/contre-argumentaire afin d'évaluer si la résistance aux antiseptiques présente ou non un risque pour la santé des patients [79]. D'une part, il existe un usage large et non maîtrisé des antiseptiques (pouvant conduire à la sélection de souches résistantes), il n'y a pas de méthode standardisée permettant d'identifier la présence d'une résistance (ce qui rend difficile l'estimation de l'occurrence de ce phénomène) et certaines résistances aux antiseptiques conduisent à une résistance croisée aux antibiotiques (cf. paragraphe suivant). D'autre part, les antiseptiques restent efficaces cliniquement malgré l'expression de résistances acquises et plusieurs auteurs mettent en évidence une sensibilité identique aux antiseptiques des bactéries multi-résistantes (BMR) et des bactéries sensibles aux antibiotiques. De plus, Harbart *et al.* rappellent que les mécanismes de sélection des BMR sont nombreux, et qu'aucune publication n'a pu être retrouvée démontrant l'émergence d'une souche multi-résistante aux antibiotiques liée au seul emploi d'antiseptiques. Enfin, ils mettent en avant l'intérêt des antiseptiques dans certaines situations, pour la maîtrise de la transmission de germes pathogènes. Ainsi, les auteurs concluent que des recherches complémentaires sont nécessaires pour évaluer le risque réel lié à l'emploi large des antiseptiques et

désinfectants en milieu hospitalier. Si aucun impact clinique probant n'est décrit pour l'instant, la sélection de souches résistantes aux antiseptiques et potentiellement aux antibiotiques est un danger tangible, risquant de passer inaperçu du fait de l'absence de détection. Il paraît essentiel à Harbart *et al.* que nous prenions conscience de la nécessité d'utiliser les antiseptiques de manière plus raisonnée, dans les seules indications pour lesquelles un bénéfice clinique est prouvé. La résistance à la chlorhexidine doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment dans les services de soins l'employant largement.

Focus sur la résistance à la chlorhexidine

L'application des stratégies de type "search and isolate" ou "search and destroy" pour les porteurs de SARM dans les services de réanimation, et l'application des précautions de type contact pour les patients connus porteurs ou infectés dans l'ensemble des services de nos établissements de santé a permis de diminuer significativement l'incidence des infections à SARM [81]. Dans ce contexte, l'utilisation de la chlorhexidine est en augmentation croissante, tout particulièrement pour l'antisepsie cutanée de la peau et des muqueuses, et les bains de bouche quotidiens pour les patients des unités de soins intensifs [82,83].

La survie bactérienne après exposition aux antiseptiques a été mise en évidence et les mécanismes associés à une diminution de la sensibilité microbienne vis-à-vis des antiseptiques ont été identifiés [79]. Des études récentes ont décrit des conséquences inattendues suites à l'utilisation de la chlorhexidine. Tout d'abord, la présence des gènes *qacA/B* (codant pour des pompes à efflux multi-drogues) a été associée à des échecs de décolonisation au cours d'une étude menée en réanimation [84] ; ensuite, la prévalence de la diminution de la sensibilité microbienne à la chlorhexidine a été significativement supérieure chez des germes responsables de bactériémies à point de départ CVC dans des unités mettant en œuvre les toilettes quotidiennes à la chlorhexidine [85] ; et enfin, un SARM portant dans son génôme les gènes *qacA/B* et présentant une concentration minimale bactéricide (CMB) à la chlorhexidine 3 fois supérieure à celle retrouvée pour des souches de staphylocoques diffusant usuellement dans l'unité étudiée, a été sélectionné après introduction d'un protocole de décolonisation utilisant la chlorhexidine [82]. De plus, plusieurs études ont montré que la présence des gènes *qacA/B* peut conférer un avantage sélectif en présence d'une utilisation de chlorhexidine [86,87].

Il existe peu de données relatives à la présence du gène *qacA/B* pour les SARM colonisant ou infectant les patients en France. Néanmoins, en 2015, une étude multicentrique a montré une prévalence élevée pour des SARM isolés de bactériémies (3/3 cas en réanimation) [88]. Les relations entre le port de gène *qacA/B*, la diminution de susceptibilité à la chlorhexidine, et le risque potentiel de l'utilisation de la chlorhexidine chez des patients porteurs de SARM *qacA/B* +, tout particulièrement en réanimation, nécessitent d'être précisées. Néanmoins, ces points doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et les descriptions récentes d'effets adverses doivent nous alerter concernant l'utilisation large de la chlorhexidine.

Lien entre résistance aux antiseptiques et résistance aux antibiotiques

Très tôt, les microbiologistes ont imaginé une relation potentielle entre la résistance aux antiseptiques et la résistance aux antibiotiques.

Ainsi, dès 1991, Cookson *et al.* décrivent l'isolement plus fréquent de souches de *S. aureus* porteuses des gènes TriR (conférant une résistance de bas niveau au triclosan) et MuR (conférant une résistance à la mupirocine) suite à la mise en œuvre de décolonisations nasales à SARM chez des patients dans un contexte épidémique. Il a par la suite été possible de transférer *in vitro* la résistance au triclosan à

des souches initialement sensibles, mais toujours de façon concomitante à la résistance à la mupirocine [89].
Plus récemment, d'autres auteurs ont mis en évidence la sélection de souches résistantes aux antibiotiques par le biais d'une exposition de bactéries à de faibles concentrations d'antiseptiques. Par exemple, en 2013, Mc Cay *et al.* sélectionnent par exposition à de faibles concentrations de chlorure de benzalkonium une souche de *P. aeruginosa* présentant une CMI augmentée à cet antiseptique ; cette souche s'avère co-résistante à la ciprofloxacine (résistance liée à une mutation du gène régulant le système d'efflux *Mex*). Cette résistance croisée entre chlorure de benzalkonium et quinolones est corroborée par d'autres auteurs, chez *E. coli*, *Campylobacter* ou encore *Listeria monocytogenes* [90].
Enfin, les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) sont également concernées, puisque Naparstek *et al.* ont identifié en Israël une souche épidémique de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase, associée à une CMI à la chlorhexidine augmentée (99% des souches BHRe présentaient une CMI supérieure à 32 µg/mL contre 52% des autres souches de *Klebsiella pneumoniae* étudiées). Même si cette concentration est très inférieure à la concentration d'usage, il est envisageable (sans que cela ait été prouvé dans cette étude) que l'utilisation large de la chlorhexidine puisse contribuer à sélectionner ces souches BHRe [91].

A ce jour, nous manquons néanmoins de données pour identifier précisément les antiseptiques présentant le risque de sélection le plus élevé.

Conclusion

Le risque clinique associé à la résistance aux antiseptiques est faible, dans la mesure où les souches bactériennes exprimant les gènes de résistance à ces molécules restent sensibles aux concentrations d'antiseptiques utilisées en pratique. Néanmoins, des interrogations se font jour quant à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques. L'utilisation des antiseptiques doit tendre vers une politique plus raisonnée.

Pistes de recherche :
- méthodes standardisées pour explorer la résistance aux antiseptiques
- données d'exposition aux antiseptiques (comprenant les conditions d'utilisation) et évolution concomitante de la flore microbienne vis-à-vis de la résistance aux antiseptiques
- études épidémiologiques et environnementales concernant l'apparition de résistance aux antiseptiques, et de résistance croisée aux antibiotiques, suite à l'utilisation des antiseptiques

L'utilisation des antiseptiques en pratique selon les indications

2-1 Prélèvement pour hémocultures

Introduction

Le prélèvement sur une veine périphérique a comme particularité d'être un geste à très faible risque infectieux pour le patient, étant donné que la ponction est instantanée, mais avec celui de contaminer le prélèvement, notamment les hémocultures. Dans certaines études, presque la moitié des hémocultures positives s'avèrent être contaminées lors du prélèvement par des bactéries de la flore cutanée, généralement des staphylocoques à coagulase négative (SCN) [92]. Le doute avec une vraie bactériémie à SCN peut conduire à des antibiothérapies inutiles et de prolongations de durée de séjour [93,94].

Les mesures de prévention de la contamination des hémocultures comprennent la formation des professionnels, et notamment l'existence d'une équipe dédiée aux prélèvements sanguins (l' « IV team » des anglo-saxons), l'organisation, l'utilisation de kits et l'antisepsie lors du prélèvement, le choix préférentiel d'un prélèvement sur veine périphérique plutôt que sur cathéter [95], la désinfection des bouchons de flacons, la surveillance des taux de contamination [92,96]. Parmi ces mesures, le choix de l'antiseptique est un élément important pour la réduction des contaminations.

Recommandations en cours

- Recommandations britanniques : « *nettoyer soigneusement la peau du patient avant la ponction veineuse. Utiliser de l'eau et du savon pour nettoyer la peau visiblement souillée […]. Utiliser de la chlorhexidine à 2% dans 70% d'alcool isopropylique pour désinfecter la peau du patient et permettre le séchage.* » [97]
- Recommandations des CDC aux Etats-Unis: « *Désinfecter les bouchons de flacons avec de l'alcool isopropylique à 70% (tampon d'alcool); nettoyer le point de ponction avec de l'alcool suivi de chlorhexidine et attendre le séchage*. » [98]
- South African Society for Clinical Microbiology (SASCM) : « *Nettoyer le point de ponction avec de la polividone iodée ou une solution d'alcool. Attendre une à deux minutes le séchage du désinfectant.* » [99]
- Recommandations de l'OMS : « *Les soignants devraient utiliser un mélange associant du gluconate de chlorhexidine à 2 % et de l'alcool isopropylique à 70 %, et l'appliquer sur toute la surface de la peau en veillant à ce que le contact avec le désinfectant dure au moins 30 secondes ; ils devraient ensuite laisser sécher complètement la zone traitée (environ 30 secondes).* » [100]

Etudes originales

La revue de la littérature a permis d'identifier 16 études comparatives s'intéressant à la contamination des hémocultures en fonction des méthodes de préparation cutanée. Quatorze études ont été identifiées par la recherche bibliographique et deux autres [101,102] par lecture des publications et de leurs références.

<u>Etudes non retenues</u>

Quatre des seize études n'ont pas été retenues pour l'analyse systématique de la littérature. L'étude de Schifman et al comparait deux produits proches, le premier utilisant d'abord une préparation par propanol à 70 % puis povidone iodée (PVI) aqueuse, comparée à une préparation par une association de propanol à 70% et d'acétone, suivie de PVI aqueuse [103]. Le taux d'hémocultures contaminées est passé de 4,6 à 2,2 %, réduction qui peut en partie être expliquée par la mise à disposition d'un kit d'hémoculture dans le groupe intervention, plus que par la différence entre les produits.

La seconde étude a testé le gluconate de chlorexhidine (CHX) à 2 % dans du propanol à 70 %, mais le comparateur n'était pas indiqué [101]. L'étude de Sweet et al s'est intéressée à tester des protecteurs d'accès veineux contenant de l'alcool, combinés à l'utilisation de connecteurs de valves neutres dans une unité d'hémato-cancérologie, par une étude avec comparaison historique [104] ; il ne s'agit donc pas de ponction de la peau saine. Le taux d'hémocultures contaminées sur cathéter est passé de 2,5% à 0,2 %.

La dernière étude comparait deux méthodes de prélèvement d'hémocultures dans deux services d'urgence [105]. L'antiseptique était la CHX à 2 % dans du propanol à 70 % dans les deux groupes, et l'intervention consistait à viser un prélèvement stérile de l'hémoculture dans le groupe intervention. L'étude était positive, avec une réduction du taux d'hémocultures contaminées de 4.8 à 2.7% dans un service, et de 2.5% à 2.7 puis 0.9% dans un autre, montrant que le respect de la technique de prélèvement était déterminant.

Etudes retenues

Douze études ont été retenues. Quatre essais étaient avec randomisation individuelle des patients, quatre autres des essais avec randomisation en cluster cross-over et quatre enfin des études avant/après avec comparaison historique.

La définition d'une hémoculture contaminée était variable d'une étude à l'autre, elle comprenait systématiquement les SCN, les propionibactéries, les corynébactéries et les *bacillus spp*, et de façon variable les streptocoques non hémolytiques de la flore ORL ou les microcoques. Certaines études sont imprécises sur la définition [106] ou ne donnent pas de définition d'hémoculture contaminée [102]. Enfin, certaines études comprenaient la revue du diagnostic d'hémoculture contaminée en aveugle du bras de randomisation, d'autres appliquaient un algorithme systématique. La part de SCN parmi les hémocultures contaminées était toujours supérieure à 75 %, sauf une étude en pédiatrie [107], où le SCN ne représentait que 57 % des études contaminées. Les études étaient le plus souvent monocentriques, impliquant l'hôpital entier, parfois limitées aux seuls services d'urgence [106-108] ou de réanimation [109].

Le taux d'hémocultures contaminées de base était supérieur à 5 % dans trois études [106,108,110], compris entre 2 et 5 % dans sept études [102,107,109,111-114] et inférieur à 2 % dans deux études [115-116]. Dans des conditions strictes de réalisation des hémocultures, notamment l'existence d'une équipe dédiée (« IV team »), ponction sur veine périphérique, formation des personnels, les taux de contamination étaient faibles. A l'inverse, les taux d'hémocultures contaminées dans les services d'urgence étaient généralement plus élevés, allant de 3,5 % [114] à plus de 10 % [106]. L'efficacité des interventions semblait plus importante quand les taux d'hémocultures contaminées de base étaient supérieurs à 5 % (les trois études montrant une efficacité de l'intervention) que quand le taux d'hémocultures contaminées était compris entre 2 et 5 % (5 sur 7 interventions efficaces), alors que le taux de succès n'est que d'une seule sur deux études si le taux d'hémocultures contaminées de base était inférieur à 2 %.

Sur les sept études comparant un antiseptique non alcoolique à un antiseptique alcoolique, six montraient une supériorité de l'antiseptique alcoolique. La première étude [108] a été réalisée dans un service d'urgence durant vingt mois avec quatre périodes de cross-over, le taux d'hémocultures contaminées est passé de 6,3 % avec une antisepsie cutanée par PVI aqueuse à 3,7 % avec une antisepsie par teinture d'iode (PVI 2 % dans 47 % d'éthanol) ($p < 0,001$).

Une seconde étude a été réalisée dans trois services de réanimation pendant six mois avec randomisation individuelle, comparant la PVI aqueuse à la CHX 0,5 % dans 70 % d'éthanol : le taux de contamination est passé de 3,3 % à 1,4 % ($p = 0,04$) [109]. Dans une étude avec randomisation individuelle dans un hôpital de 1 200 lits durant huit mois, le taux d'hémocultures contaminées par la PVI aqueuse était de 3,8 % et de 2,4 % avec la teinture d'iode ($p = 0,01$) [111].

Dans une large étude menée dans un hôpital américain pendant quatre périodes de douze semaines, chaque groupe de services a été randomisé en cross-over pour quatre méthodes de désinfection cutanée différentes. Le taux d'hémocultures contaminées sous PVI aqueuse était de 2,93 % et était réduit dans chacun des groupes comprenant un alcool : teinture d'iode : 2,58 % (p = 0.07), propanol à 70 % : 2,5 % (p = 0.03) et PVI dans 70 % d'éthanol : 2,46 (p = 0,04) [112].

Une étude réalisée dans un hôpital en Thaïlande pendant deux mois a randomisé les patients entre la PVI aqueuse avec un taux d'hémocultures contaminées à 6,9 % en comparaison de la CHX à 2 % dans 70 % de propanol avec un taux d'hémocultures contaminées de 3,2 % (p < 0,001) [110]. Dans cette étude, la réduction du taux d'hémocultures contaminées était essentiellement observée dans le service d'urgence (de 12,5% à 4,3%) alors que le taux dans les autres services n'était pas significativement différent (3,9 % avec PVI aqueuse et 2,16 % avec CHX alcoolique).

Dans une étude réalisée dans le service d'urgence de pédiatrie d'un hôpital américain, une comparaison historique entre deux périodes a été menée, avec un taux de contamination des hémocultures de 2,5 % avec une antisepsie par la PVI aqueuse et de 1,7 % avec de la CHX à 2 % dans 70 % de propanol (p < 0.05) [107].

Une seule étude n'a pas montré de différence en faveur d'un antiseptique alcoolique, qui comparait la PVI aqueuse (taux d'hémocultures contaminées de 0,58 %) à la CHX à 2 % dans 70 % de propanol (taux d'hémocultures contaminées à 0,93 %) et la teinture d'iode (taux d'hémocultures contaminées à 0,76 %) [116]. Dans cette étude, il existait une équipe dédiée aux prélèvements des hémocultures, avec une attention particulière à leur formation et des audits des pratiques de prélèvements d'hémocultures. Ce taux initial faible de contamination et les pratiques strictes de prélèvement d'hémocultures peuvent expliquer l'absence de différence entre les groupes.

Quatre études ont comparé des antiseptiques alcooliques entre eux. La première a été réalisée chez un petit nombre de patients où deux hémocultures étaient prélevées simultanément sur chacun des bras, l'une avec préparation cutanée par teinture d'iode, l'autre par CHX 2 % dans 70 % de propanol [115]. Le taux de contamination était faible, 3/215 (1,4 %) *vs* 1/215 (0,5 %) et la différence n'était pas significative. La seconde étude est avec comparaison historique dans un hôpital entier sur deux périodes de six mois. Le taux d'hémocultures contaminées avec la teinture d'iode était de 2,7 %, et n'était pas différent de celui avec la même préparation de CHX alcoolique, 3,1 %, sans différence significative [113]. Une étude menée pendant deux ans dans un service d'urgence comparait la teinture d'iode avec un taux d'hémocultures contaminées de 3,5 % à la même préparation de CHX, avec un taux d'hémocultures contaminées à 2,2 % l'année suivante, avec une différence significative [114]. La dernière étude comparait une antisepsie par 70 % de propanol à la CHX à 2 % dans 70 % de propanol dans deux services d'urgence [106]. Les taux d'hémocultures contaminées de base étaient élevés, proches ou supérieurs à 10 % et le taux d'hémocultures contaminées avait diminué juste avant le début de l'étude de 17,3 à 8,7 % dans un des services, et de 13,5 à 9,2 % dans l'autre. Les taux observés après introduction de la CHX alcoolique n'étaient pas significativement plus faibles que ceux observés juste avant le début de l'étude.

Enfin, l'étude de Calfee et al, qui comparait un antiseptique aqueux à trois antiseptiques alcooliques, ne montrait pas de différence entre les antiseptiques alcooliques entre eux, teinture d'iode, propanol à 70 % ou povidone iodée dans 70 % d'éthanol [21]. De la même façon, une autre étude a comparé la PVI aqueuse à deux produits antiseptiques alcooliques, sans différence entre les produits alcooliques entre eux [116].

Limites des études

Ces études ont de nombreuses limites. Les premières sont méthodologiques, puisque quatre des douze études étaient avec randomisation individuelle, et quatre autres avec un schéma en cluster cross-over. Le calcul d'effectif nécessaire pour montrer une différence n'a été réalisé que dans trois des douze études. L'effet cluster n'était pris en compte que dans une des quatre études avec ce schéma. Quatre études étaient avec randomisation individuelle, qu'il est sans doute plus difficile à mettre en place

qu'une randomisation en cluster, notamment quand les hémocultures ne sont pas prélevées par une équipe dédiée [109,110]. Enfin, la définition des hémocultures contaminées peut être variable d'une étude à l'autre, avec cependant une analyse des dossiers en aveugle dans huit des douze études.

Il existe aussi de nombreux biais dans la majorité des études. D'abord un effet « étude » où le taux d'hémocultures contaminées dans le groupe contrôle est plus faible que celui observé de base [111,115], qui peut conduire à un manque de puissance dans le calcul des effectifs, mais aussi à un « effet étude » quand la comparaison est faite avec des taux initiaux élevés d'hémocultures contaminées, l'intervention amenant en elle-même à une amélioration des pratiques en plus de l'efficacité éventuelle du produit testé. A l'inverse, l'existence d'une équipé dédiée aux prélèvements sanguins, le respect strict des recommandations avec ponction préférentielle sur veine périphérique étaient associés avec des taux faible de contamination, et une moindre efficacité relative des interventions sur l'antisepsie. Par exemple, le taux d'hémocultures contaminées est plus élevé aux urgences que dans les autres services, probablement parce que plusieurs catégories de personnel prélèvent les hémocultures, dans des conditions d'organisation et de respect des durées de contact de l'antiseptique sur la peau plus incertaines.

Le respect des recommandations de la pratique de prélèvement d'hémocultures n'a été audité que dans une étude [116], en particulier le respect des durées de temps de contact avec l'antiseptique avant le prélèvement de l'hémoculture, probablement un élément important pour l'efficacité de la PVI non alcoolique.

Dans plusieurs études, et en particulier avec l'utilisation de CHX à 2 % dans 70 % d'isopropanol [106], l'intervention comprend certes le produit antiseptique lui-même, mais aussi un kit pour le prélèvement, qui peut faciliter le respect des procédures et, en soi-même, constituer un élément d'amélioration et de réduction du taux de contamination des hémocultures.

Le prélèvement des hémocultures peut être réalisé par une équipe dédiée ou par les seules infirmières ou encore par l'ensemble du personnel médical et paramédical, avec un taux d'hémocultures contaminées plus faible avec une équipe dédiée. Enfin, les antiseptiques alcooliques sont hétérogènes, qu'il s'agisse de concentrations d'alcool, allant de 47 à 70%, ou du type d'alcool.

Revues de la littérature

Trois publications ont revu la littérature. La première a revu quatre études [109,111,112,115] et concluait que *« il n'y a pas d'évidence claire pour suggérer quel antiseptique doit être préféré pour limiter la contamination des hémocultures* » et que « *Les études suggèrent cependant un bénéfice possible de l'utilisation des kits d'antiseptiques pour prélèvement et celui des antiseptiques contenant de l'alcool* » [117].

La seconde publication [118] a inclus six études, les quatre précédentes et deux supplémentaires [103,110]. La méta-analyse concluait que la CHX alcoolique était significativement supérieure à la PVI aqueuse avec une réduction du risque de 66 % et que les solutions alcooliques étaient supérieures aux solutions non alcooliques avec une réduction du risque de 47 %. En revanche, la comparaison de la CHX alcoolique avec la PVI alcoolique n'était pas significative. La conclusion générale était que « les produits alcooliques apparaissent supérieurs aux produits non alcooliques pour l'antisepsie de la peau avant le prélèvement d'une hémoculture ».

La troisième publication était centrée sur l'importance du rôle de l'alcool au regard de celui de la CHX dans l'antisepsie cutanée pour la prévention des contaminations d'hémocultures, des infections de cathéters et des infections du site opératoire [119]. Concernant la contamination des hémocultures, dix études ont été revues dont la méta-analyse concluait à la supériorité de la CHX alcoolique par rapport à la PVI aqueuse, mais à l'absence de différence entre la CHX alcoolique et l'isopropanol suivis de teinture d'iode, dans quatre essais randomisés contrôlés.

Conclusions

Au terme de cette revue, plusieurs éléments apparaissent. Le premier est l'hétérogénéité des études, qu'il s'agisse de la méthodologie employée - études contrôlées ou études avec comparaison historique -, le taux de base d'hémocultures contaminées est variable d'une étude à l'autre, avec une plus grande chance de succès si le taux de départ est élevé, la définition d'un critère de jugement est variable, le rôle probable de l'effet de l'intervention elle-même si l'étude n'est pas randomisée, l'importance de disposer d'autres facteurs de prévention des hémocultures contaminées, notamment l'existence d'une équipe dédiée et de kits de prélèvement prêts à l'emploi.

Malgré ces réserves, la grande majorité des études conclue à l'efficacité de l'utilisation d'un antiseptique alcoolique, qu'il s'agisse de l'alcool seul ou de l'alcool associé à un autre antiseptique, sans bénéfice d'une association et du type d'association par rapport à l'utilisation de l'alcool seul.

Tableau VII : Antisepsie avant hémoculture

Nom, année	Méthode	Def Hc contaminées	Population	Nbre Hc/Pts	Méthode standard	Taux standard	Méthode intervention	Taux intervention	RR, P	Commentaires
Etudes retenues										
Strand, 1993 [108]	Cross-over, 4 périodes	SCN/Pa/strepto viridans/coryne/ Bacillus (doute = dossier)	Etats-Unis, Urgences d'un hôpital, 20 mois	8467 Hc, 626 (7.4%) pos	PVI « 1% » aq	259/4139 (6.3%)	PVI 2%/ 47% eth (TI)	162/4328 (3.7%)	<0.0001	- Pas d' « IV team » - Taux de contamination élevé, aux urgences - prélèvements sur veine périphérique - SCN : 80% des contaminations - Rôle du 2% PVI ou 47% alcool ?
Mimoz, 1999 [109]	Randomisation individuelle, Calcul des effectifs	SCN/Pa/strepto viridans/coryne/ Bacillus (revue en aveugle)	France, 3 réanimations 6 mois	2041 Hc/403 Pts 124 pos (6.1%)	PVI 10% aq	34/1022 (3.3%)	CHX 0.5%/70% eth	14/1019 (1.4%)	OR= 0.40, P=0.004	- Pas d'iv team - SCN : 98% des contaminations - prélèvements sur veine périphérique
Little, 1999 [111]	Randomisation individuelle, Calcul des effectifs	SCN/Pa/strepto viridans/coryne/ Micrococcus/ Bacillus (revue en aveugle)	Etats-Unis, hopital 1200 lits (hors rea , ED), 8 mois Hc contaminées de base 5.8%	3851 Hc/ 1503 Pts 376/3851 pos (9.8%)	Prop 70%, puis PVI aq	74/1947 (3.8%)	PVI 2%/47% Eth (TI)	46/1904 (2.4%)	OR= 1.6, 0.01	- iv team - prélèvements sur veine périphérique - TI en kit prêt à l'emploi - SCN : 87% des contaminations - 98 SCN : 58 (59%) traités, durée moyenne 5 j.
Wilson ML, [102]	Cluster cross over tous les mois	ND	Etats-Unis, 4 hôpitaux	ND	PVI aq + alcool	351/6262 (5.5%)	70% prop, puis 2%PVI (TI)	328/6005 (5.5%)	NS	- Iv team - TI en kit prêt à l'emploi - SCN : 80% des contaminations - Pas de formation dans 2/4 hôpitaux
Calfee, 2002 [112]	Cluster, cross-over, Calcul des effectifs	SCN/Pa/coryne/ Micrococcus/ Bacillus (revue en aveugle)	Etats-Unis, un hôpital, 12 sem x 4 Hc contaminées de base : 413/12859 (3.2%)	12806 Hc,	PVI 10% aq	99/3378 (2.93%)	PVI 2%/47% Eth (TI) 70%prop	81/3138 (2.58%) 78/3125 (2.50%)	0.07 0.03	- Pas d'iv team initiale introduction secondaire

							PVI 70% eth	75/3051 (2.46%)	0.04	- SCN : 78% des contaminations - Pas de calcul d'effectif tenant compte du cluster - Pas de différence significative globale, mais seulement deux à deux - Evaluation de l'observance (bonne) - prélèvements sur veine périphérique
Trautner 2002 [115]	Randomisation individuelle, avec deux Hc simultanées, une dans chaque bras	« Skin organism », une seule Hc	Etats-Unis hôpital, 6 mois Taux Hc contaminées de base 25/383 (6.5%)	430 Hc/215 Pts 37/430 pos (8.6%)	PVI 2%/47% Eth (TI)	3/215 (1.4%)	CHX 2%/ Prop 70%	1/215 (0.5%)	0.62	- Pas d'iv team - Effet étude (de 6.5% à 1.4 ou 0.5%) - Faible effectif - Prélèvements non standardisé
Barenfanger, 2004 [113]	Avant- après	SCN/Pa/strepto viridans/coryne/ Micrococcus/ Bacillus (pas de revue en aveugle)	Etats-Unis, hôpital entier, 6 mois, puis 6 mois		PVI 2%/47% Eth (TI)	158/5802 (2.72%)	CHX 2%/ Prop 70%	186/5936 (3.13%)	0.19	- Mélange iv et non iv team - Etude avant-après - SCN : 79% des contaminations - 32 et 30 flacons contaminés éliminés (car une seule Hc prélevée ?) - Type prélèvements non connu
Tepus, 2007 [114]	Avant- après	Incertaine	Etats-Unis, urgences, ED, 2 ans Taux Hc contaminées de base : 3.4 à 4.2%	??	PVI 2%/47% Eth	251/7158 (3.5%)	CHX 2%/ Prop 70%	169/7606 (2.2%)	<0.0001	- Pas d'iv team - Etude avant-après - Définition des contaminations ?? - prélèvements sur veine périphérique ou sur veine fémorale
Suwanpimolkul 2008	Randomisation individuelle sauf 1 sem/2 aux urgences	SCN/Pa/strepto viridans/coryne/	Thaïlande, hôpital entier, 2 mois	2146 Hc/1073 Pts	PVI 10% aq	74/1078 (6.9%)	CHX 2%/ Prop 70%	34/1068 (3.2%)	OR= 0.45, <0.001	- Pas d'iv team - L'effet est observé aux urgences (12.5% vs

[110]		Micrococcus/ Bacillus (revue en aveugle)		302/2146 pos (14.1%)						4.3%) et pas en unité (3.9 vs 2.6%) - SCN : 80.6% des contaminations - prélèvements sur veine périphérique
McLellan, 2008 [106]	Avant- après	Incertaine	Grande Bretagne, 2 urgences, 3 mois avt, 3 mois après, et trois mois dans une/2 ED		70% prop seul	17.3% (U1) et 13.5% (U2) 8.7% (U1) et 9.2% (U2)	CHX 2%/ Prop 70%	6.6 (U1) et 8.5% (U2) Puis 8.5% (U1)		- Pas d'iv team, mais « junior doctors » - Effet de CHX seule, surement effet étude et formations entre Per 1 et Per à baseline - Pas d'efficacité entre immédiatement avant et après CHX - prélèvements par ponction veineuse
Marlowe, 2010 [107]	Rétrospective, avant-après, analyse en séries chronologiques	SCN/Pa/strepto viridans/coryne/ Micrococcus/ Bacillus (revue en aveugle)	Etats-Unis, urgences de pédiatrie, 26 + 26 mois	11832 Hc	PVI 10% aq	122/4942 (2.5%)	CHX 3%/70% prop	72/4272 (1.7%)	<0.05	- Enfants > 2 mois - prélèvements sur veine périphérique - Exclusion des enfants avec cathéter - Pas d'iv team - SCN : 51 et 57% des contaminations
Washer, 2013 [116]	Cluster, cross-over (effet pris en compte) Pas calcul d'effectif	SCN/Pa/strepto viridans/coryne/ Micrococcus/ Bacillus (revue en aveugle)	Etats-Unis, un hôpital (3 unités hors réanimation), 16 mois (5-1-5-1-5-1)	12904 Hc periph/3879 Pts 735/12904 Hc pos (5.7%)	PVI 10% aq	0.58%	CHX 2%/ Prop 70% PVI 2%/47% Eth	0.93 0.76%	NS	- iv team expliquant les taux faibles - audit de phlébotomistes - SCN : 76% des contaminations - prélèvements sur veine périphérique
Etudes non retenues										
Schifman, 1993 [103]	Randomisation individuelle,	SCN/dipht + pas signes cliniques + dossier clinique (doute = avis clin)	Etats-Unis, hôpital entier, 9 mois Hc contaminées de base : 63/1329 (4.7%)	1709 Hc/988 Pts 270 (17.5%) pos	70%prop puis PVI « 1% » aq	25/763 (4.6%)	70% prop/acetone, puis PVI 1% aq,	17/783 (2.2%)	0.01	- Pas d'iv team - Kit d'Hc tout prêt = effet possible - SCN : 88% des contaminations

										- Presque mêmes méthodes
Madeo 2008 [101]	Avant-après	Incertaine (SCN, micro, dipht, propion) mais valable en ED	UK, 3 Ed		???	302/4072 7.5%)	CHX 2%/ Prop 70%	40/1870 (2.1%)		- Pas iv team - Quel comparatif ?
Sweet, 2012 [104]	Avant-après	Une seule Hc à SCN/Pa/strepto viridans/coryne/ Micrococcus/ Bacillus (pas de revue en aveugle)	Etats-Unis, un service hémato-cancérologi, 1 an avt, 6 mois après		Std (alcool)	CLABSI : 16/8651 j (2.3) Hc: 17/692 (2.5%)	Alcool port + connecteurs	CLABSI : 1/3005 j. (0.3) Hc: 1/470 (0.2%)	0.002	- Deux interventions = Protecteur de valve avec alcool + valve neutre : lequel est efficace ? - Prélèvement sur cathéter, et pas en périphérie
Self, 2014 [105]	Avant-après, analyse en séries chronologiques	Uniquement microbiologique	Etats-Unis, urgences de deux hôpitaux A : 10 puis 16 mois B : 10 puis 8 + 8 mois		CHX 2%/ Prop 70%	A : 165/3417 (4.8%) B : 63/2509 (2.5%)	CHX 2%/ Prop 70% + « Sterile BC collection »	A : 142/ 5238 (2.7%) B : 51/1865 (2.7%), puis 17/1860 (0.9%)		- Hop A et B : iv et non iv team - Pas de changement d'antiseptique,, mais uniquement de la technique de prélèvement Hc - Hop B avec intervention en deux temps

2-2 Préparation cutanée avant chirurgie

Introduction

La révision de la conférence de consensus de 2004 relative à la gestion du risque infectieux chez l'opéré [3], initiée par la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) en partenariat avec plusieurs société savantes de chirurgie, d'anesthésie, d'infectiologie, a été l'occasion de revoir, à l'aune des publications récentes, les recommandations relatives à la détersion pré-opératoire (au décours d'une éventuelle douche pré-opératoire ou au bloc), le traitement des pilosités et les stratégies d'antisepsie [4].

Place de la douche pré-opératoire :

Le principe d'une douche pré-opératoire, déjà affiché en 2004, a été rappelé. Les éléments du débat portaient sur le nombre de douches, le moment de leur réalisation, l'utilisation d'un savon doux ou d'un scrub antiseptique et l'intégration systématique d'un shampoing. Les études réalisées sur ces différents points avaient des critères de jugement différents, portant soit sur la contamination cutanée postérieure à la douche, voire la survenue d'infections du site opératoire. La question spécifique de l'utilisation ou non d'un scrub antiseptique a été analysée selon la méthode GRADE [120,121].

Les recommandations suivantes ont pu être émises [4] avec des niveaux de preuve scientifique faibles :

- Il est recommandé de réaliser au moins une douche préopératoire. (B3)
- Aucune recommandation ne peut être émise sur le type de savon (savon antiseptique ou savon non antiseptique) à utiliser pour la douche préopératoire. (C2)
- Aucune recommandation ne peut être émise concernant le nombre de douches préopératoires. (C3)
- Aucune recommandation ne peut être émise concernant le moment de la douche préopératoire. (C3)
- Aucune recommandation ne peut être émise concernant la réalisation systématique d'un shampoing. (C3)
  Un shampoing peut être prescrit lors d'une chirurgie de la tête ou du cou. (C3)
  Il est recommandé de réaliser un shampoing préopératoire quand le cuir chevelu est dans le champ opératoire. (B3)
  De même que pour la douche préopératoire, aucune recommandation ne peut être émise concernant le produit utilisé (antiseptique ou non) pour la réalisation du shampoing. (C3)

Ces données ne sont pas remises en cause par des publications postérieures à ces recommandations.

Des recommandations canadiennes, publiées en 2014 [122], restent silencieuses sur cet aspect de la préparation cutanée pré-opératoire, « étant donné l'absence de preuve dans la littérature que cette intervention puisse réduire spécifiquement les ISO ».

Un consensus chez les orthopédistes nord-américains [123] retient cependant cette détersion avec un scrub antiseptique à base de chlorhexidine, recommandant même deux douches (la veille et le matin de l'intervention) en pré-opératoire d'arthroplastie de hanche

ou de genou sur la base de deux études non randomisées [124,125], même si la première ne concluait pas significativement.

Ces points restent non résolus (unresolved issues) dans la révision des recommandations nord-américaines [126].

Place de la dépilation :

Si la dépilation fait débat, son indication trouve plus sa justification pour garantir un geste chirurgical sur un foyer indemne de poil ou une qualité de pansement post-opératoire que pour prévenir un éventuel risque infectieux.

Aujourd'hui, il y a un large consensus, scientifiquement étayé, pour proscrire le rasage comme méthode de dépilation. Il s'appuie sur la méta-analyse de Tanner *et al*. [127] publiée dans la Cochrane en 2011, incluant 14 essais randomisés ou quasi randomisés, publiés entre 1976 et 2009. Un résultat particulièrement important dans cette méta-analyse est la comparaison du risque d'ISO en cas de rasage mécanique vs absence de dépilation, sur la base de 4 études ; le risque est multiplié par presque 2 en cas de rasage (RR : 1,92 ; IC95% : [1,05-3,51]).

Les recommandations alors émises par la SF2H [4] sont :

- Dans le but de réduire le risque d'ISO, il est recommandé de ne pas pratiquer une dépilation (rasage mécanique, tonte ou dépilation chimique) en routine. (B2)
- Si la dépilation est réalisée, il est recommandé de privilégier la tonte. (B2)
  Si la dépilation est utile, il est fortement recommandé de ne pas recourir au rasage mécanique. (E1)
  Aucune recommandation ne peut être émise concernant l'utilisation de crèmes dépilatoires. (C2)
- Aucune recommandation ne peut être émise concernant la période de dépilation (veille ou jour de l'intervention). (C2)

La révision des recommandations nord-américaines en 2014 [126] rappelle les mêmes règles de non dépilation sauf si des impératifs chirurgicaux l'imposent et, dans ce cas, la contrindication du rasage. Aucune nouvelle étude ne vient remettre en cause, à ce jour, cette position. Il en est de même pour les recommandations canadiennes [122].

La détersion au bloc opératoire :

En 2013, c'est un des points qui a suscité beaucoup de débats. Les recommandations en 2004 étaient de réaliser une détersion au bloc opératoire à l'aide d'une solution moussante antiseptique ; cette recommandation était présentée avec une force et un niveau de preuve scientifique élevés (A1) [3].Une relecture de la littérature, en lui appliquant la méthode GRADE, tempérait considérablement cette recommandation sauf si la peau était souillée ; en effet, les études comparant le risque d'ISO ou de contamination cutanée selon que la préparation cutanée incluait « détersion puis antisepsie » *vs* « antisepsie seule » ont été jugée comme apportant un niveau de preuve faible ou très faible (biais importants, imprécision, …) [4].

Les données postérieures à ces recommandations sont discutées dans le chapitre 1-4 ci-dessus (détersion).

L'antisepsie cutanée au bloc opératoire :

Plusieurs méta-analyses se sont intéressées au choix de l'antiseptique (essentiellement CHX *vs* PVI) ainsi que sa base alcoolique ou aqueuse. Deux méta-analyses publiées en 2010 avaient ainsi été prises en compte dans les recommandations françaises de 2013 [4]. La méta-analyse de Noorani *et al.* [128] porte sur six études, dont cinq randomisées, publiées entre 1982 et 2010, et a inclus 5 031 patients. L'utilisation de CHX réduit le risque d'ISO par rapport à la PVI (odds ratio ajusté : 0,68 ; IC 95 % : [0,50 - 0,94] ; p = 0,019). La méta-analyse de Lee et al. [129] porte sur sept études randomisées publiées sur la même période et a inclus 3 437 patients. De la même manière, l'utilisation de CHX réduit le risque d'ISO par rapport à la PVI (risque relatif ajusté : 0,64 ; IC 95 % : [0,51 - 0,80] ; p < 0,0001). Les deux méta-analyses partagent les mêmes limites : des concentrations différentes d'antiseptiques d'une étude à l'autre, l'utilisation ou non de formulations alcooliques, la réalisation préalable ou non d'une détersion, des définitions d'ISO différentes et la recherche non systématique des ISO en aveugle du traitement antiseptique reçu. En réanalysant les essais randomisés de ces méta-analyses, enrichis d'une publication postérieure [130], et en corrigeant autant que possible les limites des 2 méta-analyses, les conclusions sont beaucoup plus nuancées, conduisant aux recommandations françaises de 2013 [4] qui était alors les suivantes :

- S'il est fortement recommandé de pratiquer une désinfection large du site opératoire (A1), aucune recommandation ne peut être émise concernant l'antiseptique à utiliser entre la chlorhexidine et la povidone iodée. (C2)
  Aucune recommandation ne peut être émise concernant l'application successive de deux antiseptiques de gamme différente (chlorhexidine, povidone iodée) dans la prévention des infections du site opératoire. (C3)

La méta-analyse récente de Dumville JC *et al.* [54] conclut à une supériorité possible quant au risque d'ISO de la CHX alcoolique dosée à au moins 0.5% par rapport à la PVI alcoolique (sans précision de concentration), mais sur la base d'études peu détaillées (avec une analyse des biais difficile). Les opérateurs sont cependant invités à choisir la gamme antiseptique en tenant compte également d'autres paramètres (le coût ou les effets secondaires). Les recommandations nord-américaines [126] sont également partagées et ne privilégient pas une gamme antiseptique.

Casey et al ont exploré l'effet de la CHX 0.5%/IPA et 2%CHX/IPA dans l'antisepsie de la peau en chirurgie veineuse saphène. La colonisation cutanée 2 minutes après l'antisepsie et après la fermeture cutanée était inférieure dans le bras 2% CHX/70% IPA (p=0,033 et p=0,016, respectivement). Six des 41 patients du bras 0.5% CHX/70%IPA ont développé une infection superficielle contre 2/44 dans le bras 2% CHX/70% IPA group (p=0,147). Dabns cette série, tous les patients avaient bénéficié d'une douche antiseptique (scrub à la CHX à 4%). [6].

Choix d'un antiseptique dans une base alcoolique :

Les recommandations françaises de 2013 (« il est recommandé de privilégier un antiseptique en solution alcoolique. (B3) ») reposent sur un consensus d'experts, avec un niveau de preuve faible (niveau 3). L'étude de Darouiche [131] a montré la supériorité sur le risque d'ISO d'une antisepsie avec une solution alcoolique de chlorhexidine à 2% *vs* une solution aqueuse de povidone iodée à 10%. Sur ces mêmes données, les recommandations nord-américaines [126] sont en faveur d'une base alcoolique, avec un niveau de preuve décrit comme élevé.

Des accidents de type brûlures, avec des conséquences morbides graves, ont cependant été rapportés avec l'utilisation d'antiseptiques alcooliques en chirurgie. L'AFSSaPS a publié des avis de matério-vigilance dont le dernier date de 2012 [132]. Si l'absence de respect d'un séchage correct a souvent été mis en avant, dans une série de quatre cas récents [133], cet écart n'était pas systématiquement retrouvé (même s'il était peu documenté).

Choix d'une molécule antiseptique :

Lors de la révision de la conférence de consensus en 2013, la SF2H [4] avait identifié 2 méta-analyses comparant l'efficacité de la CHX et de la PVI sur la prévention des ISO en chirurgie propre ou propre-contaminée chez l'adulte ont été publiées en 2010. La première, de Noorani *et al.* [128] porte sur six études, dont cinq randomisées, publiées entre 1982 et 2010, et a inclus 5 031 patients. L'utilisation de CHX réduit le risque d'ISO par rapport à la PVI (Odds ratio ajusté : 0,68 ; IC 95 % : 0,50-0,94 ; p = 0,019). Une supériorité plus marquée de la CHX est observée lorsque l'analyse ne porte que sur les cinq essais randomisés (OR : 0,58 ; IC95 % : 0,44-0,75 ; P < 0,001). La méta-analyse de Lee *et al.* [129] porte sur sept études randomisées publiées sur la même période et a inclus 3 437 patients. De la même manière, l'utilisation de CHX réduit le risque d'ISO par rapport à la PVI (risque relatif ajusté : 0,64 ; IC 95 % : 0,51- 0,80 ; p < 0,0001).

Ces méta-analyses ont été complétées par une publication postérieure [130] qui a comparé la CHX à 2,5 % dans de l'éthanol à 70 % et la PVI en solution aqueuse à 10 % sur le taux d'ISO dans la cure de hernie (chirurgie propre). La différence d'incidence des ISO 19/200 [9,5 %] dans le groupe PVI *vs* 14/200 [7 %] dans le groupe CHX, p = 0,36) n'était pas significative, ce résultat négatif pouvant s'expliquer par un manque de puissance de l'étude en rapport avec un nombre élevé de perdus de vue (28% de la population inclus).

Au total, les conclusions étaient une recommandation ainsi formulée : « … *aucune recommandation ne peut être émise concernant l'antiseptique à utiliser entre la chlorhexidine et la povidone iodée. (C2) Aucune recommandation ne peut être émise concernant l'application successive de deux antiseptiques de gamme différente (chlorhexidine, povidone iodée) dans la prévention des infections du site opératoire. (C3)* »

Deux études récentes éclairent ce débat d'un jour nouveau.

Un essai contrôlé randomisé mono-centrique a été mené aux USA, évaluant la supériorité de la CHX en solution alcoolique (Gluconate de CHX à 2% avec de l'alcool isopropylique 70%) pour l'antisepsie de la peau par rapport à la povidone-iodée en solution alcoolique (Povidone-iodée à 8,3% avec de l'acool isopropylique à 72,5%) pour la prévention de l'infection du site opératoire après l'accouchement par césarienne [7]. L'attribution de l'antiseptique a été randomisée de façon aléatoire sans double aveugle pour les patientes et les professionnels. Le critère principal était l'infection du site opératoire dans les 30 jours

après l'intervention, avec analyse en sous-groupes selon la profondeur de l'ISO (superficielle ou profonde). L'utilisation de l'antiseptique était organisée de manière similaire dans les deux groupes, avec un applicateur prêt à l'emploi et un délai de 3 min entre la fin de l'application et l'incision chirurgicale, sauf en cas d'urgence. Le diagnostic d'IOS était réalisé par le chirurgien et vérifié par l'investigateur principal en aveugle. Le calcul des effectifs était basé sur un taux d'ISO de 8% (estimé sur une étude antérieure) et une réduction de 50% du taux d'ISO dans le groupe CHX alcoolique était attendue pour une puissance de 80% et un risque alpha de 5%. De septembre 2011 à juin 2015, 1 147 patientes ont été recrutées. 572 patientes ont été assignées dans le groupe CHX et 575 à la PVI. Les caractéristiques des participantes ne variaient pas entre les deux groupes. Dans une analyse en intention de traiter, une infection du site opératoire a été diagnostiquée chez 23 patients (4,0%) dans le groupe CHX et chez 42 patientes (7,3%) dans le groupe PVI (risque relatif, 0,55; IC95% : [0,34 - 0,90]; p = 0,02). Les taux d'ISO superficielles étaient de 3,0% et de 4,9% dans le groupe CHX *vs* le groupe PVI (p = 0,10) et d'ISO profondes de 1,0% et 2,4%, respectivement (p = 0,07). Le nombre de recours médicaux pour problème de cicatrice était significativement plus faible dans le groupe CHX *vs* le groupe PVI (7,9% *vs* 12,5% ; p = 0,009). La fréquence des réactions cutanées indésirables était similaire dans les deux groupes (2,3% *vs* 1,9%, p=0,67).

Une seconde étude récente a porté également sur le suivi de césariennes [8]. Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé, auprès de 1 404 femmes devant accoucher par césarienne non urgente après 37 semaines de grossesse, comparant l'antisepsie cutanée pré-opératoire avec soit la CHX alcoolique à 2%, soit la PVI alcoolique (sans précision sur la concentration en PVI), soit les deux solutions utilisées de manière séquentielle. A 30 jours, le taux d'infection du site opératoire global était plus bas que prévu, à 4,3%. Les taux étaient similaires dans les trois groupes : 4,6%, 4,5% et 3,9%, respectivement (p=0,85). Chez les patientes atteintes d'obésité morbide (indice de masse corporelle supérieur ou égal à 40 kg/m²) cependant, l'association des deux solutions en séquentiel entraînait une réduction statistiquement significative de 75% des infections du site opératoire, par rapport à la PVI seule servant de traitement de référence. Le faible taux d'infection observé constitue toutefois une limite à l'interprétation des résultats car l'étude n'avait avec ce taux pas la puissance suffisante pour détecter une réduction de moitié des infections du site opératoire. Cette étude ne permet donc pas de choisir une méthode particulière de préparation cutanée avant une césarienne.

Tableau VIII : Choix de la molécule antiseptique avant chirurgie ; restriction aux études comparant des antiseptiques en solutions alcooliques

Nom, année	Méthode	Population	Intervention	Critère de jugement	Résultats	Commentaires
Berry AR, 1982 [134]	Essai randomisé	Royaume-Uni 866 patients de chirurgie réglée (voies biliaires : 167, colon : 61, laparotomies d'indications autres : 96, autres : 542)	(1) Antisepsie avec CHX à 0,5 % dans l'alcool (2) Antisepsie à la PVI 10 % dans de l'alcool isopropylique	ISO	(1) 44/453 : 9,7% (2) 61/413 : 14,8% RR = 0.66 ; IC95%[0.46 – 0.95], p=0.03	Hétérogénéité des interventions incluses Taux d'ISO élevés
Ostrander RV, 2005 [135]	Essai randomisé	USA 125 patients avec chirurgie du pied et de la cheville	(1) Antisepsie à la CHX 2 % dans de l'alcool isopropylique à 70 % (2) Antisepsie à la PVI à 0,7 % dans de l'alcool isopropylique à 70% (3) Antisepsie au chloroxylenol 3 %	Cultures cutanées (hallux, doigt de pied) ISO	Cultures cutanée (1) : 30%, (2) :65% et (3) : 95% p<0.001 ISO (1) : 1/40, (2) : 0/45 et (3) : 2/40 p=0.32	Effectifs faibles Pas de renseignements sur la méthode d'identification des ISO
Saltzman MD, 2009 [72]	Essai randomisé	USA 150 patients avec chirurgie de l'épaule	(1) Antisepsie à la CHX 2 % dans de l'alcool isopropylique à 70 % (2) Antisepsie à la PVI à 0,7 % dans de l'alcool isopropylique à 74%	Cultures cutanées ISO	Cultures cutanée (1) : 7% et (2) : 19% p<0.01 ISO : aucune	Effectifs faibles Part importante de chirurgie par arthroscopie (137/150) Pas de renseignements sur la méthode d'identification des ISO
Veiga DF, 2008 [136]]	Essai randomisé	USA 250 patients avec chirurgie plastique propre réglée	(1) Antisepsie à la CHX à 0.5 % dans de l'alcool (2) Antisepsie à la PVI à 10% dans de l'alcool	Cultures cutanées ISO	Cultures cutanée en fin de chirurgie : (1) : 7,9 UFC et (2) : 2,7 UFC p<0.006 ISO : (1) : 0 et (2) : 4/125 (3,2%) p=0.12	Effectifs faibles Interprétation erronée du test statistique dans la publication (test exact de Fisher unilatéral) ; la valeur réelle est reprise dans ce tableau

Tuuli MG, 2016 [7]	Essai randomisé	USA 1 147 patientes césarisées	(1) Antisepsie à la CHX 2 % dans de l'alcool isopropylique à 70 % (2) Antisepsie à la PVI à 8,3 % dans de l'alcool isopropylique à 72,5%	ISO	(1) : 23/572 (4%) (2) : 42/575 (7,3%) RR : 0,55 ; IC95% : [0,34 – 0,90] et p=0,02	Etude monocentrique Période d'inclusion longue (3,7 ans)
Ngail IM, 2015 [8]	Essai randomisé	USA 1 404 patientes césarisées	(1) Antisepsie à la CHX 2 % dans de l'alcool isopropylique à 70 % (2) Antisepsie à la PVI alcoolique (3) PVI alcoolique, puis CHX 2% alcoolique	ISO	(1) : 21/463 (4,6%) (2) : 21/474 (4,5%) (3) : 18/467 (3,9%) p=0,85	Etude monocentrique Pas de précision sur la concentration en PVI

2-3 Infection de cathéter péridural

Introduction

Un cathéter péridural est un cathéter fin introduit dans l'espace péridural à l'aide d'une aiguille qui permet l'injection d'anesthésique local et/ou d'un morphinique. L'anesthésique local au contact des racines de la moelle épinière va entraîner le blocage des fibres sensitives (parfois motrices) et interrompre le phénomène de la conduction nerveuse dans la zone opérée. Le cathéter péridural est placé par le médecin anesthésiste.

L'espace péridural est un manchon de tissu graisseux situé à l'intérieur de la colonne vertébrale, pratiquement de l'occiput au coccyx, qui entoure la dure-mère, membrane protectrice de la moelle épinière. Les racines nerveuses traversent obligatoirement cet espace avant de quitter la colonne vertébrale. Cet espace est plus large au niveau lombaire [137].

Toutes les régions du rachis peuvent être abordées pour réaliser une anesthésie épidurale. C'est l'inclinaison des apophyses épineuses qui va guider l'orientation de l'aiguille horizontale au niveau cervical, inclinée en bas et en arrière en se chevauchant au niveau thoracique, et horizontal avec une faible inclinaison vers le bas au niveau lombaire.

L'utilisation accrue des cathéters périduraux pour l'analgésie des patients opérés ou non et la tendance à les laisser en place de plus en plus longtemps entraînent une augmentation du risque d'infections de ces cathéters, et par diffusion, de méningites, d'abcès périduraux ou de thrombose des veines durales. Ainsi, même si la survenue d'une complication infectieuse après une anesthésie péridurale semble rare, les conséquences potentielles en termes de morbi-mortalité justifient un respect total des mesures d'hygiène et la réalisation d'une antisepsie cutanée performante lors de l'insertion du cathéter et lors de son utilisation.

Recommandations

American Association of Nurse Anesthetists 2013 pour la pose des cathéters épiduraux [138]

La désinfection cutanée du site d'insertion neurologique peut représenter un risque infectieux pour le patient. L'utilisation d'antiseptiques inefficaces peut entrainer une introduction de bactéries par migration le long de l'aiguille pendant l'insertion d'un cathéter péridural. Les antiseptiques en solution alcoolique sont plus efficaces en termes de pénétration cutanée [139]. Les antiseptiques les plus utilisés pour la préparation cutanée avant une rachi-anesthésie régionale sont la PVI, le gluconate de CHX avec ou sans alcool et les solutions alcooliques isopropyl seul ou avec iodophor.

La préparation cutanée avec la CHX diminue significativement les taux de colonisation du site d'insertion et du cathéter après injection dans la moelle épinière. L'utilisation de la CHX en solution alcoolique augmente sa rapidité d'action et son efficacité antibactérienne [139,140]. La CHX alcoolique à 0,5% possède une rapidité d'action et un large spectre d'activité vis-à-vis des bactéries à Gram positif et négatif. La plupart des essais randomisés montre une efficacité de la CHX alcoolique 0,5% par rapport à la PVI 10% en solution aqueuse dans la réduction du nombre de culture bactériologique positive du site de ponction et du cathéter épidural [140-144].

<u>Synthèse des points clés :</u>

- La désinfection cutanée avant la pose un cathéter est supérieure avec la CHX alcoolique à 0,5%. L'utilisation de la PVI est une alternative appropriée
- Le temps de séchage des antiseptiques avant introduction du cathéter péridural doit respecter les recommandations du fabricant
- Les instructions du fabricant doivent être consultées pour respecter l'utilisation et les spécificités de l'antiseptique

Avis du Comité sur les infections nosocomiales du Québec au regard de la désinfection des bouchons d'injection et de l'asepsie liée aux cathéters épiduraux [145]

L'utilisation d'un cathéter épidural implique un accès direct au système nerveux, le choix et l'utilisation d'un antiseptique et d'un désinfectant, doivent se faire de façon à éviter tout risque de neurotoxicité [146].

Des études réalisées sur des modèles animaux ont démontré qu'une application directe de CHX dans l'oreille interne peut résulter en une surdité permanente et qu'une application directe sur les tissus neurologiques peut causer une dégénération des nerfs adrénergiques.

Dans ce contexte, la CHX n'était pas utilisée de façon routinière pour l'asepsie cutanée avant l'insertion d'un cathéter épidural jusqu'à récemment, même s'il n'existe aucune donnée clinique contre-indiquant l'utilisation de la CHX pour l'asepsie cutanée avant une ponction lombaire, l'insertion d'un cathéter épidural ou une procédure neurochirurgicale.

Par ailleurs, il n'existe aucune évidence de neurotoxicité suite à une utilisation d'alcool pour la désinfection des sites d'injection des cathéters épiduraux, particulièrement si on permet à l'alcool de sécher avant l'injection de médicament [147]. Aucun cas d'intoxication reliée uniquement à l'absorption cutanée n'a été rapporté [148].

Les recommandations des CDC portant sur l'asepsie cutanée avant l'insertion d'un cathéter central supportent l'utilisation d'une solution à base de CHX et alcool [149]. Il a été démontré que l'efficacité de la CHX avec ou sans alcool est supérieure à celle de l'alcool seul pour l'asepsie cutanée.

<u>Synthèse des points clés :</u>

- La CHX avec ou sans alcool peut être utilisée pour l'asepsie du site d'insertion du cathéter épidural.
- La fréquence du changement de pansements des cathéters épiduraux ainsi que les soins du site d'insertion lors du changement de pansement devraient se faire tel que recommandé dans les lignes directrices émises pour les cathéters intravasculaires centraux.
- Il est important de bien laisser sécher l'alcool et la CHX avant d'insérer un cathéter épidural et avant de remettre le pansement lors des soins de ce site.
- La CHX ne devrait pas être utilisée pour la désinfection des bouchons d'injection des cathéters épiduraux. Le Comité sur les infections nosocomiales du Québec recommande l'utilisation de l'alcool pour ce faire tout en s'assurant de bien laisser sécher le bouchon avant d'accéder au système.

Recommandations du CDC

Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) n'ont pas émis de recommandations spécifiques pour les cathéters epiduraux. Par analogie, il est souvent fait référence aux recommandations de 2011 qui traitent de la préparation cutanée avant la pose d'un cathéter intravasculaire [150]. Ces recommandations datent de 2011.

Elles sont détaillées dans le chapitre relatif aux cathéters vasculaires ci-dessous.

Synthèse des recommandations du CDC :

- Préparer la peau propre avec un antiseptique (Alcool à 70%, polividone iodée ou gluconate de chlorhexidine) avant l'insertion d'un cathéter veineux périphérique (catégorie IB).
- Préparer la peau propre avec la chlorhexidine à 0.5% en solution alcoolique avant l'insertion d'un cathéter veineux central et périphérique ou artériel et lors des changements de pansements. En cas de contre-indication à l'utilisation de la chlorhexidine, la polividone iodée ou l'alcool modifié à 70% peuvent être utilisés en alternative (catégorie IA).
- Aucune recommandation ne peut être faite pour la sécurité ou l'efficacité de la chlorhexidine chez les nourrissons âgés de <2 mois. Question non résolue.
- Les antiseptiques devraient être autorisés à sécher selon les recommandations du fabricant avant de placer le cathéter (catégorie IB)

Méta-analyse

Une méta-analyse publiée en 2006 K. Ho et E. Litton [151] a analysé huit essais randomisés publiés entre 1966 et 2005 ayant utilisés un pansement (ou éponge) imprégné de CHX comparé à un placebo (7 études) ou un pansement imprégné de PVI (une étude). Les critères de jugement étaient la colonisation du cathéter ou du site de ponction et la survenue de bactériémies associées au cathéter et d'infection à staphylocoque à coagulase négatif après la pose de cathéters épiduraux ou des cathéters veineux centraux.

Parmi ces études, 6 analysaient la colonisation des cathéters, 5 rapportaient l'incidence des bactériémies liées au cathéter ou les infections à Staphylocoques à coagulase négatif, 3 rapportaient le nombre de cathéters colonisés ou infectés rapportés aux journées de cathétérisme et 3 rapportaient l'incidence des patients présentant une réaction cutanée locale à la CHX.

Parmi elles, seules deux études étudiaient spécifiquement les cathéters épiduraux [152-153]. Dans ce cadre, l'utilisation de pansements imprégnés de CHX par rapport à un placebo diminuait significativement la colonisation du cathéter (3,6% versus 35%, OR 0,07, IC95% :[0,02 - 0,31], p=0,0005). Dans ces deux études, la durée moyenne de maintien du cathéter était respectivement de 3,7 et 3,5 jours. L'effet protecteur de la CHX était plus important pour les cathéters épiduraux que pour les cathéters vasculaires. La méthode de désinfection cutanée avant la pose du cathéter était caractérisée comme standard mais n'était pas décrite. Ces deux études ne comparaient pas l'utilisation de deux antiseptiques différents pour la préparation du site de pose du cathéter épidural.

Les auteurs concluaient que l'utilisation de pansements imprégnés de CHX était significativement efficace dans la réduction des colonisations des cathéters épiduraux ou vasculaire, avec une tendance à la diminution non significative des bactériémies liées aux cathéters et des infections à S. à coagulase négative.

Synthèse des recommandations de la méta-analyse de K. Ho et E. Litton [151] :

- Les éponges imprégnées de CHX sont efficaces pour la réduction de la colonisation des cathéters vasculaire et épiduraux.
- Les éponges imprégnées de CHX entraînent une tendance à la réduction des bactériémies liées aux cathéters et des infections à S. à coagulase négative.
- L'utilisation de ces éponges entraîne peu d'effets indésirables et peuvent-être coût-bénéfice chez les patients porteurs d'un cathéter vasculaire.

Etudes cliniques

Dans une étude réalisée chez 67 patients opérés sous anesthésie péridurale, la culture du site d'insertion est revenue positive chez 3,5% des malades après réalisation d'une désinfection cutanée ; pourtant, la culture de l'aiguille épidurale était positive dans 34,6% des patients et celle du cathéter péridural resté en place 48 h était positive dans 45,8% des cas [154]. Ainsi, la vérification seule de la qualité de la désinfection du site d'insertion cutanée des cathéters n'est pas un critère suffisant pour évaluer son efficacité.

A ce jour, sept études se sont intéressées au choix de l'antiseptique pour la préparation cutanée avant la pose d'un cathéter péridural (tableau IX).

Dans une première étude, des biopsies de peau du dos ont été cultivés après trois applications successives de PVI à 10% en solution aqueuse ou de CHX à 0,5% dans une solution d'éthanol à 80% chez 60 patients devant subir une chirurgie du rachis [140]. Le pourcentage de cultures positives était moindre après désinfection cutanée par la CHX alcoolique (5,7% vs 32,4% ; p=0,004). Les micro-organismes alors retrouvés étaient essentiellement des staphylocoques. De plus cette étude s'est intéressée aux infections, toutes retrouvées dans le bras PVI, mais aucune différence n'a pu être mise en évidence sur le plan statistique.

La première étude prospective et randomisé ayant évalué la performance de la désinfection cutanée avant l'insertion d'un cathéter péridural a été conduite chez 100 enfants de moins de 15 ans devant bénéficier d'une analgésie locorégionale après une chirurgie abdominale, urologique ou des membres inférieurs [143]. Après réalisation d'une douche pré-opératoire avec un savon antiseptique avant le transfert au bloc opératoire, chaque enfant a été randomisé dans deux groupes selon l'antiseptique utilisé : PVI en solution aqueuse à 10% (n=48) ou CHX en solution alcoolique à 0,5% (n=52). Une asepsie de type chirurgical avec une double application de l'antiseptique ont été réalisées pour la pose du cathéter péridural. La durée médiane de cathétérisme a été de 50 heures. Quatre patients du groupe PVI ont été exclus, trois en raison d'un échec de pose du cathéter et un en raison d'une contamination importante du cathéter à son ablation. La culture du site d'insertion est revenue positive chez 20/44 (45%) patients du groupe PVI et chez 12/52 (23%) patients du groupe CHX (p=0,03). La culture des cathéters (en utilisant la technique de Brun Buisson) est revenue positive à un seuil <1000 ufc/ml chez 10/44 (23%) patients du groupe PVI et chez 4/52 (8%) patients du groupe CHX (p=0,04). Enfin, la culture des cathéters est revenue positive à un seuil ≥1000 ufc/ml chez 5/44 (11%) patients du groupe PVI et chez 1/52 (2%) patients du groupe CHX (p=0,07). Aucune réaction d'hypersensibilité locale ou générale n'a été observée.

Un second travail prospectif mais non randomisé, de type avant-après, a étudié 294 parturientes devant bénéficier d'un cathéter péridural à visée analgésique en salle de travail [155]. Durant trois mois, la désinfection cutanée a été réalisée par une application unique de PVI aqueuse à 10% (n=173), et durant les 3 mois suivants, par une application unique de CHX (n=121) avec aucune précision ni sur la concentration de CHX ni sur le diluant utilisé (alcool ou eau). L'insertion a été réalisée par un médecin portant un calot, un masque et des gants stériles mais pas de casaque. La durée de maintien des cathéters périduraux n'est pas connue mais est habituellement de quelques heures dans ce contexte. La culture des cathéters (selon la technique de Maki) est revenue positive à un seuil <15 ufc chez 17/173 (9,8%) des patients du groupe PVI et chez 10/121 (8,3%) des patients du groupe CHX (p=0,64), et positive à un seuil >15 ufc chez 5/173 (2,9%) des patients du groupe PVI et chez 1/121 (0,8%) patients du groupe CHX (p=0,41).

Une troisième étude randomisée a inclus 60 patients adultes devant bénéficier d'une chirurgie thoracique ou abdominale et nécessitant la pose d'un cathéter péridural thoracique ou abdominale pour l'anesthésie per- et post- opératoire [156]. L'antisepsie a été réalisée par une double application de PVI aqueuse à 10% (n=30) ou de CHX à 0,5%, en solution alcoolique (éthanol à 80%) (n=30). Les praticiens utilisaient des gants stériles à la pose du cathéter péridural mais ne portaient a priori ni callot ni masque ni casaque. Un doute sur la qualité de l'antisepsie était rapporté chez au moins 2 patients du groupe CHX rattaché à la faible coloration de la solution antiseptique utilisée. Les cathéters sont en moyenne restés en place 49h. Huit patients ont été exclus pour absence de culture du cathéter, dont 7 semblants provenir du groupe PVI. La culture du site d'insertion à l'ablation du cathéter est revenue positive chez 7/28 (25%) patients du groupe PVI et chez 8/34 (24%) patients du groupe CHX (p=0,89). La culture quantitative des cathéters est revenue positive (toutes <1000 ufc/ml) chez 3/28 (11%) patients du groupe PVI et chez 3/34 (9%) patients du groupe CHX (p=0,85). Aucune réaction cutanée n'a été observée dans les 2 groupes.

Une quatrième étude randomisée menée chez des parturientes en salle de travail a comparé l'efficacité d'une triple application de PVI aqueuse à 10% (n=30) à celle d'une application unique de PVI alcoolique (alcool isopropylique à 74%) à 7% (n=30) [142]. La tenue de l'opérateur utilisée pour la pose des cathéters n'était pas précisée. La durée moyenne de maintien des cathéters périduraux était d'environ 10h. La culture du site d'insertion immédiatement après l'application de l'antiseptique revenait positive chez 9/30 (30%) patients du groupe PVI aqueuse et chez 1/30 (3%) des patients du groupe PVI alcoolique (p=0,01). Ces chiffres étaient respectivement de 29/30 (97%) et 15/30 (50%) à l'ablation du cathéter (p=0,0001). La culture de l'extrémité du cathéter (par la méthode de maki) revenait positive chez 13/30 (43%) patients du groupe PVI aqueuse et de 2/30 (7%) patient du groupe PVI alcoolique (p=0,002) ; la différence restait significative si on ne s'intéressait qu'aux cultures positives ≥ 15 UFC des cathéters (respectivement 6/30 [20%] vs 0/30 [0%], p=0,02). Cette étude est intéressante car il s'agit de la première comparant un même antiseptique en solution aqueuse ou en solution alcoolique ; elle démontre que l'utilisation d'une solution alcoolique de PVI permet de réduire le pourcentage de cathéters colonisés par rapport à une solution aqueuse de PVI pourtant plus concentrée en iode.

La dernière étude randomisée a inclus des patients nécessitant une analgésie péridurale après différentes chirurgies [157]. L'antisepsie a été réalisée par trois applications successives de chlorure de benzalkonium à 0,025% en solution alcoolique (alcool isopropylique à 63%) appliqué en spray (n=35) ou avec un tampon (n=35), en laissant 3 minutes entre chaque

application. La tenue de l'opérateur utilisée pour la pose des cathéters comprenait un calot, un masque et des gants stériles, mais pas de casaque. Les cathéters périduraux sont restés en place 84h en moyenne. Trois patients ont été exclus par groupe en raison de l'ablation accidentelle du cathéter. Les écouvillons du site d'insertion 3 min après la réalisation de la désinfection cutanée sont tous stériles sauf un faiblement positif dans le groupe spray (avec SCN et Bacillus). La culture des cathéters (par la méthode de Maki) revenait positive avec des germes cutanées dans 2 cas dans le groupe spray et dans 6 cas dans le groupe tampon (p=0,257).

Au total, deux études retrouvent une efficacité comparable de la PVI et la CHX, une retrouve une supériorité de la CHX en solution alcoolique vs la PVI en solution aqueuse et une quatrième retrouve une supériorité de la PVI en solution alcoolique vs la PVI en solution aqueuse. Ces études ont toutefois de nombreuses limites : elles ne sont pas toutes randomisées. Les caractéristiques précises des antiseptiques utilisés ne sont pas toujours connues. Le protocole de réalisation de l'antisepsie cutanée n'est pas toujours détaillé. Il en est de même des modalités d'habillage de l'opérateur. Leur effectif est petit, impliquant le recours à des critères de jugement peu robustes comme la culture du site d'insertion ou la positivité de la culture du cathéter. Dans certaines études, la durée moyenne de cathétérisme était inférieure à 24h, réduisant le risque de colonisation des cathéters. Enfin, peu de données sont disponibles sur la tolérance cutanée des antiseptiques utilisés.

Tableau IX : Antisepsie avant pose d'un cathéter épidural

Auteurs / année	Schéma d'étude	Population : critères d'inclusion / exclusion	Intervention	Critère de jugement	Résultats	Commentaires
Sato S, 1996 [140]	prospective, ouverte	Inclusion : ASA 1-2, chirurgie du dos Exclusion : Infections cutanées du dos	(1) 3 applications de PVI aqueuse à 10% (2) CHX alcoolique (80% éthanol) à 0,5%	Culture de biopsie cutanée ISO	(1) : 11/34 (32,4%) (2) : 2/35 (5,7%) P=0,004. (1) : 3/34 (9%) (2) : 0/35 p = 0,11	Durée max de maintien du cathéter 48h
Kinirons B, 2001 [143]	prospective, randomisée ouverte	Inclusion : age<15 ans, chirurgie abdominale, urologique ou des membres inférieurs Exclusions : allergie à l'un des 2 antiseptiques, anomalie de la coagulation, neutropénie, maladie neurologique, infection localisée ou généralisée, traitement immunosuppresseur	(1) 2 applications de PVI aqueuse à 10% (2) CHX alcoolique (70% alcool isopropylique) à 0,5% en laissant sécher l'antiseptique entre chaque application ou ponction	Culture de site d'insertion et de cathéter (deux seuils)	Culture du site d'insertion : (1) 20/44 (45%) (2) 12/52 (23%) p=0,03 Culture des cathéters (technique de Brun Buisson) positive <1000 ufc/ml : (1) 10/44 (23%) (2) 4/52 (8%) p=0,04 Culture des cathéters positive ≥1000 ufc/ml : (1) 5/44 (11 (2) 1/52 (2%) p=0,07	Antibioprophylaxie chez la majorité des enfants inclus. Habillage de l'opérateur de type chirurgical. 4 cathéters du groupe PVI exclus (3 échecs de pose, 1 contaminé à l'ablation). Aucune réaction d'hypersensibilité locale ou générale observée

Adam MN, 1996 [155]	prospective, non randomisée (avant-après)	Inclusion : parturiente en salle de travail	(1) 1 application de PVI aqueuse à 10% (2) CHX Temps de contact de 2 min	Culture de cathéter (deux seuils)	Culture des cathéters (technique de Maki) positive <15 ufc : (1) 17/173 (9,8%) (2) 10/121 (8,3%) p=0,64 positive >15 ufc : (1) 5/173 (2,9%) (2) 1/121 (0,8%) p=0,41.	Port de gants, masque et calot. Pas de casaque Pas de précision sur la formulation de CHX (alcoolique ? concentration ?)
Kasuda H, 2002 [156]	prospective, randomisée, ouverte	Inclusion : Chirurgie thoracique ou abdominale Exclusion : Allergie à l'un des 2 antiseptiques à l'étude. Anomalie de la coagulation	(1) 2 applications de PVI aqueuse à 10% (2) CHX alcoolique (80% éthanol) à 0,5%	Culture du site d'insertion et des cathéters	Culture du site d'insertion : (1) 7/28 (25%) (2) 8/34 (24%) p=0,89 Culture des cathéters (<1000 ufc/ml) : (1) 3/28 (11%) (2) 3/34 (9%) p=0,85	Conditions de pose : a priori pas de calot masque ou casaque, mais gants stériles. Insertion thoracique ou lombaire. pas d'information sur la durée de séchage avant ponction ; mais doute sur la qualité de l'antisepsie chez au moins 2 patients du groupe CHX (faible coloration de la solution), 8 patients exclus pour absence de culture. A priori 7/8 des cathéters non cultivés proviennent du groupe PVI. Aucune culture de cathéter ≥ 1000 ufc/ml.

Birnbach DJ, 2004 [141]	prospective, randomisée ouverte avec évaluation microbiologique en aveugle	Inclusion : ASA 1-2, Parturiente en salle de travail Exclusion : Fièvre, antibiothérapie, diabète, HIV, obèse, infection cutanée prééexistante	(1) 3 applications de PVI en solution aqueuse à 10% (2) 1 application de PVI en solution alcoolique (74% alcool isopropylique) à 7%, en laissant sécher l'antiseptique entre chaque application ou ponction	Culture du site d'insertion et du cathéter	Culture du site d'insertion après application de l'antiseptique : (1) 9/30 (30%) (2) 1/30 (3%) p=0,01 Culture du site d'insertion au retrait du cathéter : (1) 29/30 (97%) (2) 15/30 (50%) p=0,0001 Culture de l'extrémité du cathéter (méthode de maki) : (1) 6/30 (20%) (2) 0/30 p=0,02.	Modalités d'habillage de l'opérateur pour la pose des cathéters inconnues. Pas d'antibioprophylaxie. Durée moyenne de maintien des cathéters d'environ 10 h. Pas de données de tolérance
Debreceni G, 2007 [157]	prospective, randomisée ouverte avec évaluation microbiologique en aveugle	Inclusion : ASA 2-3, chirurgies divers Exclusion : Mineurs-diabétiques-patients fébriles, sous antibiotiques ou immunodéprimés	(1) 3 applications d'alcool isopropylique à 63% et chlorure de benzalkonium à 0,025% en spray (2) avec un tampon en laissant 3 mn entre chaque application	Culture du site d'insertion et du cathéter (technique de Maki)	Culture du site d'insertion 3 min après la désinfection : (1) stériles (2) 1 faiblement positif (SCN et Bacillus). Culture du cathéter : (1) 6 / 35 (17%) ; germes cutanées (2) 2 /35 p=0,257	3 patients exclus/groupe pour ablation accidentelle du cathéter Pas de port de casaque à la pose. Flacon antiseptique multidoses. Antibioprohylaxie par céphalosporine (+ métronidazole si chirurgie abdominale). Cathéters restés en place 84h en moyenne. Puissance insuffisante pour montrer une différence ?

2-4 Infection de cathéter intravasculaire

Etat des recommandations actuelles

En 2005, la SFHH recommande dans son document *Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques* [59]de réaliser une détersion (nettoyage avec un savon antiseptique, suivi d'un rinçage à l'eau stérile et d'un séchage avec des compresses stériles) avant l'application de l'antiseptique (B2) - en l'absence de savon antiseptique de la même famille que l'antiseptique, utiliser un savon doux liquide pour la phase de détersion. L'antiseptique à utiliser est soit la chlorhexidine alcoolique (B1) ou la povidone iodée alcoolique (B3).- Il est possible d'utiliser la povidone iodée en solution aqueuse (C1), les solutés chlorés ou l'alcool à 70° (C3), mais aucune étude n'a comparé l'efficacité de ces produits dans la prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques. La chlorhexidine en solution aqueuse (0,05 %), ou l'alcool iodé (D1) ne sont pas recommandés. Il faut attendre le séchage spontané de l'antiseptique utilisé (B3). Il faut utiliser, pour un même patient, la même famille antiseptique lors de la pose du cathéter et de l'entretien du dispositif de perfusion. Les embouts et les robinets doivent être désinfectés avant leur manipulation à l'aide d'une compresse stérile imprégnée de chlorhexidine alcoolique ou de povidone iodée alcoolique ou d'alcool à 70° (B2).

En 2009, la 5e conférence de consensus commune de la SFAR et de la SRLF sur la *Prévention des infections nosocomiales en réanimation – transmission croisée et nouveau-né exclus* [2] recommande l'utilisation de solutions antiseptiques alcooliques pour la désinfection cutanée afin de réduire le risque d'infections liées aux cathéters.

En 2010, la SF2H recommande dans son document *Surveiller et prévenir les infections associées aux soins* [158] que la préparation cutanée du site d'insertion du cathéter soit réalisée en 4 temps : nettoyage avec un savon antiseptique, rinçage à l'eau stérile, séchage avec des compresses stériles et application d'un antiseptique en solution alcoolique. Des champs stériles débordant largement la zone de cathétérisation sont mis en place après séchage spontané de l'antiseptique. Avant leur manipulation, il faut désinfecter les embouts et robinets à l'aide d'une compresse stérile imprégnée d'un antiseptique alcoolique.

En 2011, les *Guidelines for the prevention of intravascular catheter – related infections* du CDC [63] préconisent de désinfecter la peau propre avec de l'alcool, un dérivé iodé ou de la chlorhexidine, en laissant sécher l'antiseptique, avant d'insérer un cathéter veineux périphérique. Pour un cathéter veineux central ou artériel périphérique, une solution alcoolique de chlorhexidine >0,5 % doit être utilisée à l'insertion du cathéter et lors des réfections de pansement. S'il y a une contre-indication à la chlorhexidine, un dérivé iodé ou de l'alcool à 70 % peuvent être utilisés. Aucune comparaison n'a été faite entre les préparations de chlorhexidine alcoolique et la povidone iodée alcoolique pour la désinfection de la peau propre (Question non résolue). Dans tous les cas, il faut laisser sécher l'antiseptique avant toute ponction. Les sites d'injection du cathéter doivent être désinfectés avec de l'alcool à 70%, de la chlorhexidine ou un dérivé iodé avant toute manipulation.

En 2013, la SF2H recommande dans son document *Bonnes pratiques et gestion des risques associés au PICC* [61] que la pose d'un PICC soit réalisée dans des conditions d'asepsie chirurgicale (hygiène des mains, habillage de l'opérateur). Le patient doit bénéficier d'une préparation cutanée adaptée aux recommandations de la SF2H (préparation préopératoire, modalités de dépilation, champs larges, antiseptique alcoolique, respect des temps…). La technique de réfection du pansement répond aux mêmes principes de préparation cutanée que lors de la pose, en respectant les différents temps de l'antisepsie (détersion, rinçage, séchage, application d'un antiseptique alcoolique). La manipulation de toute connexion de la ligne veineuse est réalisée à l'aide de compresses stériles imprégnées d'un antiseptique alcoolique. Les sites d'injections doivent toujours être désinfectés avant leur utilisation. Lorsqu'un connecteur de sécurité (valve bidirectionnelle) est utilisé, il est nécessaire de réaliser une désinfection efficace avec un antiseptique alcoolique avant toute utilisation.

En 2013 ont été publiées les recommandations anglaises [159] *Epic3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England*. Celles-ci recommandent une application unique de chlorhexidine à 2% et d'alcool isopropylique à 70% (ou de povidone iodée en solution alcoolique en cas de contre indication à la chlorhexidine) à l'insertion d'un cathéter veineux périphérique ou central, en laissant sécher l'antiseptique avant insertion du cathéter. La même stratégie est recommandée lors de la réfection des pansements. Les connexions doivent être désinfectées soigneusement à l'aide d'une application unique de chlorhexidine à 2% et d'alcool isopropylique à 70% (ou de povidone iodée en solution alcoolique en cas de contre indication à la chlorhexidine) pendant au moins 15 sec, en laissant sécher la solution avant son utilisation.

En 2013, en Australie, le CHRISP (Centre for Healthcare Related Infection Surveillance and Prevention & tuberculosis control, Queensland Government) recommande dans les *Guidelines for Peripherally Inserted Central Venous Catheter (PICC)* [160] d'utiliser une solution alcoolique (Alcool éthylique ou isopropylique ≥ 70%) de 1 à 2% de chlorhexidine pour la préparation du site d'insertion avant insertion d'un cathéter veineux central à insertion périphérique. Si la chlorhexidine est contre-indiquée (sensibilité, allergies…) il est recommandé d'utiliser une solution alcoolique (alcool éthylique à 70%) de povidone iodée à 10%, en laissant agir la solution pendant au moins 2 minutes avant d'insérer le cathéter. Si l'alcool contre-indiquée (Allergie, sensibilité, mauvais état cutanée) une solution aqueuse de povidone iodée à 10% ou du sérum physiologique stérile à 0,9% est recommandée (NB: le temps de séchage pour les antiseptiques en solution aqueuse est plus long que les antiseptiques en solution alcoolique). La solution doit être appliquée méticuleusement sur une zone de peau d'environ 10cm x 10cm, dans un mouvement circulaire à partir du centre du site d'insertion proposé et en se déplaçant vers l'extérieur, pendant au moins 30 secondes. Il faut laisser sécher l'antiseptique à l'air complètement avant d'insérer le cathéter, sans essuyer. La palpation du site d'insertion ne doit pas être réalisée après l'application de l'antiseptique, à moins qu'une technique aseptique soit réalisée. Si l'opérateur a besoin de retoucher le site d'insertion pour repérer la veine, une nouvelle application de la solution antiseptique devra être réalisée de la même manière que précédemment. La même procédure de désinfection cutanée doit être réalisée lors de la réfection du pansement. Au préalable, toute trace de sang ou d'exsudat au site d'insertion du cathéter devra être retirée avec du chlorure de sodium stérile à 0,9%. Toute manipulation des connexions doit être réalisée de manière aseptique y compris le nettoyage du port (s) d'accès avec une application unique d'une compresse imbibée d'alcool à 70°, en laisser sécher avant d'accéder au circuit.

En 2014, les *Guidelines du CDC* [161] ont été publiées dans un format plus concis afin d'aider le lecteur dans ses choix pour réduire le risque de bactériémies liées aux cathéters veineux centraux. Le document recommande l'utilisation d'une solution alcoolique de chlorhexidine >0,5% à l'insertion du cathéter et lors de la réfection des pansements, en laissant sécher l'antiseptique avant la ponction cutanée (niveau d'évidence élevé). Avant leur manipulation, il faut désinfecter les embouts et robinets à l'aide d'une compresse stérile imprégnée de chlorhexidine alcoolique, d'alcool à 70° ou de povidone iodée, pendant au moins 5 secondes - La chlorhexidine a un effet résiduel plus prolongé que l'alcool seul dans cette situation.

En 2014, l'Institut National de Santé Publique du Québec a publié des *Recommandations sur la prévention des bactériémies associées aux cathéters vasculaires centraux* [162]. Il est recommandé d'utiliser une solution composée de chlorhexidine > 0,5% et d'alcool isopropylique à 70% pour l'asepsie du site d'insertion (chez les patients âgés de plus de 2 mois). La solution antiseptique doit être appliquée par friction durant au moins 30 secondes. Il faut attendre que la solution soit complètement sèche avant de procéder à la ponction veineuse (environ 2 minutes). Le port d'accès doit être désinfecté soigneusement à l'aide d'un antiseptique approprié (chlorhexidine, povidone-iodée ou alcool 70 %), en s'assurant que toutes les surfaces du dispositif soient en contact avec l'antiseptique.

Articles originaux

Les antiseptiques les plus fréquemment utilisés dans cette indication sont les solutions à base de PVI ou de CHX. Ces deux principes actifs sont disponibles en solution aqueuse ou alcoolique. Plusieurs essais ont comparé le risque de colonisation (COL) et de bactériémies liées aux cathéters (BLC) selon la nature de l'antiseptique utilisé. La plupart d'entre eux a porté sur les cathéters veineux centraux ou artériels.

La PVI aqueuse 10% est inférieure à la CHX 2% en solution aqueuse et la CHX-alcoolique à 0,5% pour prévenir COL et BLC [163]. La supériorité de la CHX à 20% en solution alcoolique par rapport à la PVI (a priori aqueuse) est retrouvée dans une étudie en Thailande [164].

Dans une étude de cohorte, l'effet de la CHX-alcoolique 0.5% a été comparé à celui de la CHX 2% aqueuse et à celui de la PVI aqueuse. Dans cet essai, où la détersion n'est pas effectuée, l'efficacité de la CHX-alcoolique à 0.5% sur les colonisations de cathéters, les infections et les bactériémies liées aux cathéters était similaire à celle de la CHX aqueuse à 2%. Les 2 antiseptiques ne possédaient un avantage sur la PVI aqueuse que pour les infections à cocci à Gram positif et tout particulièrement les staphylocoques à coagulase négative.[165]

Dans une comparaison randomisée portant sur 668 cathéters et comparant la désinfection cutanée par PVI aqueuse à 10%, alcool à 70% et CHX aqueuse à 2%, Le taux d'infection locale ou bactériémique était maximale avec la PVI (9,3 et 2,6%), intermédiaire avec l'alcool (7,1 et 2,3%) et minimale avec la CHX 2% (2,3% et 0,5%%) [150].

L'alcool associé à la PVI pourrait jouer le rôle de solvant des matières organiques et permettre une meilleure efficacité de la PVI. De par sa bactéricidie rapide, elle pourrait aussi assurer une efficacité immédiate si l'on ne respecte pas scrupuleusement les temps de séchage de la povidone iodée. Une étude bicentrique, en cross-over, a comparé l'efficacité de la PVI-alc à celle de la PVI en solution aqueuse à 10% sur 223 CVC chez 125 patients de réanimation. Une procédure de préparation cutanée en quatre temps a été respectée, avec un temps de séchage de l'antiseptique d'au moins 2 minutes. Par rapport à la formulation aqueuse, l'utilisation de la formulation alcoolique de PVI a entraîné une diminution du nombre de COL (OR : 0,38 [IC95% : 0,22-0,65]) [166] . L'étude manquait cependant de la puissance nécessaire pour démontrer la supériorité de la PVI-alc sur les BLC (RR : 0,28 [IC95% : 0,03-2,43]).

<u>Les études comparant la PVI alcoolique avec la CHX alcoolique sont plus rares.</u>

L'efficacité de la solution alcoolique de PVI (5% de PVI dans 70% d'éthanol) a été comparée à celle de l'association de CHX à 0,25%, de chlorure de benzalkonium à 0,025% et d'alcool benzylique à 4% dans les soins de 538 CVC [34]. L'utilisation de la solution antiseptique contenant de la CHX (mais aussi le chlorure de benzalkonium qui possède des propriétés de détersion) permet une réduction de 50% de l'incidence des COL (18,3 vs 9,7 pour 1000 cathéters-jours; p=0,006), et une diminution similaire mais non significative des BLC (3,4 vs 1,4 pour 1000 cathéters-jours; p=0,07). Cependant, le temps de contact de la PVI alcoolique de 30 s seulement (pratiqué 2 fois à plusieurs minutes d'intervalle), la nature monocentrique de l'étude et les taux très élevés de COL et de BLC observés ne permettaient pas de généraliser ses résultats. Ces résultats ont été confirmés par une étude monocentrique de type avant-après portant sur plus de 800 cathéters veineux centraux et ayant comparé les 2 mêmes solutions antiseptiques [33]. La colonisation (15,5/1000 j.cathéters vs 11.2 /1000 jours cathéters, p=0.041) était réduite par la chlorhexidine mais le taux d'infection et de bactériémies n'étaient pas différents entre les 2 groupes.

Une étude randomisée contrôlée multicentrique (11 réanimations), évaluateur aveugle, a comparé la désinfection cutanée par la CHX 2%- alcool isopropylique à 70% appliquée grâce à un applicateur à usage unique à la PVI à 5% - 69% éthanol en flacon à usage multiple appliquée grâce à des compresses chez 2349 patients (5159 cathéters artériels ou veineux centraux). Un plan factoriel croisé 2 x 2 permettait de comparer conjointement désinfection en 1 temps et désinfection en 4 temps.

Le CHX 2% alcoolique entrainait une diminution de 79% du risque de BLC (HR=0·21 (0·07,0·59), p=0·003) et de 85% du risque d'infection systémique de cathéter (0·15 (0·05,0·41), p=0·0002) et cela malgré le fait que le taux d'infection dans le bras PVI-alcool était bas. Les résultats étaient comparables quel que soit le type d'admission (médical ou chirurgical), le type de cathéter et le site d'insertion. La réduction des infections était similaire pour les infections à Bactéries gram positif et Gram négatif [9].

Cette étude ne peut cependant pas être directement extrapolée aux cathéters de plus longue durée, ni aux PICCS. L'impact de l'applicateur à usage unique sur ce résultat mériterait d'être étudié.

Les résultats favorables obtenus avec la CHX 2% ne peuvent pas être extrapolés aux résultats obtenus avec la CHX 0.5%. Casey *et al* ont exploré l'effet de la CHX 0.5%/IPA et 2%CHX/IPA mais pour l'antisepsie de la peau en chirurgie veineuse saphène. [6].

La supériorité potentielle de la CHX est probablement liée à sa bactéricide très rapide. Cependant, l'activité de la CHX est largement diminuée en pH acide. De plus son spectre d'activité est moins large que celui de la PVI en particulier sur les microorganismes sporulés, les mycobactéries et les virus. La CHX inhibe la croissance de la plupart des bactéries Gram positif (sauf *Enterococcus* sp.) même à faible concentration (CMI<50 µg/ml) mais est moins efficace sur les bactéries Gram négatif (en particulier *Pseudomonas*, *Proteus* et *Providencia* sp.) en particulier en cas d'exposition cutanée préalable à la CHX [167] ou de tests portant sur les bactéries du biofilm [168]. Dans une étude portant sur des bactéries à Gram négatif hospitalière, des CMI élevées à la CHX étaient retrouvées chez 29% des *Acinetobacter*, 28% des *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter* sp. et chez 19-25% des *Pseudomonas* sp [169].

Pour éclairer le choix d'une stratégie CHX, il faut également tenir compte des études explorant des résistances aux antiseptiques. Aussi, la diversité des antiseptiques doit être préservée si aucune différence d'efficacité n'est mise en évidence.

La tolérance des solutions antiseptiques PVI et CHX est généralement excellente. Appliquées 2 fois par jour pendant une durée médiane de 10 jours (extrêmes 3 à 30 jours), elles entraînent une dermite de contact chez moins de 3 patients sur mille, avec une fréquence plus élevée chez ceux ayant des antécédents de dermite de contact, mais sans différence selon la solution antiseptique utilisée [170]. Les réactions anaphylactiques sévères sont exceptionnelles, avec moins de 100 observations rapportées dans la littérature malgré une utilisation large dans le monde [171]. Cependant, dans l'étude de Mimoz et al, les réactions cutanées étaient plus fréquentes et plus sévères dans le bras CHX-alcoolique à 2% que dans le bras PVI-alcoolique à 5% Une toxicité cutanée de grade 3 était retrouvées dans 3% des cas avec la CHX et 1% des cas avec la PVI (p=0,017) [9].

L'impact bénéfique potentiel de la CHX alcoolique à 2% si des pansements imprégnés de CHX sont utilisés est inconnu. Cependant dans l'étude Dressing2 [172], l'effet de pansements imprégnés de CHX sur l'infection de cathéters ou les bactériémies liées au cathéter était identique dans les centres qui utilisait la CHX alcoolique à 0.25% ou 0.5% et les centres qui utilisait la PVI alcoolique (5% de PVI et 70% d'éthanol). Il n'existait pas d'interaction significative entre l'effet des pansements imprégnés de CHX et le type d'antisepsie de la peau utilisée.

Alternatives autres que la PVI à la CHX

L'octenidine dihydrochloride a été testée dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle dans 2 services d'hématologie et un service de chirurgie adulte [23]. Une solution de 0.1% octenidine avec 30% 1-propanol et 45% 2-propanol a été comparée à une solution d'éthanol à 74% et 10% 2-propanol. 400 patients ont été inclus. La colonisation cutanée était moindre avec l'octenidine (RR octenidine vs control: 0.21; 95%CI: 0.11-0.39, p <0.0001). Le nombre de culture de cathéter veineux centraux (technique de Maki) était significativement diminuée par l'octenidine (7.9% vs 17.8%; OR = 0.39 (95%CI: 0.20-0.80, p = 0.009). L'impact sur les bactériémies associées aux cathéters n'était, par contre, pas significatif (4.1% vs. 8.3%; OR = 0.44; 95%CI: 0.18-1.08, p = 0.081). La tolérance était similaire dans les 2 groupes. L'octenidine associée à l'alcool semble plus efficace que l'alcool seul. Cependant aucune

étude n'a comparé la CHX-alcoolique avec l'octenidine alcoolique dans la prévention des infections liées au cathéter.

Dans une unité de réanimation, 57 patients ont été randomisés pour avoir une antisepsie cutanée par CHX 4% chlorhexidine (n = 19), PVI 10% (n = 19) ou octenidine hydrochlorodine (n = 19). La durée de cathétérisation était de 7.5 jours similaires dans les 3 groupes. Les sepsis sur cathéter ont été constatés dans 10,5% des cas dans le bras PVI et octenidine et jamais dans le bras CHX 4% ($p<0.05$). La colonisation cutanée était retrouvée dans 26,3% des cas avec l'octenidine, dans 21,5% des cas avec la PVI 10% et jamais avec la CHX 4% [29]. Cette étude est cependant à considérer avec précaution : la définition du sepsis sur cathéter n'est pas précisée, la culture du cathéter concerne le hub, les germes retrouvée sont *Acinetobacter baumannii* dans 80% des cas et entérocoques dans 20% des cas.

L'efficacité des solutions d'hypochlorite de sodium a été peu explorée. Dans les cathéters de dialyse chronique et de dialyse péritonéale, ces solutions ont été utilisés avec des résultats comparables avec la PVI alcoolique [38,173] ; . Une étude pilote récente portant sur 42 patients avec des cathéters périphériques pour lesquels la préparation cutanée a utilisé une solution à 0.057 g d'hypochlorite de sodium retrouve une colonisation à l'ablation dans 7 (17,7%) cas [38]. D'autres solutions existent, la biocompatibilité semble meilleure pour certaines [175]. Une évaluation poussée est nécessaire.

Tableau X : Antiseptiques pour cathéter intra-vasculaire, études cliniques comparant les antiseptiques alcooliques.

Auteur, année	Méthode	Population	Critère de jugement	Intervention	Résultats	Commentaires
Mimoz, 2007 [34]	Essai randomisé	France, une unité de réanimation	Colonisation de cathéter (COL) Bactériémie liée au cathéter (BLC)	(1) PVI alcoolique (2) CHX (0.25%) chlorure de benzalkonium (0.025%), alcool benzylique 4%)	COL : (1) 53/239 (22,2%) (2) 28/242 (11,6%) p= 0,002 BLC : (1) 4/239 (1,7%) (2) 10/242 p=0,09	
Girard, 2012 [33]	Etude avant-après	France, une unité de réanimation	Colonisation de cathéter (COL) Bactériémie liée au cathéter (BLC)	(1) PVI alcoolique (n=435 patients) (2) CHX (0.25%) chlorure de benzalkonium (0.025%), alcool benzylique 4%) (n=371 patients	COL : (1) 15,5/1 000 J.cathéter (2) 11,2/1 000 J. cathéter p= 0,041 BLC : (1) 3.0/1000 j.cathéter (2) 1,4/1 000j.cathéter p=0,052	Etude avec comparaison historique
Mimoz, 2015 [9]	Essai randomisé	France, 11 réanimations	Colonisation de cathéter (COL) Infection liée au cathéter (ILC)	(1) PVI alcoolique (n=2 612) (2) CHX 2% + 70% alcool isopropylique (n=2 547)	COL : (1) 18,7/1 000 J.cathéter (2) 3,3/1 000 J. cathéter HR=0,18 et p< 0,0001 ILC : (1) 1.77/1000 j.cathéter (2) 0,28/1 000j.cathéter HR=0,21 et p=0,0002	Utilisation d'applicateur dans le groupe CHX Résultats identiques avec ou sans détersion

ILC : infection liée au cathéter, BLC : bactériémie liée au cathéter, COL : colonisation de cathéter, PVI : polyvidone iodée, CHX : gluconate de chlorhexidine

Conclusions

Dans l'état actuel des connaissances, il semble que les solutions à base de CHX avec une concentration de 2% ou supérieure associée à l'alcool soient les solutions dont l'efficacité a été le mieux démontrée pour la prévention de l'infection sur cathéter.

La présence d'une certaine pression de sélection antiseptique et le risque potentiel de diminution de la diversité des solutions utilisées encouragent à une recherche active dans le domaine.

Références

1 Timsit JF. Réactualisation de la 12ème conférence de consensus de la SRLF : infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. Réanimation, 2003. 12: p. 268-265.

2 Société Française d'Anesthésie-Réanimation – Société de Réanimation de Langue Française . 5e Conférence de consensus : Prévention des infections nosocomiales en réanimation — transmission croisée et nouveau-né exclus. Réanimation 2010;19:4-14.

3 Société française d'hygiène hospitalière (SFHH). Gestion préopératoire du risque infectieux. Conférence de consensus. HygièneS 2004; 216p. accessible sur : http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_gestion-pre-operatoire-du-risque-infectieux-2004/SF2H_risque-infectieux_long_2004.pdf (consulté le 01/03/2016)

4 Société française d'hygiène hospitalière. Mise à jour de la conférence de consensus Gestion préopératoire du risque infectieux. 2013. HygièneS 2013;21(4):3-112. accessible sur : http://sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_gestion-preoperatoire-du-risque-infectieux_2013.pdf (consulté le 15/03/2016)

5 Haute Autorité de Santé (HAS). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Saint Denis, 2013, 92 pages.
accessible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf (consulté le 15/03/2016)

6 Casey A, Itrakjy A, Birkett C, Clethro A, Bonser R, Graham R, et al. A comparison of the efficacy of 70% v/v isopropyl alcohol with either 0.5% w/v or 2% w/v chlorhexidine gluconate for skin preparation before harvest of the long saphenous vein used in coronary artery bypass grafting. American Journal of Infection Control 2015; 43:816-20.

7 Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, Martin S, Cahill AG, Odibo AO, et al. A Randomized Trial Comparing Skin Antiseptic Agents at Cesarean Delivery. N Engl J Med. 2016;374(7):647-55.

8 Ngai IM, Van Arsdale A, Govindappagari S, Judge NE, Neto NK, Bernstein J et al. Skin preparation for prevention of surgical site infection after cesarean delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2015; 126(6): 1251-7.

9 Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis 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. Lancet.2015 ; 386(10008):2069-77.

10 Messager S., Goddard PA, Dettmar PW, Maillard JY. Determination of the antibacterial efficacy of several antiseptics tested on skin by an ex-vivo test. J Med Microbiol, 2001, 50 : 284-292

11 Adams D, Quayum M, Worthington T, Lambert P, Elliott T. Evaluation of a 2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol skin disinfectant. J Hosp Infect, 2005, 61 : 287-290

12 Koburger T, Hubner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. J Antimicrob Chemother, 2010, 65 : 1712-1719

13 Anderson MJ, Horn ME, Lin YC, Parks PJ, Peterson ML. Efficacy of concurrent application of chlorhexidine gluconate and povidone iodine against six nosocomial pathogens. Am J Infect Control, 2010, 38 : 826-831

14 Salvatico S, Feuillolay C, Mas Y, Verrière F, Roques c. Bactericidal activity of 3 cutaneous/mucosal antiseptic solutions in the presence of interfering substances : Improvement of the NF EN 13727 European Standard ? Med Mal Inf, 2015, 45 : 89-94

15 Grare M, Massimba Dibama H, Lafosse S, Ribon A, Mourer M, Regnouf-de-Vains JB, et al. Cationic compounds with activity against multidrug-resistant bacteria: interest of a new compound compared with two older antiseptics, hexamidine and chlorhexidine. Clin Microbiol Infect, 2010, 16 : 432-438

16 Junka A, Bartoszewicz M, Smutnicka D, Secewicz A, Szymczyk P. Efficacy of antiseptics containing povidone-iodine, octenidine dihydrochloride and ethacridine lactate against biofilm formed by Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus measured with the novel biofilm-oriented antiseptics test. Int Wound J, 2013, 730-734

17 Knobloch JKM, Hostkotte MA, Rohde H, Kaulfers PM, Mack D. Alcoholic ingredients in skin disinfectants increase biofilm expression of staphylococcus epidermidis. J Antimicrob Chemother, 2002, 49: 683-687

18 Lachapelle JM. A comparison of the irritant and allergic properties of antiseptics. Eur J Dermatol 2014;24(1):3-9.

19 Kramer A, Roth B, Müller G, Rudolph P, Klöcker N. Influence of the antiseptic agents polyhexanide and octenidine on FL cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets. A double-blind, randomized, stratified, controlled, parallel-group study. Skin Pharmacol Physiol. 2004;17(3):141-146

20 Lademann J, Richter H, Schanzer S, Patzelt A, Thiede G, Kramer A, et al. Comparison of the antiseptic efficacy of tissue-tolerable plasma and an octenidine hydrochloride-based wound antiseptic on human skin. Skin Pharmacol Physiol 2012;25(2):100-6.

21 Krishna BV, Gibb AP. Use of octenidine dihydrochloride in meticillin-resistant Staphylococcus aureus decolonisation regimens: a literature review. J Hosp Infect. 2010;74(3):199-203.

22 Müller G, Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activité and cellular cytotoxicity. J Antimicrob Chemother 2008;61(6):1281-7.

23 Dettenkofer M, Wilson C, Gratwohl A, Schmoor C, Bertz H, Frei R, et al. Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care : a double-blind, randomized, controlled trial. Clin Microbiol Infect 2010;16(6):600-6.

24 Hubner NO, Siebert J, Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. Skin Pharmacol Physiol 2010;23(5):244-58.

25 Ghannoum MA, Elteen KA, Ellabib M, Whittaker PA. Antimycotic effects of octenidine and pirtenidine. J Antimicrob Chemother 1990;25(2):237-45.

26 Sedlock DM, Bailey DM. Microbicidal activity of octenidine hydrochloride, a new alkanediylbis[pyridine] germicidal agent. Antimicrob Agents Chemother 1985;28(6):786-90.

27 Ryssel H, Kloeters O, Germann G, Schäfer T, Wiedemann G, Oehlbauer M. The antimicrobial effect of acetic acid – An alternative to common local antiseptics? Burns 2009;35(5):698-700.

28 Dettenkofer M, Jonas D, Wiechmann C, Rossner R, Frank U, Zentner J, et al. Effect of skin disinfection with octenidine dihydrochloride on insertion site colonization of intravascular catheters. Infection 2002;30(5):282-5.

29 Bilir A, Yelken B, Erkan A. Chlorhexidine, octenidine or povidone iodine for catheter related infections: a randomized controlled trial. J Res Med Sci 2013;18(6):510-2.

30 Tietz A, Frei R, Dangel M, Bolliger D, Passweg JR, Gratwohl A, et al. Octenidine hydrochloride for the care of central venous catheter insertion sites in severely immunocompromised patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26 (8):703-7.

31 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Alerte de matériovigilance concernant l'utilisation concomitante de bistouris électriques en présence d'antiseptiques alcooliques - Information de sécurité.
accessible sur : http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Alerte-de-materiovigilance-concernant-l-utilisation-concomitante-de-bistouris-electriques-en-presence-d-antiseptiques-alcooliques-Information-de-securite
(consulté le 15/03/2016)

32 Reverdy ME, Martra A, Fleurette J. Détermination de l'activité bactéricide de la Biseptine® associant chlorhexidine, chlorure de benzalkonium et alcool benzylique sur 124 souches bactériennes hospitalières. Pathol Biol 1997;45(4):331-5.

33 Girard R, Comby C, Jacques D. Alcoholic povidone-iodine or chlorhexidine-based antiseptic for the prevention of central venous catheter related infections: in-use comparison. J Infect Public Health 2012;5(1):35-42.

34 Mimoz O, Villeminey S, Ragot S, Dahyot-Fizelier C, Laksiri L, Petitpas F, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. Arch Intern Med 2007;167(19):2066-72.

35 Mimoz O, Pieroni L, Lawrence C, Edouard A, Costa Y, Samii K, et al. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection care unit patients. Crit Care Med 1996;24(11): 1818-23.

36 Macias JH, Arreguin V, Munoz JM, Alvarez JA, Mosqueda JL, Macias AE. Chlorhexidine is a better antiseptic than povidone iodine and sodium hypochlorite because of its substantive effect. Am J Infect Control 2013;41(7):634-7.

37 Alvarez JA, Macias JH, Macias AE, Rodríguez E, Muñoz JM, Mosqueda JL, et al. Povidone-iodine against sodium hypochlorite as skin antiseptics in volunteers. Am J Infect Control 2010;38(10):822-5.

38 Forni C, Sabattini T, D'Alessandro F, Fiorani A, Gamberini S, Maso A, et al. Use of hypochlorite for skin antisepsis before inserting a peripheral venous catheter : a pilot study. Biol Res Nurs 2015;17(3):330-3..

39 Banovic F, Bozic F, Lemo N. In vitro comparison of the effectiveness of polihexanide and chlorhexidine against canine isolates of Staphylococcus pseudintermedius, Pseudomonas aeruginosa and Malassezia pachydermatis. Vet Dermatol 2013;24(4): 409-413

40 Egli-Gany D, Brill FH, Hintzpeter M, Andrée S, Pavel V. Evaluation of the antiseptic efficacy and local tolerability of a polihexanide-based antiseptic on resident skinflora. Adv Skin Wound Care 2012;25(9):404-8.

41 Inoue Y, Hagi A, Nii T, Tsubotani Y, Nakata H, Iwata K. Novel antiseptic compound OPB-2045G shows potent bactericidal activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus both in vitro and in vivo: a pilot study in animals. J Med Microbiol 2015;64(Pt1):32-6.

42 Hagi A, Iwata K, Nii T, Nakata H, Tsubotani Y, Inoue Y. Bactericidal effects and mechanism of action of olanexidine gluconate a new antiseptic. Antimicrob Agents chemother 2015;59 (8):4551-9.

43 Wiemken TL, Kelley RR, Carrico RM, Binford LE, Guinn BE, Mattingly WA, et al. Efficacy of a novel skin antiseptic against carbapenem-resistant Enterobacteriacea. Am J Infect Control 2015;43(4):380-2.

44 Tarrand JJ, LaSala PR, Han XY, Rolston KV, Kontoyiannis DP. Dimethyl Sulfoxide enhances effectiveness of skin antiseptics and reduces contamination rates of blood cultures. J Clin Microbiol 2012;50(5):1552-7.

45 Yousefshahi F, Azimpour K, Boroumand MA, Najafi M, Barkhordari K, Vaezi M, et al. Can a new antiseptic agent reduce the bacterial colonization rate of central venous lines in post-cardiac surgery patients? J Teheran Heart Cent 2013;8(2):70-5.

46 Baier G, Cavallaro A, Friedemann K, Müller B, Glasser G, Vasilev K, et al. Enzymatic degradation of poly(L-lactide) nanoparticles followed by the release of octenidineand their bactericidal effect. Nanomedecine 2014;10(1):131-9.

47 So BK, Chu CC, Ho PL, Chow KH, Leung JN, Lee IY, et al. Evaluation of two chlorhexidine-alcohol-based skin disinfectants in blood donation setting. Vox Sang. 2014;106(4):316-21.

48 Reichel M, Heisig P, Kohlmann T, Kampf G. Alcohols for skin antisepsis at clinically relevant skin sites. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(11):4778-82.

49 World Health Organization (WHO). WHO guidelines on hand hygiene in health care. Genève, 2009.
accessible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf (consulté le 20/03/2016)

50 Hibbard JS, Mulberry GK, Brady AR. A clinical study comparing the skin antisepsis and safety of ChloraPrep, 70% isopropyl alcohol, and 2% aqueous chlorhexidine. J Infus Nurs. 2002;25(4):244-9.

51 McDonald CP, Lowe P, Roy A, Robbins S, Hartley S, Harrison JF, Slopecki A, Verlander N., Barbara JAJ. Evaluation of donor arm disinfection techniques. Vox Sanguinis 2001 ; 80 : 135-41.

52 Nishihara Y, Kajiura T, Yokota K, Kobayashi H, Okubo T. A comparative clinical study focusing on the antimicrobial efficacies of chlorhexidine gluconate alcohol for patient skin preparations. J Infus Nurs. 2012;35(1):44-50.

53 Adams D, Quayum M, Worthington T, Lambert P, Elliott T. Evaluation of a 2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol skin disinfectant. J Hosp Infect. 2005;61(4):287-90.

54 Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015 21;4:CD003949.

55 Thomas L, Russel AD, Maillard JY. Antimicrobial activity of chlorhexidine diacetate and benzalkonium chloride against Pseudomonas aeruginosa and its response to biocide residues. Journal of Applied Microbiology 2005;98:533–43.

56 Karpanen TJ, Worthington T, Conway BR, Hilton AC, Elliott TS, Lambert PA. Permeation of chlorhexidine from alcoholic and aqueous solutions within excised human skin. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(4):1717-9.

57 Kampf, G. 2009. Effect of chlorhexidine probably overestimated due to lack of neutralization after sampling. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 30:77–79.

58 Veiga DF, Damasceno CA, Veiga-Filho J, Figueiras RG, Vieira RB, Garcia ES, et al. Randomized controlled trial of the effectiveness of chlorhexidine showers before elective plastic surgical procedures. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(1):77-9.

59 Société française d'hygiène hospitalière. Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques. Recommandation pour la pratique clinique. 2005.
accessible sur : http://sfhh.net/telechargement/recommandations_catheters.pdf. (consulté le 15/03/2016)

60. Société française d'hygiène hospitalière. Prévention des infections liées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux. 2012. HygièneS 2012;20(1):3-87.
accessible sur : http://sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_prevention-des-IA/SF2H_recommandations_prevention-des-IA-aux-chambres-a-catheter-implantables-pour-acces-veineux-2012.pdf (consulté le 15/03/2016)

61 Société française d'hygiène hospitalière. Bonnes pratiques de gestion des risques associés au PICC : recommandations par consensus formalisé. 2013. HygièneS 2013;21(6):2-117.
accessible sur : http://sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_bonnes-pratiques-et-gestion-des-risques-associes-au-PICC/SF2H_bonnes-pratiques-et-gestion-des-risques-associes-au-PICC-2013.pdf. (consulté le 15/03/2016)

62 Haut Conseil de la Santé Publique & Société Française d'Hygiène hospitalière. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. 2010 7 décembre 2012].
accessible sur : http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf. (consulté le 15/03/2016)

63 O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2011;52(9):e162-93.

64 Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, Calfee DP, Dubberke ER, Ellingson KD, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35(Suppl 2):S21-31.

65 Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20(4): 250-78.

66 Queensland Health. Intravascular device management (I-care), Guidelines and point of care tools, update 2015.
accessible sur : https://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/infection-prevention/intravascular-device-management/default.asp#guidelines (consulté le 15/03/2016)

67 Zdeblick TA, Lederman MM, Jacobs MR, Marcus RE. Preoperative use of povidone-iodine. A prospective, randomized study. Clin Orthop Relat Res 1986;(213): 211-5.

68 Segal CG, Anderson JJ. Preoperative skin preparation of cardiac patients. AORN J 2002;76(5): 821-8.

69 Ellenhorn JD, Smith DD, Schwarz RE, Kawachi MH, Wilson TG, McGonigle KF, et al. Paint-only is equivalent to scrub-and-paint in preoperative preparation of abdominal surgery sites. J Am Coll Surg 2005;201(5): 737-41.

70 Lefebvre A, Saliou P, Mimoz O, Lucet JC, Le Guyader A, Bruyère F, et al. Is surgical site scrubbing before painting of value? Review and meta-analysis of clinical studies. J Hosp Infect 2015;89(1): 28-37.

71 Shirahatt RG, Joshi RM, Vishwanath YK, Shinkre N, Rao S, Sankpal JS, et al. Effect of pre-operative skin preparation on post-operative wound infection. J Postgrad Med 1993;39(3): 134-6.

72 Saltzman MD, Nuber GW, Gryzlo SM, Marecek GS, Koh JL. Efficacy of surgical preparation solutions in shoulder surgery. J Bone Joint Surg Am 2009;91(8): 1949-53.

73 Gilliam DL, Nelson CL. Comparison of a one-step iodophor skin preparation versus traditional preparation in total joint surgery. Clin Orthop Relat Res 1990;(250): 258-60.

74 Ramirez-Arcos S, Goldman M. Skin disinfection methods: prospective evaluation and postimplementation results. Transfusion 2010;50(1): 59-64.

75 Cheng K, Robertson H, St. Mart JP, Leanord A, McLeod I. Quantitative analysis of bacteria in forefoot surgery: a comparison of skin preparation techniques. Foot Ankle Int 2009;30(10): 992-7.

76 Moen MD, Noone MB, Kirson I. Povidone-iodine spray technique versus traditional scrub-paint technique for preoperative abdominal wall preparation. Am J Obstet Gynecol 2002;187(6):1434-6. Gallup DG. Discussion. Am J Obstet Gynecol 2002;187(6):1436-7.

77 Ostrander RV, Brage ME, Botte MJ, Bacterial skin contamination after surgical preparation in foot and ankle surgery. Clin Orthop Relat Res 2003;(406):246-52.

78 Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Assessment of the antibiotic resistance effects of biocides. Brussels: European Commission, 2009. accessible sur : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_021.pdf (consulté le 04/04/2016)

79 Harbarth S, Tuan Soh S, Horner C, Wilcox MH. Is reduced susceptibility to disinfectants and antiseptics a risk in healthcare settings? A point/counterpoint review. J Hosp Infect 2014; 87(4):194-202.

80 Skovgaard S, Nielsen LN, Larsen MH, Skov RL, Ingmer H, Westh H. Staphylococcus epidermidis isolated in 1965 are more susceptible to Triclosan than current isolates. Plos One 2013;8(4):e62197.

81 McDanel JS, Murphy CR, Diekema DJ, Quan V, Kim DS, Peterson EM, Evans KD, Tan GL, Hayden MK, Huang SS. Chlorhexidine and mupirocin susceptibilities of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from colonized nursing home residents. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(1):552-8.

82 Batra R, Cooper BS, Whiteley C, Patel AK, Wyncoll D, Edgeworth JD. Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy in preventing transmissionof Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in an Intensive Care Unit. CID 2010;50:211-7.

83 Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. Clin Infect Dis 2008;46(2):274-81.

84 Lee AS, Macedo-Vinas M, François P, Renzi G, Schrenzel J, Vernaz N, Pittet D, Harbarth S. Impact of combined low-level Mupirocin and genotypic Chlorhexidine resistance on persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus carriage after decolonization therapy: a case control study. Clinical Infectious Diseases 2011;52(12):1422–30.

85 Suwantarat N, Carroll KC, Tekle T, Ross T, Maragakis LL, Cosgrove SE, Milstone AM. High prevalence of reduced Chlorhexidine susceptibility in organisms causing central line–associated bloodstream infections. Infection Control and Hospital Epidemiology 2014;35(9):1183-6.

86 Otter JA, Patel A, Cliff PR, Halligan EP, Tosas O, Edgeworth JD. Selection for qacA carriage in CC22, but not CC30, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection isolates during a successful institutional infection control programme. J Antimicrob Chemother. 2013;68(5):992-9.

87 Ho CM, Li CY, Ho MW, Lin CY, Liu SH, Lu JJ. High rate of qacA- and qacB-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from chlorhexidine-impregnated catheter-related bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(11):5693-7.

88 Rondeau C, Chevet G, Blanc DS, Gbaguidi-Haore H, Decalonne M, Dos Santos S, et al. Current molecular epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in elderly French people: troublesome clones on the horizon. Front Microbiol. 2016;7:31.

89 Cookson BD, Farrelly H, Stapelton P, Garvey RPJ, Price MR. Transferable resistance to triclosan in MRSA. Lancet 1991;331:1548-9.

90 McCay PH, Ocampo-Sosa AA, Fleming GTA. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of Pseudomonas aeruginosa grown in continuous culture. Microbiology 2013;156:30e38.

91 Naparstek L, Carmeli Y, Chmelnitsky I, Banin E, Navon-Venezia S. Reduced susceptibility to chlorhexidine among extremely-drug-resistant strains of Klebsiella pneumoniae. J Hosp Infect 2012; 81(1):15-9.

92 Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. Clin Microbiol Rev 2006;19(4):788-802.

93 Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. JAMA 1991;265(3):365-9.

94 Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. J Hosp Infect 2011;77(3):233-6.

95 Boyce JM, Nadeau J, Dumigan D, Miller D, Dubowsky C, Reilly L, et al. Obtaining blood cultures by venipuncture versus from central lines: impact on blood culture contamination rates and potential effect on central line-associated bloodstream infection reporting. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34(10):1042-7.

96 Dawson S. Blood culture contaminants. J Hosp Infect 2014;87(1) 1-10.

97 United Kingdom, Department of Health. Taking Blood Cultures: A summary of Best Practice, 2010.
accessible sur :
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120118164404/hcai.dh.gov.uk/files/2011/03/Document_Blood_culture_FINAL_100826.pdf (consulté le 15/03/2016)

98 Centers for Disease Control. Clinician Guide for Collecting Cultures. 2015.
accessible sur : http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/clinicianguide.html (consulté le 15/03/2016).

99 Ntusi N, Aubin L, Oliver S, Whitelaw A, Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. S Afr Med J 2010 ;100(12):839-43.

100 Organisation Mondiale de la Santé, Lignes directrices de l'OMS applicables aux prélèvements sanguins : meilleures pratiques en phlébotomie, 2010.
accessible sur : http://www.who.int/publications/list/drawing_blood_best/fr/ (consulté le 15/03/2016)

101 Madeo M, Barlow G. Reducing blood-culture contamination rates by the use of a 2% chlorhexidine solution applicator in acute admission units. J Hosp Infect 2008;69(3):307-9.

102 Wilson ML, Weinstein MP, Mirrett S, Reimer LG, Fernando C, Meredith FT, et al. Comparison of iodophor and alcohol pledgets with the Medi-Flex blood culture prep kit II for preventing contamination of blood cultures. J Clin Microbiol 2000;38(12):4665-7.

103 Schifman RB, PindurA. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. Am J Clin Pathol 1993;99(5):536-8.

104 Sweet MA, Cumpston A, Briggs F, Craig M, Hamadani M. Impact of alcohol-impregnated port protectors and needleless neutral pressure connectors on central line-associated bloodstream infections and contamination of blood cultures in an inpatient oncology unit. Am J Infect Control 2012;40(10):931-4.

105 Self WH, Mickanin J, Grijalva CG, Grant FH, Henderson MC, Corley G, et al. Reducing blood culture contamination in community hospital emergency departments: a multicenter evaluation of a quality improvement intervention. Acad Emerg Med 2014;21(3):274-82.

106 McLellan E, Townsend R, Parsons HK. Evaluation of ChloraPrep (2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol) for skin antisepsis in preparation for blood culture collection. J Infect, 2008;57(6):459-63.

107 Marlowe L, Mistry RD, Coffin S, Leckerman KH, McGowan KL, Dai D, et al., Blood culture contamination rates after skin antisepsis with chlorhexidine gluconate versus povidone-iodine in a pediatric emergency department. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(2):171-6.

108 Strand CL, Wajsbort RR, Sturmann K. Effect of iodophor vs iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. Jama 1993;269(8): 1004-6.

109 Mimoz O, Karim A, Mercat A, Cosseron M, Falissard B, Parker F, et al., Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;131(11):834-7.

110 Suwanpimolkul G, Pongkumpai M, Suankratay C. A randomized trial of 2% chlorhexidine tincture compared with 10% aqueous povidone-iodine for venipuncture site disinfection: Effects on blood culture contamination rates. J Infect 2008;56(5):354-9.

111 Little JR, Murray PR, Traynor PS, Spitznagel E. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. Am J Med 1999;107(2):119-25.

112 Calfee DP, Farr BM. Comparison of four antiseptic preparations for skin in the prevention of contamination of percutaneously drawn blood cultures: a randomized trial. J Clin Microbiol 2002;40(5):1660-5.

113 Barenfanger J, Drake C, Lawhorn J, Verhulst SJ. Comparison of chlorhexidine and tincture of iodine for skin antisepsis in preparation for blood sample collection. J Clin Microbiol 2004;42(5): 2216-7.

114 Tepus D, Fleming E, Cox S, Hazelett S, Kropp D. Effectiveness of Chloraprep in reduction of blood culture contamination rates in emergency department. J Nurs Care Qual 2008;23(3):272-6.

115 Trautner BW, Clarridge JE, Darouiche RO. Skin antisepsis kits containing alcohol and chlorhexidine gluconate or tincture of iodine are associated with low rates of blood culture contamination. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23(7):397-401.

116 Washer LL, Chenoweth C, Kim HW, Rogers MA, Malani AN, Riddell J 4th, et al., Blood culture contamination: a randomized trial evaluating the comparative effectiveness of 3 skin antiseptic interventions. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34(1): 15-21.

117 Malani A, Trimble K, Parekh V, Chenoweth C, Kaufman S, Saint S. Review of clinical trials of skin antiseptic agents used to reduce blood culture contamination. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28(7):892-5.

118 Caldeira D, David C, SampaioC. Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis. J Hosp Infect 2011;77(3):223-32.

119 Maiwald M, Chan ES. The forgotten role of alcohol: a systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and perceived role of chlorhexidine in skin antisepsis. PLoS One 2012;7(9):e44277.

120 The Grade Working Group. GRADEprofiler. Grade handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2, 2009.
accessible sur : http://www.cc-ims.net/gradepro (consulté le 15/03/2016).

121 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Brit Med J 2008;336:924-926

122 Institut National de Santé Publique du Québec. La prévention des infections du site opératoire. INSPQ, juin 2014, 35p

123 Tokarski AT. Perioperative skin preparation. J Orthop Res 2014;32:S26–S30.

124 Johnson AJ, Daley JA, Zywiel MG, Delanois RE, Mont MA. Preoperative chlorhexidine preparation and the incidence of surgical site infections after hip arthroplasty. J Arthroplasty 2010;25(6 Suppl):98–102.

125 Zywiel MG, Daley JA, Delanois RE, Naziri Q, Johnson AJ, Mont MA. Advance pre-operative chlorhexidine reduces the incidence of surgical site infections in knee arthroplasty. Int Orthop 2011;35(7):1001–6.

126 Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35(6):605-27.

127 Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev 2011; 11:CD004122.

128 Noorani A, Rabey N, Walsh SR, Davies RJ. Systematic review and meta-analysis of preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. Br J Surg 2010; 11: 1614-20.

129 Lee I, Agarwal RK, Lee BY, Fishman NO, Umscheid CA. Systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;12:1219-29.

130 Sistla SC , Prabhu G, Sistla S, Sadasivan J. Minimizing wound contamination in a "clean" surgery : comparison of chlorhexidine-ethanol and povidone-iodine. Chemotherapy 2010; 4:261-7.

131 Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. N Engl J Med 2010;362(1): 18-26.

132 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS). Avis de matériovigilance relatif à des cas d'inflammation et de brûlures après utilisation d'un antiseptique alcoolique et d'un bistouri électrique : rappel des mises en garde et précautions d'emploi.
accessible sur :
http://www.ansm.sante.fr/content/download/40186/523745/version/1/file/mes-120309-bistourielectrique.pdf (consulté le 01/03/2016)

133 Bonnet A, Devienne M, De Broucker V, Duquennoy-Martinot V, Guerreschi P. Operating room fire: Should we mistrus alcoholic antiseptics? Ann Chir Plast Esthet 2015;60(4):255-61.

134 Berry AR, Watt B, Goldacre MJ, Thomson JW, McNair TJ. A comparison of the use of povidone-iodine and chlorhexidine in the prophylaxis of postoperative wound infection. J Hosp Infect 1982;3(1)55-63.

135 Ostrander RV, Botte MJ, Brage ME. Efficacy of surgical preparation solutions in foot and ankle surgery. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(5):980-5.

136 Veiga DF, Damasceno CA, Veiga-Filho J, Figueiras RG, Vieira RB, Florenzano FH, et al. Povidone iodine versus chlorhexidine in skin antisepsis before elective plastic surgery procedures: a randomized controlled trial. Plast Reconstr Surg. 2008;122(5):170e-171e.

137 Adam F, Bonnet F. Techniques de blocs centraux chez l'adulte. In Dalens B ed. Traité d'anesthésie générale. Chapitre 6. Arnette, Paris, 2002.

138 American Association of Nurse Anesthetists (AANA). Infection Control Guide for Certified Registered Nurse Anesthetists. Epidural catheters. 2013.
accessible sur :
https://www.aana.com/resources2/professionalpractice/Documents/PPM%20Infection%20Control%20Guide.pdf (consulté le 01/03/2016).

139 Hebl JR. The importance and implications of aseptic techniques during regional anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2006;31(4):311-323.

140 Sato S, Saakuragi T, Dan K. Human skin flora as a potential source of epidural abscess. Anesthesiology 1996;85(6):1276-1282.

141 Grewal S, Hocking G, Wildsmith JA. Epidural abscess. Br J Anaesth 2006;96(3):292-302.

142 Birnbach DJ, Meadows W, Stein DJ, Murray O, Thys DM, Sordillo EM. Comparison of povidone iodine and DuraPrep, an iodophor-in-isopropyl alcohol solution, for skin disinfection prior to epidural catheter insertion in parturients. Anesthesiology. Jan 2003;98(1):164-169.

143 Kinirons B, Mimoz O, Lafendi L, Naas T, Meunier J, Nordmann P. Chlorhexidine versus povidone iodine in preventing colonization of continuous epidural catheters in children: a randomized, controlled trial. Anesthesiology. 2001;94(2):239-44.

144 Shibata S, Shibata I, Tsudy A, Nagatani A, Sumikawa K. Comparative effects of disinfectants on the epidural needle/catheter contamination with indigenous skin bacterial flora. Anesthesiology. 2004;101:A1363.

145 Institut national de santé publique. Comité sur les infections nosocomiales du Québec. Avis du Comité sur les infections nosocomiales du Québec au regard de la désinfection des bouchons d'injection et de l'asepsie liée aux cathéters épiduraux. Mise à jour 2012. [www.inspq.qc.ca]

146 Pain management: Epidural analgesia. In: Dougherty L and S, eds. The Royal Marsden Hospital Manuel of Clinical Nursing Procedures, 6th edition. London: Blackwell Publishing, 2004: 519-535.

147 Jenkins RR, Adger H. Substance Abuse – Alcohol. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton, eds. 18th edition. Saunders, Philadelphia, PA, 2007. pp. 828-9.

148 Alcool isopropylique. In : CSST – Service du répertoire toxicologique. Accessible sur :
http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=828
(consulté le 15/03/2016)

149 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011.
accessible sur : http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html. (consulté le 15/03/2016)

150 Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. Lancet 1991; 338:339–43.

151 Ho KM, Litton E. Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2006;58:281-7. Epub 2006 Jun 6. Review. Erratum in: J Antimicrob Chemother 2010;65:815.

152 Shapiro JM, Bond EL, Garman JK. Use of a chlorhexidine dressing to reduce microbial colonization of epidural catheters. Anesthesiology 1990;73:625-31.

153 Mann TJ, Orlikowski CE, Gurrin LC, Keil AD. The effect of the biopatch, a chlorhexidine impregnated dressing, on bacterial colonization of epidural catheter exit sites. Anaesth Intensive Care 2001;6:600-3.

154 Yentur EA, Luleci N, Topcu I, Degerli K, Surucuoglu S. Is skin disinfection with 10% povidone iodine sufficient to prevent epidural needle and catheter contamination? Reg Anesth Pain Med. 2003;28(5):389-93.

155 Adam MN, Dinulescu T, Mathieu P, Giacomini T, Le Pennec MP. Comparison of the efficacy of 2 antiseptic solutions in the prevention of infection from peridural catheters. Cah Anesthesiol. 1996;44(5):465-7.

156 Kasuda H, Fukuda H, Togashi H, Hotta K, Hirai Y, Hayashi M. Skin disinfection before epidural catheterization: comparative study of povidone-iodine versus chlorhexidine ethanol. Dermatology. 2002;204 Suppl 1:42-6.

157 Debreceni G, Meggyesi R, Mestyán G. Efficacy of spray disinfection with a 2-propanol and benzalkonium chloride containing solution before epidural catheter insertion--a prospective, randomized, clinical trial. Br J Anaesth. 2007;98(1):131-5

158 Société Française d'hygiène hospitalière (SFHH). Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. HygièneS 2010;18(4):3-175. accessible sur http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf (consulté le 26/01/2016)

159 Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. Epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. J Hosp Infect. 2014;86 Suppl 1:S1-70.

160 Centre for Healthcare Related Infection Surveillance and Prevention & tuberculosis control, Queensland Government) recommande dans les Guidelines for Peripherally Inserted Central Venous Catheter (PICC); 2015
accessible sur https://www.health.qld.gov.au/publications/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/governance/icare-picc-guideline.pdf (consulté le 26/01/2016)

161 Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, Pettis AM, Rupp ME, Sandora T, Maragakis LL, Yokoe DS. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35 Suppl 2:S89-107.

162 Institut National de Santé Publique du Quebec. La prévention des bactériémies associées aux cathéters vasculaires centraux. Juin 2014, 29 pages.
accessible sur
https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1824_Bacteriemies_Catheters_Vasuclaires.pdf
(consulté le 26/01/2016)

163 Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis." Ann Intern Med 20032;136(11):792-801.

164 Balamongkhon B, Thamlikitkul . Implementation of chlorhexidine gluconate for central venous catheter site care at Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. Am J Infect Control 2007;35(9):585-8.

165 Vallés J, Fernández I, Alcaraz D, Chacón E, Cazorla A, Canals M, et al. Prospective randomized trial of 3 antiseptic solutions for prevention of catheter colonization in an intensive care unit for adult patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 9(9): 847-853.

166 Parienti JJ, du Cheyron D, Ramakers M, Malbruny B, Leclercq R, Le Coutour X, et al. Alcoholic povidone-iodine to prevent central venous catheter colonization: A randomized unit-crossover study. Crit Care Med 2004;32(3):708-13.

167 Stickler DJ. Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms. J Appl Microbiol 2002;92 Suppl: 163S-70S.

168 Stickler D, Dolman J, Rolfe S, Chawla J. Activity of some antiseptics against urinary tract pathogens growing as biofilms on silicone surfaces." Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10(5): 410-5.

169 Mengistu Y, Erge W, Bellete B. In vitro susceptibility of gram-negative bacterial isolates to chlorhexidine gluconate." East Afr Med J 1999;76(5): 243-6.

170 Caumes E, Le Maitre M, Garnier JM, Bricaire F, Crickx B. Tolérance clinique des antiseptiques cutanés chez 3 403 malades en pratique de ville. Ann Dermatol Venereol 2006 ;133(10): 755-60.

171 Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, Renaudin JM, Mertes M, Laxenaire M, et al.Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review." Eur Ann Allergy Clin Immunol 2004;36(4): 123-6.

172 Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B, Souweine B, Garrouste-Orgeas M, Alfandari S, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(12): 1272-78.

173 Cruz DN, Ocampo C, Brendolan A, Menara G, Corradi V, de Cal M, et al. Effectiveness of sodium hypochlorite in the prevention of catheter related infections. Contrib Nephrol 2007 ;154: 97-102.

174 Wilson S, Young A. Analysis of exit site care on IV antibiotic use in facilities using electrolytically produced sodium hypochlorite: a pilot retrospective study. Nephrol Nurs J 2012;39(2): 125-9; quiz 130.

175 Mishkin GJ. Compatibility of electrolytically produced sodium hypochlorite solutions on long-term implanted dialysis catheters. Contrib Nephrol 2007;154: 72-83.

Annexe : synthèse de l'étape de lecture

		Faisabilité		Pertinence		Remarques
		médiane	P10	médiane	P10	
Antisepsie sur peau saine						
R1	Quel que soit l'objectif de l'antisepsie, il est fortement recommandé de respecter les règles d'utilisation des antiseptiques (AS) préconisées par les fabricants et d'attendre le séchage spontané complet de l'AS avant de débuter l'acte invasif (A-3)	9	7	9	8	
R2	Il est recommandé de définir une politique d'usage des différents antiseptiques (AS) à disposition, à la lumière de l'impact possible d'une utilisation large et exclusive d'un AS sur la survenue de résistance, notamment en réanimation (toilette…) (B-3)	7	2,8	8,5	6	Reformulation sur proposition du groupe de lecture
Nettoyage de la peau avant antisepsie						
R3	Le nettoyage de la peau avec un savon doux est recommandé uniquement en cas de souillure visible. (B-3)	8	5	8	5	
Antisepsie cutanée avant geste chirurgical sur peau saine						
R4	Il est fortement recommandé de pratiquer une désinfection large du site opératoire (A-3)	9	8	9	6	
R5	Il est fortement recommandé de veiller à l'absence de collection (« coulure ») d'antiseptique alcoolique afin de prévenir un risque de brûlure lors de l'utilisation du bistouri électrique (A-2)	9	7	9	7,8	
R6	Il est recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'ATS plutôt qu'une solution aqueuse (B-3)	9	8	9	8	
R7	Il est possible d'utiliser une solution alcoolique de chlorhexidine ou de polividone iodée (C-2)	9	8	9	6,9	
Antisepsie cutanée avant l'insertion d'un cathéter intravasculaire						
R8	Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse (A-1)	9	8	9	9	
R9	Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique de chlorhexidine à 2% plutôt qu'une solution alcoolique de polividone iodée (A-1)	9	6,4	7	3,7	
Antisepsie cutanée avant réalisation d'un cathétérisme péridural ou cathétérisme péri-nerveux						
R10	Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse (A-2)	9	8	9	8	
R11	Pour une analgésie péridurale de courte durée, il est recommandé d'utiliser un antiseptique alcoolique de type polividone iodée ou chlorhexidine (B-2)	9	7	8	5	
R12	Pour une analgésie prolongée (ex : supérieure à 12 ou 24h), il est recommandé de pratiquer une antisepsie similaire à celle de l'insertion d'un cathéter intravasculaire (cf R8 et R9) (B-2)	9	7,6	8,5	6,6	
R13	Pour les cathéters péri-nerveux, en l'absence d'étude clinique, il est recommandé suivre les recommandations pour les cathéters périduraux (B-3)	9	7	9	7	

Prélèvement pour hémoculture					
R14	Il est fortement recommandé d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse (A-1)	9	8	9	7,8