

Nouveautés sur les antiseptiques pour la prévention des infections de cathéter

Jean-Christophe Lucet

UHLIN, GH Bichat - Claude Bernard

GIFAV, 28 janvier 2019

Liens d'intérêt, domaine de l'abord vasculaire : 3M, Meda
Pharma, Becton-Dickinson

Les questions

- Les produits en concurrence :
 - Povidone iodée (PVI)
 - Chlorhexidine (CHG)
 - Les autres prétendants
 - L'alcool
 - Les associations
- Chlorhexidine : 0,5% ou 2% ?
- La tolérance cutanée
- L'utilisation en pratique
- Les indications
- La sensibilité

Les produits en présence

Principaux antiseptiques

| | PVPI | CHG | Alcool | Chlorés |
|---------------------|------|-----|--------|---------|
| - Spectre | ++ | + | + | ++ |
| - Rapidité d'action | + | ++ | +++ | + |
| - Action rémanente | ++ | +++ | - | ND |
| - Inact. Mat Prot. | ++ | + | ++ | ++ |
| - Résistance | - | + | - | - |

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

- 11 Réanimations
- 5 Hôpitaux universitaires – 1 Hôpital général
- Objectifs : 2400 patients – 4800 cathéters

Méthodes :

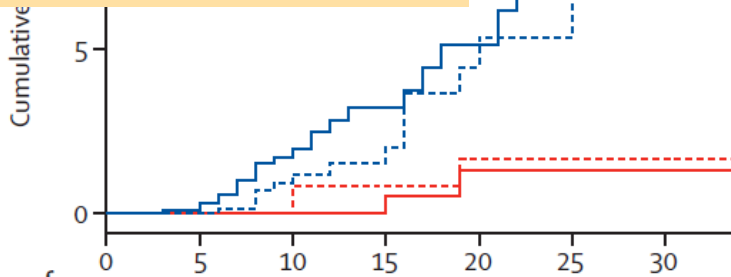
- Randomisation des patients dans quatre bras
- Analyse des ILC en aveugle du bras de randomisation
- Modèle de Cox marginal

Résultats : infection

A Catheter-related infection

100
//
10

HR 0,15 (0,05-0,41)
P= 0,0002

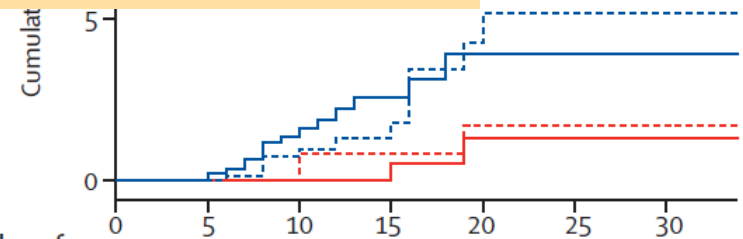


| | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------------|------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Number of catheters at risk | | | | | | | |
| CHG—no scrubbing | 1277 | 816 | 388 | 195 | 108 | 57 | 27 |
| CHG—scrubbing | 1270 | 792 | 362 | 180 | 104 | 56 | 35 |
| PVI—no scrubbing | 1326 | 888 | 418 | 199 | 100 | 43 | 20 |
| PVI—scrubbing | 1286 | 788 | 391 | 207 | 106 | 60 | 32 |

B Catheter-related bloodstream infection

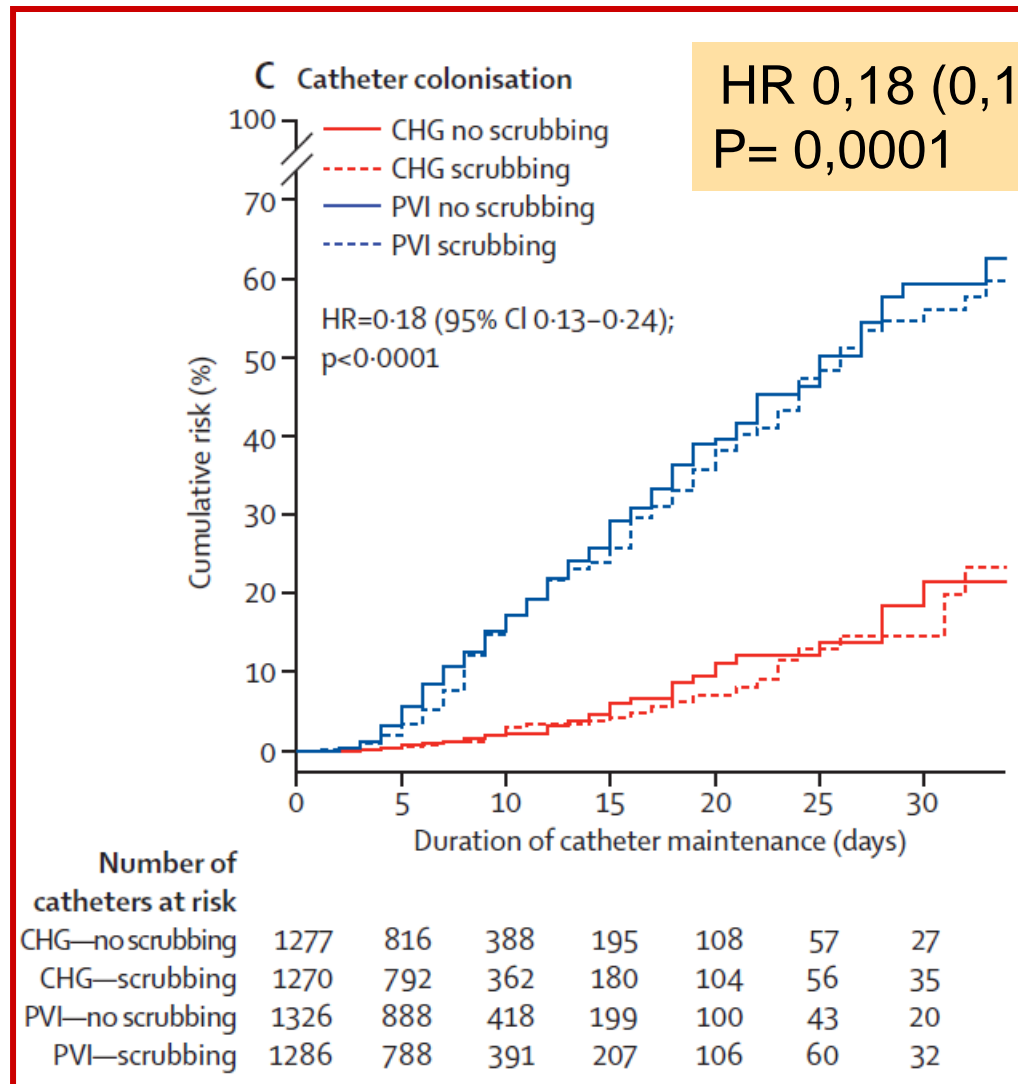
100
//
10

HR 0,21 (0,07-0,59)
P= 0,003



| | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------------|------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Number of catheters at risk | | | | | | | |
| CHG—no scrubbing | 1277 | 816 | 388 | 195 | 108 | 57 | 27 |
| CHG—scrubbing | 1270 | 792 | 362 | 180 | 104 | 56 | 35 |
| PVI—no scrubbing | 1326 | 888 | 418 | 199 | 100 | 43 | 20 |
| PVI—scrubbing | 1286 | 788 | 391 | 207 | 106 | 60 | 32 |

Résultats : colonisation



Résultats : contamination cutanée

Colonisation cutanée à l'ablation

| | Pop (n=3657) | CHG-A (n=1793) | PVI-A (n=1864) | Pas de déters (n=1875) | Déters (n=1782) |
|-----------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Sterile | 1125 (30.8) | 666 (37.1) | 459 (24.6) | 583 (31.1) | 542 (30.4) |
| 1 to 9 cfu | 600 (16.4) | 363 (20.3) | 237 (12.7) | 298 (15.9) | 302 (17.0) |
| 10 to 49 cfu | 544 (14.9) | 293 (16.3) | 251 (13.5) | 278 (14.8) | 266 (14.9) |
| 50 to 99 cfu | 256 (7.0) | 119 (6.6) | 137 (7.4) | 131 (7.0) | 125 (7.0) |
| ≥ 100 cfu | 1132 (31.0) | 352 (19.6) | 780 (41.9) | 585 (31.2) | 547 (30.7) |

Données historiques (1991 !)

| | Infections | PVI 10% | Alcohol 70° | CHG 2% |
|----------------------|------------|---------|-------------|-----------|
| CVC et art. n=668 | Local | 9.3% | 7.1% | 2.3% |
| | Bacteremia | 2.6% | 2.3% | 0.5% (NS) |
| CVC n=176 | Local | 19.5% | 15.6% | 5.9% |
| | Bacteremia | 6.5% | 6.3% | 1.5% (NS) |

Maki, Lancet 1991;338:339

Une confirmation

- Etude 3 Sites (*Parienti JJ et al, NEJM 2015*)
- 10 réanimations, **2011-2014**, 3027 patients (3471 CVC)
- Antiseptiques utilisés :
 - **PVI-alcool** 44% des CVC
 - PVI aqueuse 11% des CVC
 - **CHG 2% alcool** 32% des CVC
 - CHG 0,5% alcool 10% des CVC
 - CHG 0,25% (Biseptine®)
- Etude quasi-expérimentale dans 4 réanimations :
PVI-A (4 temps) → CHG2%-A (un temps)
- Score de propension (selon deux modalités de matching)

Une confirmation

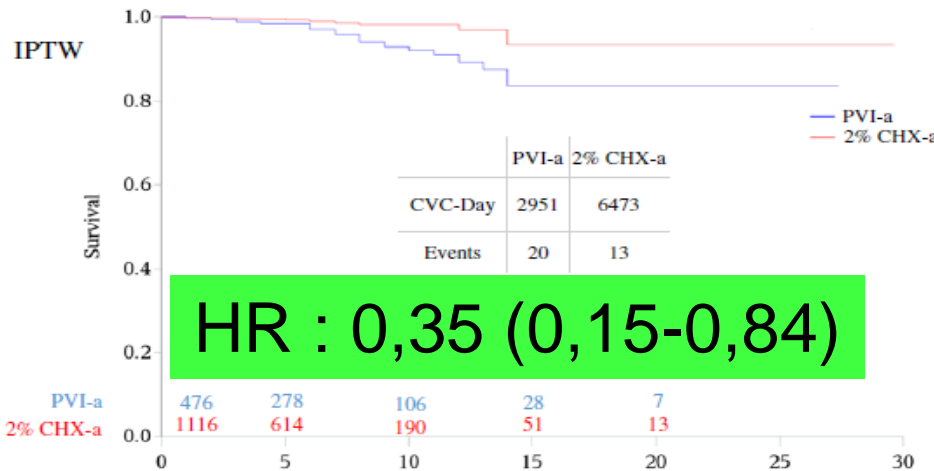
- Etude 3 Sites (*Parienti JJ et al, NEJM 2015*)
- 10 réanimations, 2011-2014, 3027 patients (3471 CVC)
- Antiseptiques utilisés :
 - PVI-alcool 44% des CVC → 4,5 ILC/1000 j CVC
 - PVI aqueuse 11% des CVC
 - CHG 2% alcool 32% des CVC → 2,0 ILC/1000 j CVC
 - CHG 0,5% alcool 10% des CVC
 - CHG 0,25% (Biseptine®)
- Etude quasi-expérimentale dans 4 réanimations :
PVI-A (4 temps) → CHG2%-A (un temps)

Une confirmation

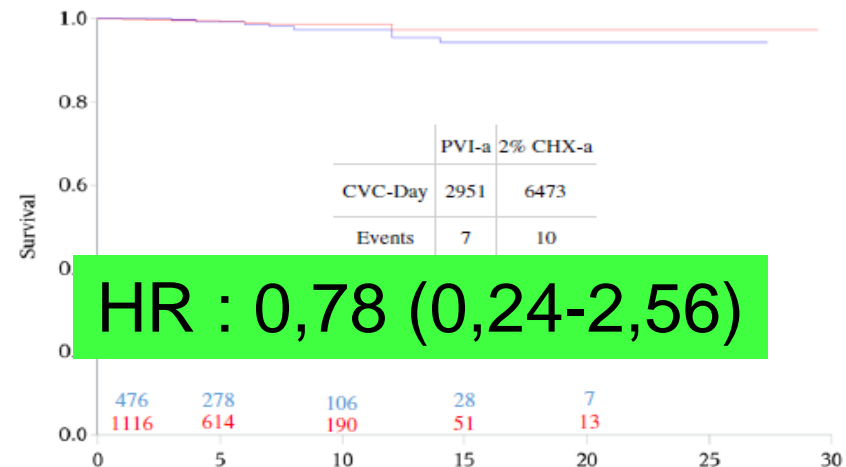
Score de propension

- 476/1116 → 388/388

Catheter-Related Infection



Catheter-Related Bloodstream Infection



Les questions

- Les produits en concurrence :
 - Povidone iodée (PVI)
 - Chlorhexidine (CHG)
 - Les autres prétendants :
 - Octenidine
 - Dérives chlorés

Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial

Deux services d'hématologie, une réanim.

Octenidine 0,1% + 30% 1-prop/45% 2-prop (n= 193)

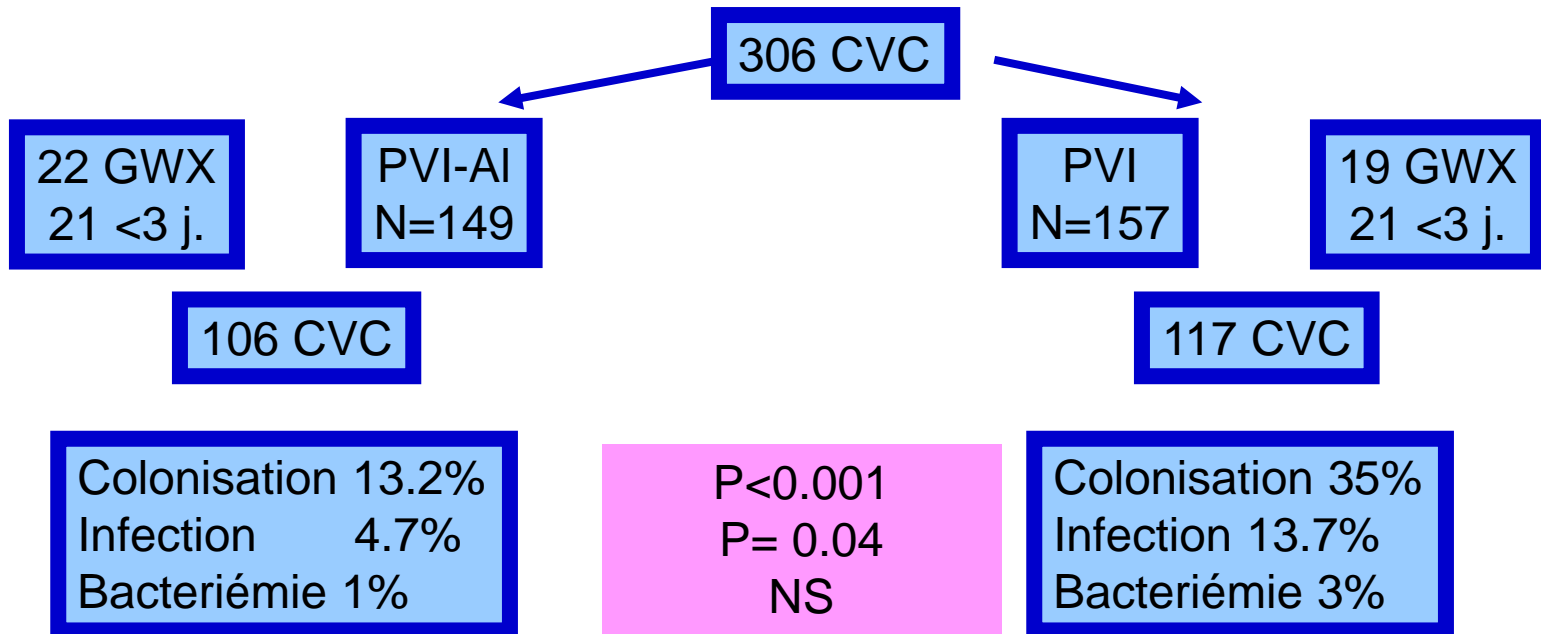
vs 74% ethanol/ 10% 2-prop. (n= 194)

| | | Treatment comparison (Octenidine vs. Control) | | |
|--|------------|---|-------------|---------|
| | | Relative difference of CFU | 95%-CI | p-value |
| Quantitative skin cultures | Control | 0.21 | [0.11,0.39] | <0.0001 |
| | Octenidine | | | |
| | | Treatment comparison (Octenidine vs. Control) | | |
| | | Odds Ratio | 95%-CI | p-value |
| Pos. catheter tip culture ^a | Control | 0.39 | [0.20,0.80] | 0.009 |
| | Octenidine | | | |
| | | Treatment comparison (Octenidine vs. Control) | | |
| | | Odds Ratio | 95%-CI | p-value |
| CA-BSI ^{b,d} | Control | 0.44 | [0.18,1.08] | 0.081 |
| | Octenidine | | | |

Les questions

- Les produits en concurrence :
 - Povidone iodée (PVI)
 - Chlorhexidine (CHG)
 - Les autres prétendants
 - L'alcool
 - Les associations

PVI vs PVI-Alcool

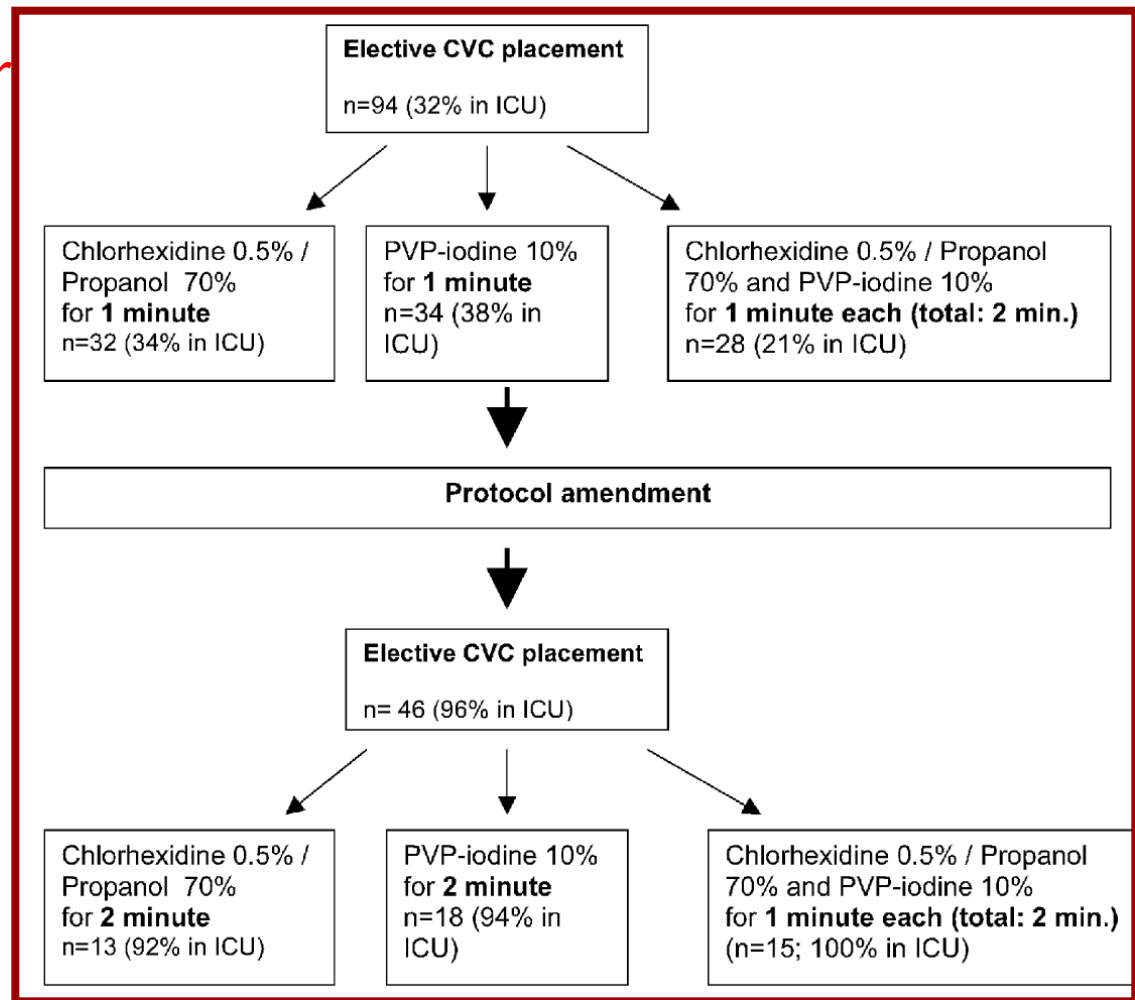


Déséquilibre PVI-AI : plus jeune ($p < 0.001$), moins d'OSF>2 ($p < 0.001$)
 La différence n'existe que pour les Gram + (SCN et autres)
 Après ajustement : HR colonisation: 0.3 (0.2-0.6), $p < 0.001$

Un ou deux antiseptiques ?

*Randomised monocenter
multilumen CVCs*

200 inclusions
→ 140 evaluable CVCs
→ Culture (Maki)



Un ou deux antiseptiques ?

| Disinfection regimen | Colonisation rate | Episodes/1000 catheter days |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Chlorhexidine/propanol 1 min | 18.8% (6/32) | 12.6 |
| Chlorhexidine/propanol 2 min | 38.5% (5/13) | 41 |
| PVP-iodine 1 min | 35.3% (12/34) | 23.9 |
| PVP-iodine 2 min | 22.2% (4/18) | 15.5 |
| Chlorhexidine/propanol and PVP-iodine | 4.7% (2/43) | 3.5 |
| Overall | 20.7% (29/140) | 15.0 |

Synergie entre PVI et CHG ?

Un ou deux antiseptiques ?

Chirurgie du rachis, 407 patients

- Randomisation :
 - 204 : PVI 10%-alcool 95% x 2 (5 min x 2)
 - 203 : PVI alcoolique + CHG 2%-70% éthanol (5 + 5 min.)
 - Contamination cutanée + cicatrice

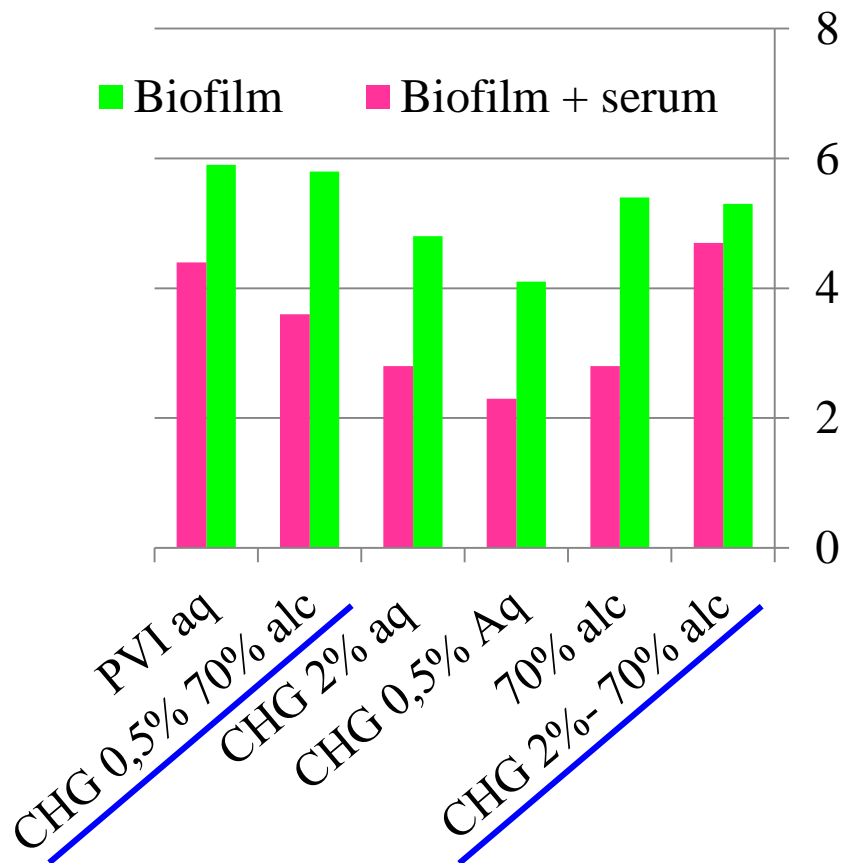
| Variable | Positive patients total (n = 407) (n, %) | Positive patients in PVI + PVI group (n = 204) (n, %) | Positive patients in PVI + CHG group (n = 203) (n, %) | p-value ¹ |
|---|---|---|---|----------------------|
| Culture-positive [†] | 144 (35.4) | <u>85 (41.7)</u> | 59 (29.1) | 0.009 |
| Internal samples culture-positive [‡] | 101 (24.8) | 62 (30.4) | 39 (19.2) | 0.011 |
| Aerobic culture-positive | 65 (16.0) | 45 (22.1) | 20 (9.9) | 0.001 |
| Anaerobic culture- positive | 138 (33.9) | 79 (38.7) | 59 (29.1) | 0.047 |
| High total viable count [§] | 114 (28.0) | 67 (32.8) | 47 (23.2) | 0.036 |
| High aerobic total viable count | 33 (8.1) | 23 (11.3) | 10 (4.9) | 0.028 |
| High anaerobic total viable count | 112 (27.5) | 65 (31.9) | 47 (23.2) | 0.059 |

Les questions

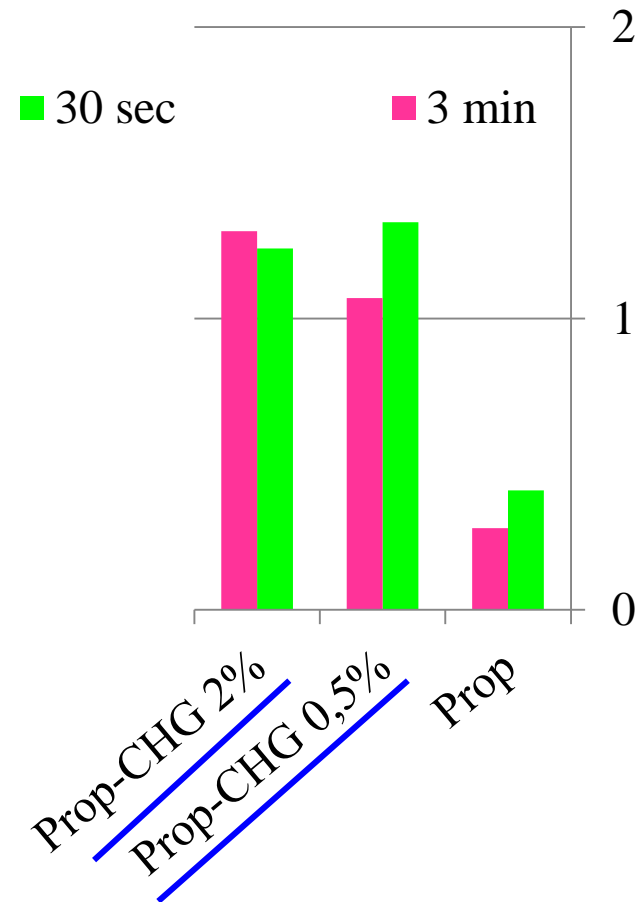
- Les produits en concurrence :
 - Povidone iodée (PVI)
 - Chlorhexidine (CHG)
 - Les autres prétendants
 - L'alcool
 - Les associations
- Chlorhexidine : 0,5% ou 2% ?

CHG-alcool : 2% ou 0,5% ?

Efficacité in vitro

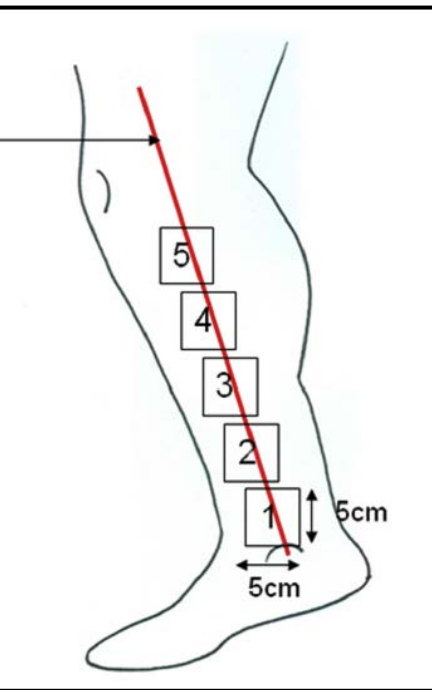


Peau saine



CHG-alcool : 2% ou 0,5% ?

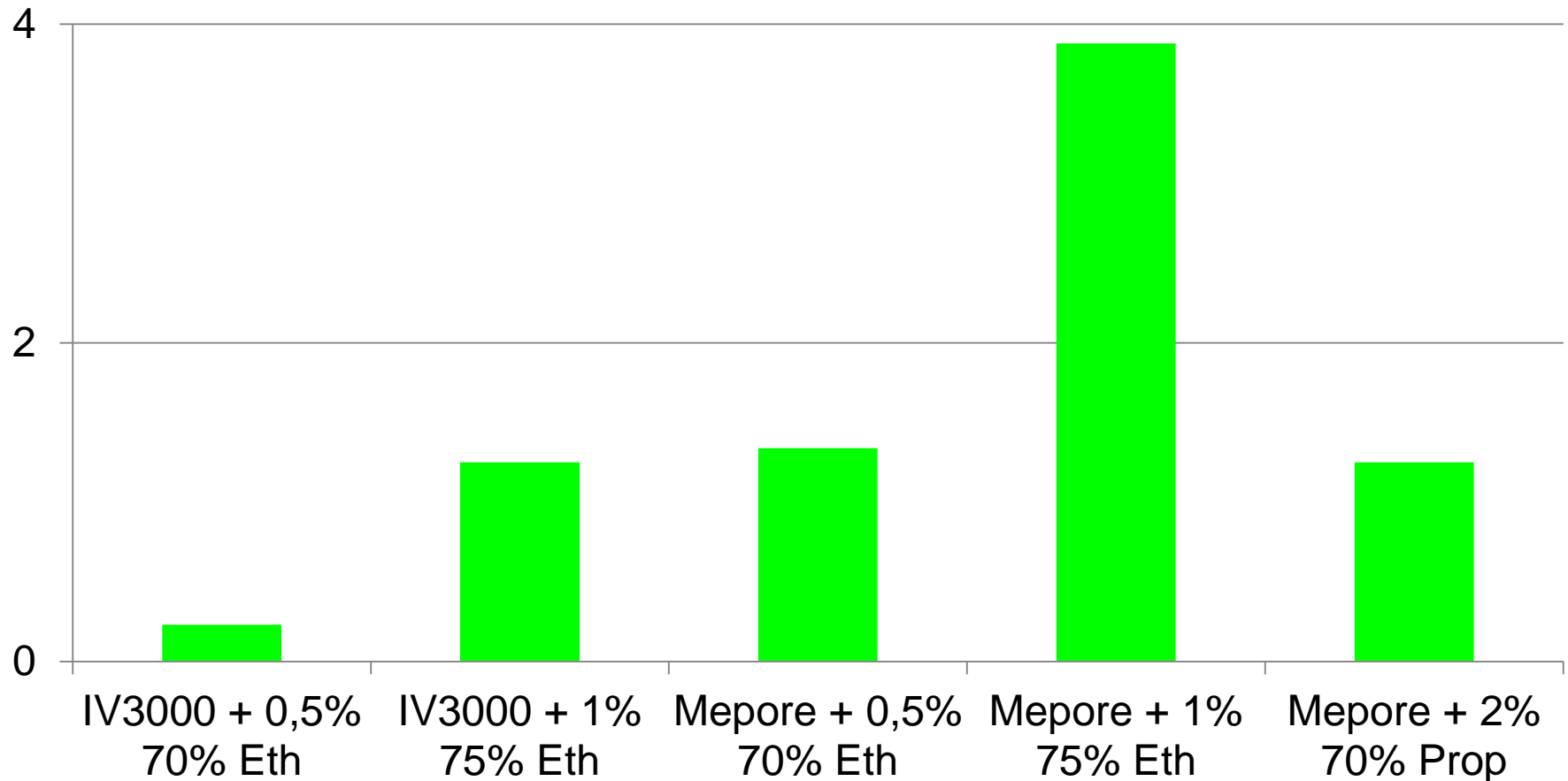
Efficacité microbiologique sur peau saine



| Sample | n | 0.5% CHG | 2% CHG/70 | P value for positive s |
|---|----|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | | Number (%) with ≥ 1 CFU | Number (%) with ≥ 1 CFU | Fisher exact test |
| Swab 1 (baseline) | 46 | 46 (100) | 50 (100) | 1.0 |
| Swab 2 (2 min after skin antisepsis) | 46 | 8 (17.4) | 2 (4) | .04 |
| Swab 3 (after incision closure) | 45 | 15 (33.3) | 6 (12.5) | .02 |
| Swab 4 (2 min after incision cleaning) | 45 | 3 (6.7) | 1 (2.1) | .35 |
| Swab 5 (24 h after dressing application) | 40 | 1 (2.5) | 0 (0) | .48 |
| Absorbent dressing (24 h after application) | 43 | 11 (25.6) | 5 (10.9) | .10 |
| Adhesive dressing (24 h after application) | 40 | 23 (57.5) | 6 (14.0) | <.0001 |

CHG-alcool : 2% ou 0,5% ?

Intolérance cutanée (pour 1000 jours), étude séquentielle



Les questions

- Les produits en concurrence :
 - Povidone iodée (PVI)
 - Chlorhexidine (CHG)
 - Les autres prétendants
 - L'alcool
 - Les associations
- Chlorhexidine : 0,5% ou 2% ?
- La tolérance cutanée

Jean-Marie LACHAPELLE

A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics

Table 1. A comparison of the allergenic properties of major antiseptics in current use.

| Antiseptics | Allergic contact dermatitis | Urticarial and/or anaphylactic reactions | Others |
|--------------------|------------------------------------|---|-------------------------|
| Chlorhexidine | Common | Well documented | Not reported |
| Octenidine | Rare | Not documented | Aseptic tissue necrosis |
| Polyhexanide | Rare | Severe reactions documented | Not reported |
| Povidone-iodine | Rare | Exceptional | Not reported |

Tolérance cutanée

Pansements CHG

- Biopatch :
 - n= 10 (5.3/1000 cathéters)
 - **1.49%** (Biopatch) vs **1.02%** (contrôle) pansements avec intolérance

Timsit JF et al, JAMA 2009

- Tegaderm CHG :
 - Dermatite sévère n= 22 (1.1/100 cathéters)
 - **2.3%** (Tegaderm CHG) vs **1.1%** (Tegaderm Std)
 - Le plus souvent chez les patients avec défaillance multiviscérale, œdème et peau fragile

Timsit JF et al, Am J Crit Care Med 2012

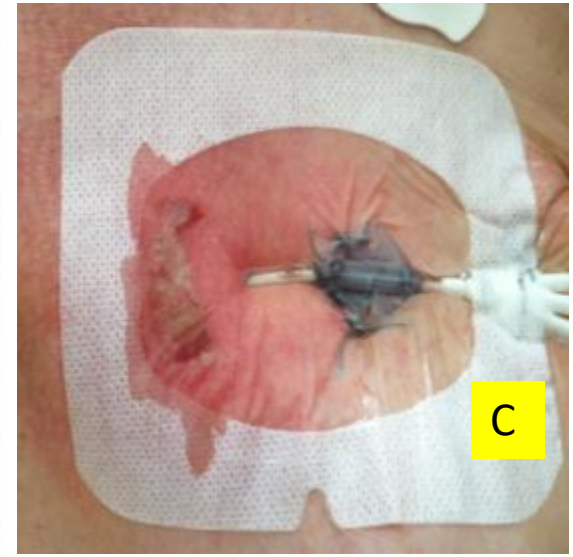
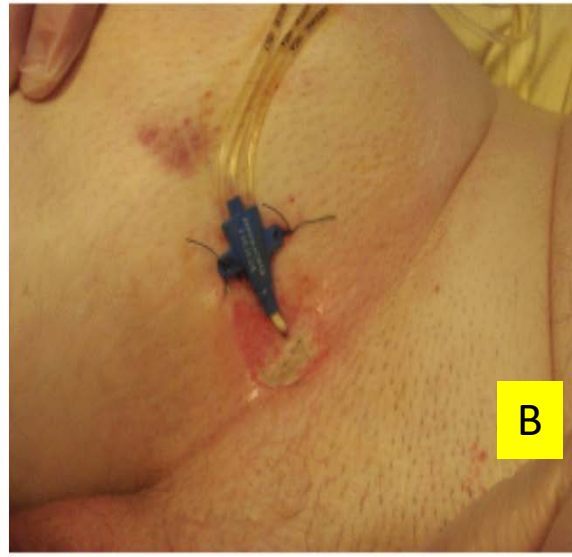
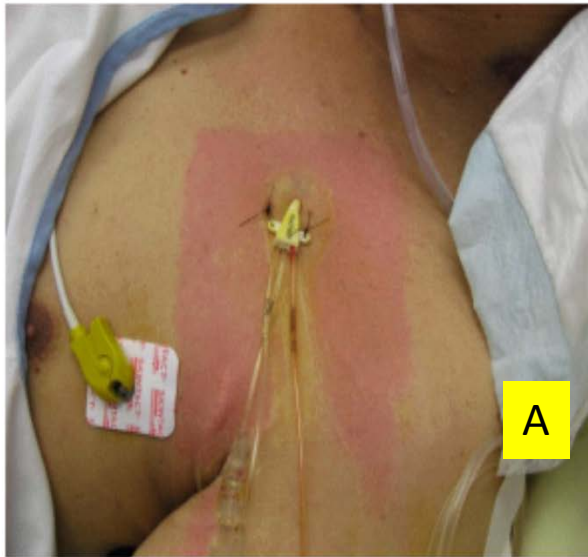
Tolérance cutanée

| | Entire population (n=2055) | Antiseptic groups | | One- vs two-step groups | |
|--------------------|-------------------------------|---|---|---------------------------------|-----------------------------|
| | | Chlorhexidine- alcohol group (n=1044) | Povidone iodine- alcohol group (n=1011) | Non-scrubbing group (n=1033) | Scrubbing group (n=1022) |
| None | 1726 (84%) | 861 (82%) | 865 (86%) | 868 (84%) | 858 (84%) |
| Mild (Grade 1) | 232 (11%) | 127 (12%) | 105 (10%) | 116 (11%) | 116 (11%) |
| Moderate (Grade 2) | 63 (3%) | 29 (3%) | 34 (3%) | 31 (3%) | 32 (3%) |
| Severe (Grade 3) | 34 (2%) | 27 (3%) | 7 (1%) | 18 (2%) | 16 (2%) |

P=0.017

Intolérance cutanée

- Dermatite de contact : 1 à 2% des cathéters



A- Allergie au pansement, l'éponge protège

B- Dermatite de contact avec l'éponge CHG, guérison en une semaine

C- Dermatite de contact avec pansement CHG, guérison en une semaine

Les questions

- Les produits en concurrence :
 - Povidone iodée (PVI)
 - Chlorhexidine (CHG)
 - Les autres prétendants
 - L'alcool
 - Les associations
- Chlorhexidine : 0,5% ou 2% ?
- La tolérance cutanée
- L'utilisation en pratique

Rôle de l'apporteur ?

Table 4 Second donor arm disinfection trial: distribution of bacterial load (colony-forming units [CFU]/plate) on venepuncture site after arm cleaning

| Postdisinfection colony count (CFU/plate) | Frequency of arms tested yielding a given colony count | | | | | | |
|---|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Medi-Flex Adapted (n = 29) | Medi-Flex Standard (n = 28) | Medi-Flex Alcohol x 2 (n = 29) | Medi-Flex Fast (n = 28) | Standard AABB (n = 28) | Iodophore Et Alcohol (n = 28) | Cliniswab Alcohol x 2 (n = 28) |
| 0 | 79% | 57% | 0% | 60% | 39% | 0% | 29% |
| ≤ 10 | 93% | 71% | 69% | 80% | 57% | 71% | 50% |
| ≤ 100 | 100% | 86% | 86% | 90% | 75% | 79% | 68% |
| ≤ 1000 | 100% | 100% | 97% | 100% | 96% | 100% | 89% |
| Mean count | 3 | 36 | 129 | 161 | 175 | 105 | 237 |
| % Reduction ^a | 99.75 | 97.54 | 94.72 | 90.72 | 89.71 | 89.22 | 87.39 |

n = no. of arms cleaned.

AABB, American Association of Blood Banks.

^aThe percentage reduction in bacterial load after cleansing versus precleaning for each donor, expressed as an average calculated as described in the Materials and methods.

NB: Non randomized comparisons

Mais une standardisation du volume et de l'application

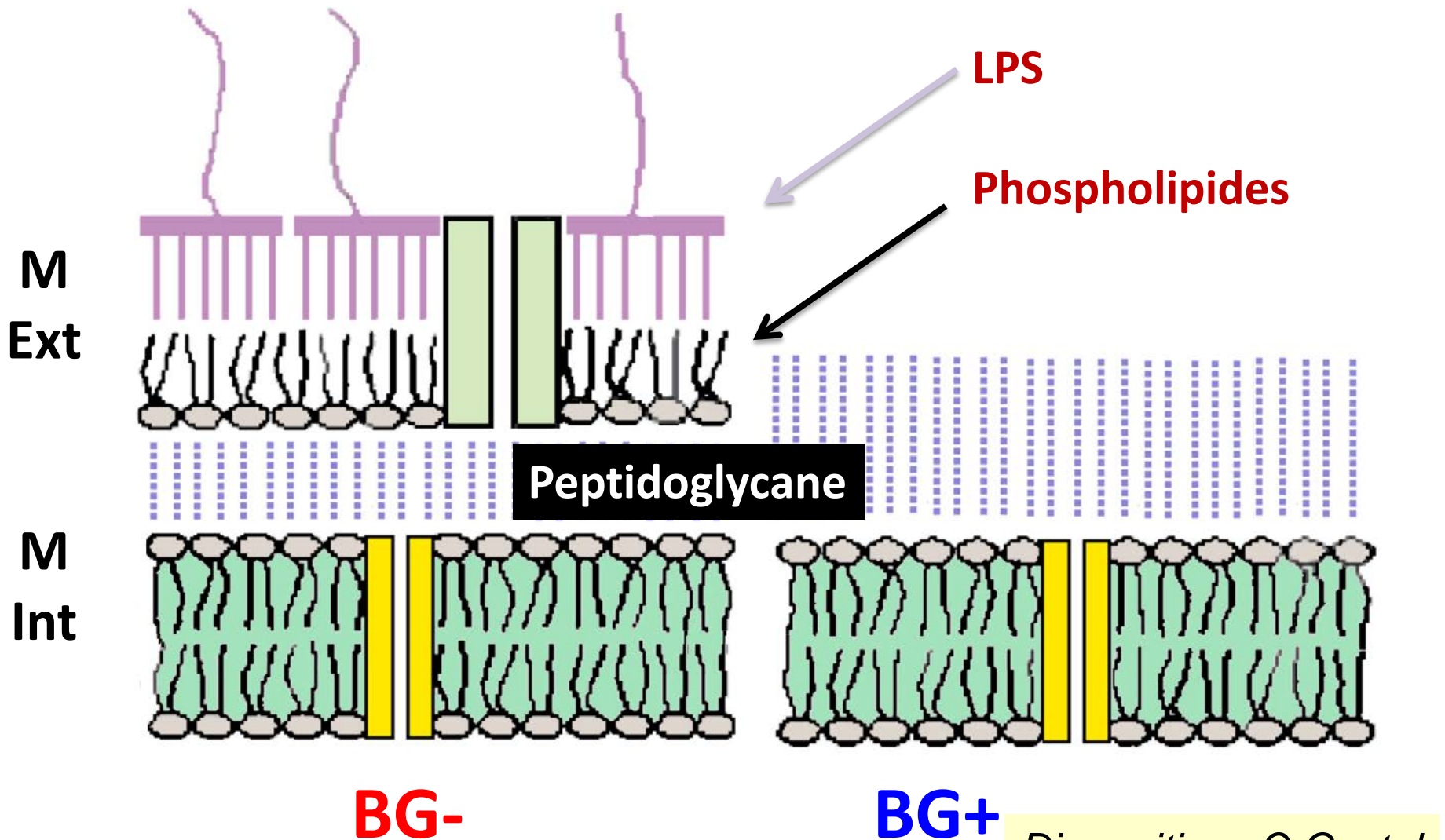
Les questions

- Les produits en concurrence :
 - Povidone iodée (PVI)
 - Chlorhexidine (CHG)
 - Les autres prétendants
 - L'alcool
 - Les associations
- Chlorhexidine : 0,5% ou 2% ?
- La tolérance cutanée
- L'utilisation en pratique
- La « résistance »

Modes d'action des antiseptiques

- Oxydants :
 - Iodés (polividone iodée) et chlorés
 - Pénétration libre dans les bactéries
 - Réduction dans le cytoplasme
 - Oxydation des protéines qui « coagulent »
 - Mort de la cellule
 - Spectre d'action large, pas de résistance
- Biguanides :
 - Cible : phospholipides de la membrane interne

Bactéries Gram- et Bactéries Gram+



Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter?

Carolyne Horner, Damien Mawer and Mark Wilcox*

Résistance intrinsèque
Mycobactéries – spores –
Biofilm

Tolérance:
Inhibition, mais pas de
bactéricidie
(ex CHG à 4 mg/L)

Resistance
la bactérie survie à
haute concentration
de CHG

Table 4. Summary of described efflux-mediated biocide resistance genes

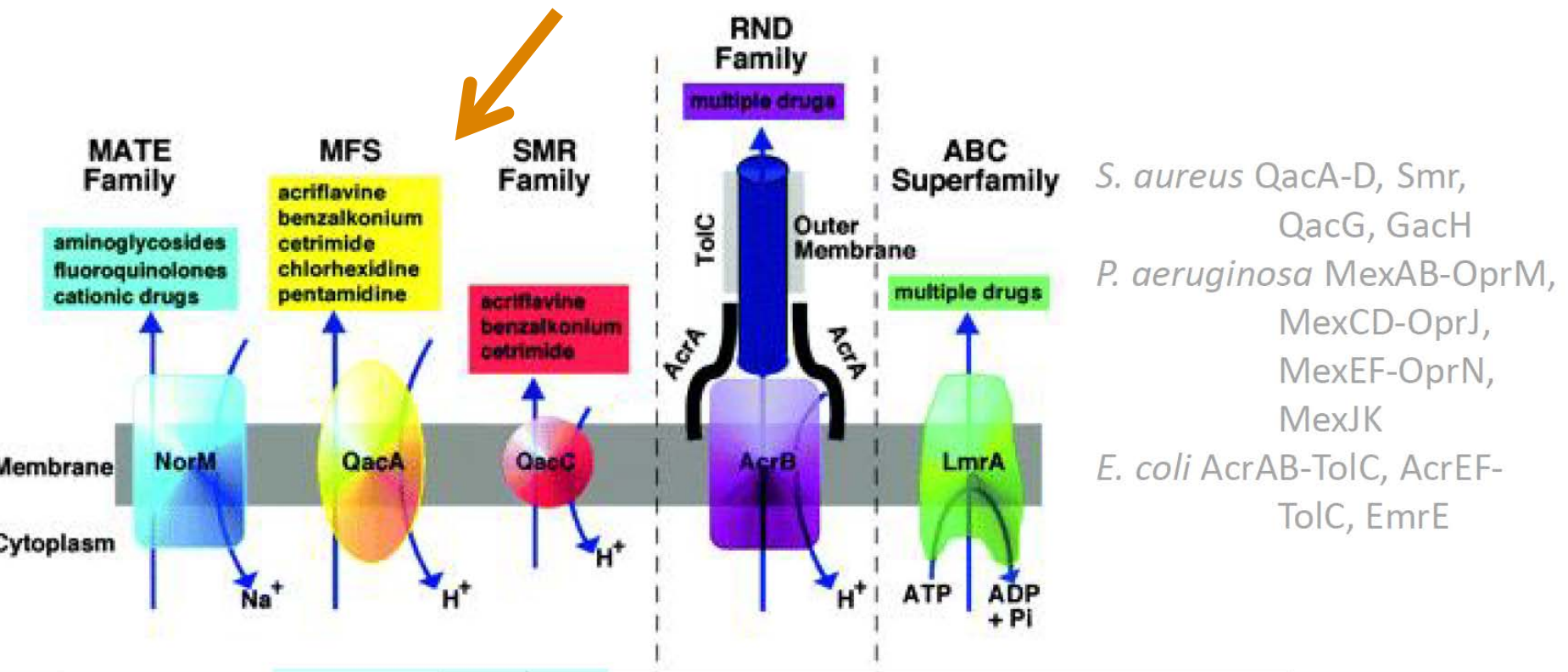
| | Gene, family of proteins | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|-------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| | <i>qacA</i> , MFS family 1 | <i>qacB</i> ^a , MFS family 1 | <i>smr</i> ^b , SMR | <i>qacE</i> , SMR | <i>qacEΔ1</i> , SMR | <i>qacF</i> , SMR | <i>qacG</i> , SMR | <i>qacH</i> , SMR | <i>qacJ</i> , SMR | <i>qacZ</i> , SMR | <i>norA</i> , MFS family 2 |
| Genera | | | | | | | | | | | |
| staphylococci | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| enterococci | | | | | ✓ | | | | | ✓ | ✓ |
| Gram-negative bacteria | | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | ✓ |
| Substrate | | | | | | | | | | | |
| quaternary ammonium compounds | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R |
| intercalating dyes | R | R | R | R | R | NT | R | R | R | X | R |
| diamidines | R | R | X | NT | NT | NT | X | NT | NT | NT | NT |
| biguanidines (including chlorhexidine) | R | X | X | NT | R | NT | X | NT | NT | X | R |
| Reference | 53 | 53 | 53 | 100 | 101 | 102 | 103 | 104 | 105 | 106 | 42 |

R, isolates of the genera tested exhibited resistance to the class of agents; X, the compound is not a substrate for the efflux pump; NT, not tested.

^aSeven nucleotide differences exist between *qacA* and *qacB*.

^bAlternative names for *smr* are *qacC*, *qacD* and *ebr*.

Mécanismes d'efflux communs aux antibiotiques et aux antiseptiques



Relation MDR/ XDR et moindre sensibilité aux biocides?
Augmentation de CMI: impact clinique?

Emergence au niveau individuel

CMB chez 106 souches cutanées :

- CHG (Biopatch ®): 4 [IQR, 4-16]
- Ctl groupe : 4 [IQR, 4-8]

CMB > 32 :

- CHGIS 5/54
- Ctl : 4/52

Timsit JF et al, JAMA 2009

615 **SARM** chez 10030 soldats
Gène *qacA/B*

- Infectés : 5/341 SARM
 - Colonisés : 5/274 SARM
- = Identique CHG et standard

Schlett CD et al AAC 2014

CMI in 149 ***A baumannii***

CMI₅₀ et CMI₉₀ élevées et stables durant période avec toilettes CHG

Mendoza-Olazarán S et al, AJIC 2014

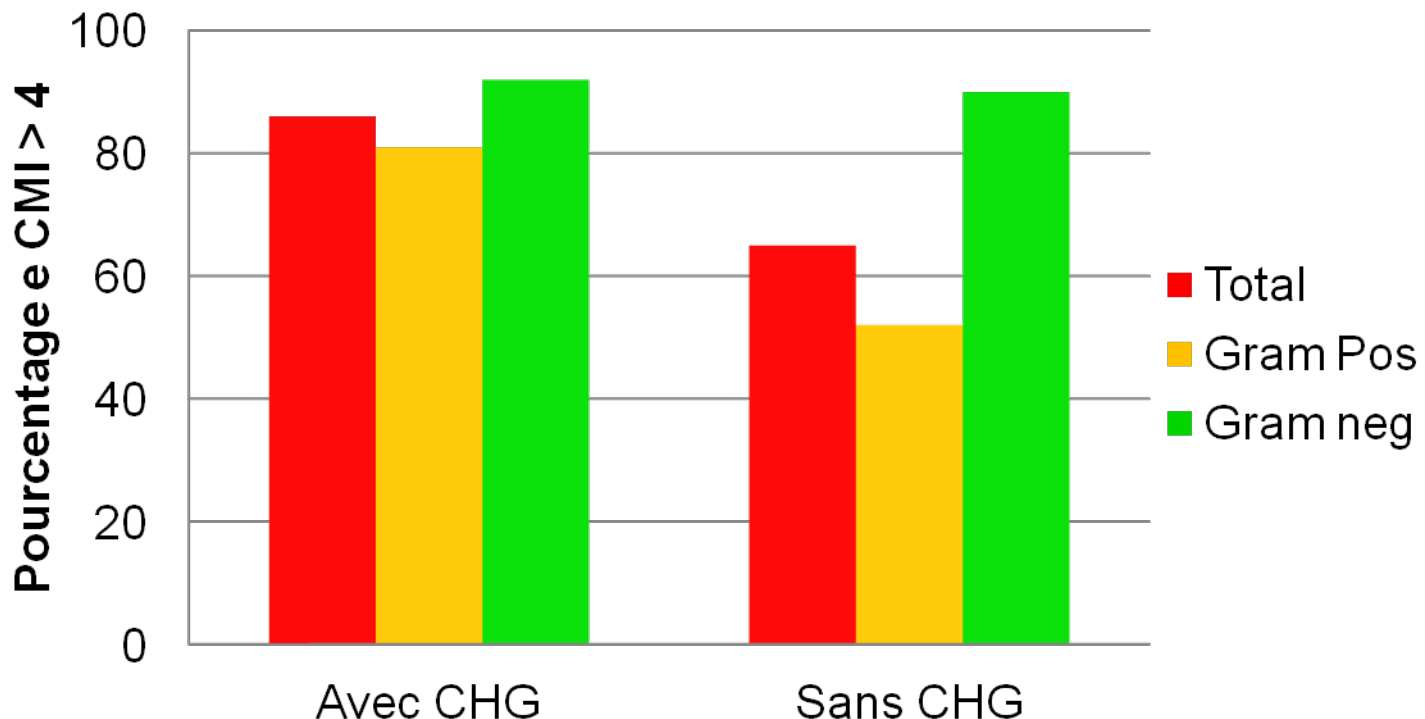
| Type of microorganism and sample site | Standard dressing group | | CHG dressing group | | P value* |
|---------------------------------------|-------------------------|------|--------------------|------|----------|
| | Median MIC (range) | (n) | Median MIC (range) | (n) | |
| GPC | | | | | |
| CVC site | 4.0 (0.25-32.0) | (32) | 4.0 (0.25-16.0) | (29) | .78 |
| Control | 4.0 (0.5-64.0) | (31) | 4.0 (0.125-32.0) | (26) | .37 |
| GN | | | | | |
| CVC site | 4.0 (0.5-128.0) | (9) | 32.0 (2.0-64.0) | (6) | .10 |
| Control | 4.0 (0.5-128.0) | (8) | 32.0 (8.0-64.0) | (6) | .12 |
| P value* | .440 | | .936 | | |

Karpanen TJ et al, AJIC 2016

« Résistance » à la chlorhexidine

Impact collectif : tendances

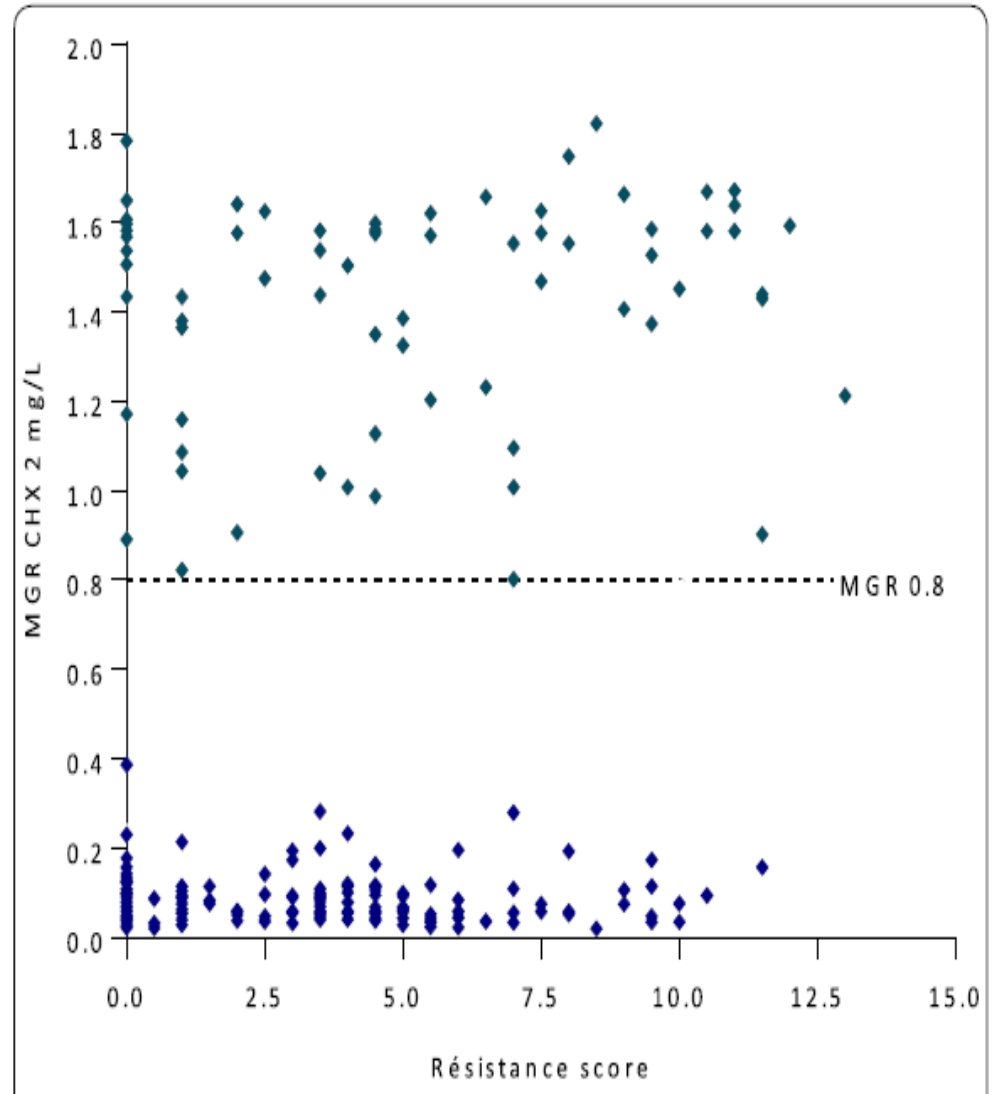
- Bactériémies associée au CVC, Johns Hopkins,
- 8 réanimations : 7 avec, une sans toilette CHG



« Résistance » à la chlorhexidine

Impact collectif : 260 E. coli responsables de PAVM

- Mesure de la croissance en spectrophotométrie
- 70/266 (26%) avec capacité à se multiplier avec CHG 2 mg/L
- Corrélation avec la résistance bactérienne



Resistance à la mupirocine/CHG

Impact de la résistance

- 2001-2008 :
 - 911 patients avec souche de SARM avant décolonisation
 - 87 succès → 75 contrôles
 - 824 échecs → 75 cas
- Facteurs de risque d'échec :

| Risk factor | Adjusted OR (95% CI) | P |
|---|----------------------|------|
| Combined mupirocin and chlorhexidine resistance | 3.4 (1.5–7.8) | .004 |
| Age (per 1-year increment) | 1.04 (1.02–1.1) | .001 |
| Prior hospitalization (previous 2 years) | 2.4 (1.1–5.7) | .04 |
| Wound or pressure sore | 5.7 (1.8–17.6) | .003 |
| Exposure to MRSA-inactive antibiotic | 3.1 (1.3–7.2) | .01 |
| Central venous catheterization | 5.7 (1.4–23.9) | .02 |

Conclusions

- L'association chlorhexidine-alcool est le standard de soins pour l'antisepsie des soins de cathéter vasculaire
- Peu de données sur les antiseptiques alternatifs, autres que PVI : absence de curiosité ou manque d'efficacité ?
- La chlorhexidine a des effets secondaires :
 - Intolérance cutanée : 0,5 vs 2% ? Peaux fragiles ?
 - diminution de sensibilité : signaux d'alerte

From recommended to potentially harmful use

