HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 février 2014

BISEPTINE, solution pour application locale

Flacon de 100 ml (CIP : 34009 329 132 8 2)
Flacon de 250 ml (CIP : 34009 330 542 1 2)

Laboratoire BAYER SANTE FAMILIALE

DCI	chlorhexidine (digluconate de) benzalkonium (chlorure de) alcool benzylique (4 %)
Code ATC (2013)	D08AC52 (antiseptiques et désinfectants)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	- **« Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes.** - **Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.** - **Antisepsie de la peau du champ opératoire. »**

- **Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes**

SMR	**SMR faible**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Cette spécialité a une place limitée dans la stratégie thérapeutique qui repose sur des soins quotidiens à l'eau et au savon ordinaire.**

- **Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter**

SMR	**SMR faible**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Cette spécialité a une place limitée dans la stratégie thérapeutique, qui repose sur un nettoyage de préférence à l'eau ou au sérum physiologique.**

- **Antisepsie de la peau du champ opératoire**

SMR	**SMR modéré**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Les antiseptiques en solution alcoolique, povidone iodé alcoolique ou chlorhexidine alcoolique, doivent être privilégiées par rapport aux solutions aqueuses ou faiblement alcooliques, excepté chez l'enfant de moins de 30 mois où BISEPTINE peut être utilisé en première intention.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	02/02/1987 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans restriction de conditions de prescription et de délivrance.

Classification ATC	2013	
	D	Médicaments dermatologiques
	D08	Antiseptiques et désinfectants
	D08A	Antiseptiques et désinfectants
	D08AC	Biguanides et amidines
	D08AC52	Chlorhexidine en association

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 17 décembre 2005 (JO du 28 décembre 2005).

Lors du dernier renouvellement d'inscription, le 14 décembre 2005, la Commission de la transparence avait conclu à un service médical rendu (SMR) faible dans les indications de l'antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes et du traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter et à un SMR important dans l'antisepsie de la peau du champ opératoire.

Lors du précédent examen dans le cadre du renouvellement d'inscription, le 22 septembre 2010, la Commission de la transparence avait conclu au maintien du SMR faible dans les indications de l'antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes et du traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Elle ne s'était pas prononcée sur l'indication de l'antisepsie de la peau du champ opératoire dans la mesure où le remboursement des antiseptiques dans cette situation est inclus dans le remboursement de l'acte médical. Lors de son audition, le 19 janvier 2011, le laboratoire avait fourni des données nouvelles pour lesquelles la Commission avait jugé qu'une nouvelle instruction du dossier était nécessaire avant d'adopter un avis définitif.

Le taux de remboursement de cette spécialité est actuellement de 30 %.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

- « Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes.
- Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Antisepsie de la peau du champ opératoire. »

04 POSOLOGIE

« Peau lésée :
En règle générale 1 application, 2 fois par jour.

Préparation de la peau saine :
2 applications successives correspondant respectivement à la phase de nettoyage/détersion et à la phase d'antisepsie. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les solutions antiseptiques ayant au moins une indication commune à BISEPTINE, remboursables en ville sont les suivantes :

Spécialités Laboratoire	Principe(s) actif(s)	Indication(s)	SMR	Sécu/Coll
Chlorhexidine en solution faiblement alcoolique				
SEPTEAL Pierre Fabre Médicament	Chlorhexidine 0,5 % + alcool 30°	▪ Antisepsie des plaies chirurgicales ou traumatiques. ▪ Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. ▪ Antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie.	Faible (26/11/2008)	Sécu/Coll
BIORGASEPT 0,5 % Bailleul-Biorga	Chlorhexidine aqueuse + alcool	▪ Antisepsie des plaies chirurgicales ou traumatiques. ▪ Traitement d'appoint des affections cutanées primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. ▪ Antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie.	Faible (17/04/2013)	Sécu/Coll
Chlorhexidine aqueuse				
CHLORHEXIDINE CHEFARO ARDEVAL 1,5 % Chefaro-Ardeval	Chlorhexidine aqueuse 1,5%	Nettoyage et traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.	Faible (11/05/2005)	Sécu/Coll
DIASEPTYL 0,5 % Pierre Fabre Médicament	Chlorhexidine 0,5%	Antisepsie des plaies superficielles et de faible étendue.	Faible (09/03/2011)	Sécu/Coll
DOSISEPTINE Gifrer Bardezat	Chlorhexidine 0,5%	Nettoyage et antisepsie des plaies superficielles et peu étendues.	Faible (10/06/2010)	Sécu/Coll
SEPTIDOSE Neitum	Chlorhexidine 0,5%	Nettoyage et antisepsie des plaies superficielles et peu étendues.	Faible (10/02/2010)	Sécu/Coll
Chlorhexidine + ammonium quaternaire				
DERMOBACTER Innotech International	Chlorhexidine 0,2% Chlorure de benzalkonium 0,5%	Nettoyage et traitement d'appoint dans les affections cutanéo-muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.	Faible (08/09/2010)	Sécu/Coll

Hexamidine				
HEXOMEDINE 0,1 POUR CENT Sanofi-Aventis France	hexomédine	Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou susceptible de se surinfecter.	Faible (14/12/2011)	Sécu/Coll
HEXOMEDINE 1 POUR MILLE Sanofi-Aventis France Et génériques	hexomédine	Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou susceptible de se surinfecter.	Faible (14/12/2011)	Sécu/Coll
HEXOMEDINE TRANSCUTANEE Sanofi-Aventis France	hexomédine	Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou susceptible de se surinfecter.	Faible (14/12/2011)	Sécu/Coll
Povidone iodée aqueuse				
BETADINE DERMIQUE 10 % Meda Pharma	Povidone iodée	▪ Antisepsie des plaies ou brûlures superficielles et peu étendues ▪ Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter ▪ Antisepsie de la peau du champ opératoire.	Faible Faible Important (26/11/2008)	Sécu(30%)/Coll
POVIDONE IODEE MYLAN 10 % (ex POVIDONE IODEE MERCK 10%)	Povidone iodée	▪ Antisepsie des plaies ou brûlures superficielles et peu étendues ▪ Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter ▪ Antisepsie de la peau du champ opératoire.	Faible Faible Important	Sécu(30%)/Coll
Antiseptique chloré				
DAKIN COOPER STABILISE Coopération Pharmaceutique Française	Hypochlorite de sodium	Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies.	Modéré (10/12/2008 et 09/03/2011)	Sécu (30%)/Coll pour 250 ml Coll uniquement pour 500 ml, 1000 ml et 60 ml

Dans l'indication de l'antisepsie du champ opératoire, les solutions antiseptiques suivantes sont inscrites uniquement aux collectivités :

Povidone iodée alcoolique				
BETADINE ALCOOLIQUE Meda Pharma	Povidone iodée 5% Alcool à 96°	Antisepsie du champ opératoire.	Important (14/01/2004)	Coll
Chlorhexidine en solution fortement alcoolique				
CHLORAPREP Novex Pharma	Chlorhexidine 2% + alcool 70°	Ce médicament est utilisé pour désinfecter la peau avant une intervention médicale invasive.	Important (16/10/2013	Coll
CHLORAPREP COLORE Novex Parma	Chlorhexidine 2% + alcool 70°	Ce médicament est utilisé pour désinfecter la peau avant une intervention médicale invasive.	Important (09/03/2011)	Coll
HIBITANE CHAMP 0,5 % Mölnlycke Healthcare SA	Chlorhexidine 0,5% + alcool 70°	Antisepsie du champ opératoire.	Pas d'avis disponible	Coll

CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE GILBERT 0,5 % Gilbert	Chlorhexidine 0,5% + alcool 70°	Antisepsie de la peau saine avant et après acte de petite chirurgie.	Faible (21/09/2005)	Coll
CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE COLOREE GILBERT 0,5 % Gilbert	Chlorhexidine 0,5% + alcool	Antisepsie du champ opératoire.	Important (13/04/2005)	Coll
Povidone iodée aqueuse				
POLIODINE DERMIQUE 10% Gifrer Barbezat	Povidone iodée	Antisepsie des plaies ou brûlures superficielles et peu étendues. Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. Antisepsie de la peau du champ opératoire.	Pas d'avis disponible	Coll

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

Conclusion

Il existe de nombreuses spécialités antiseptiques ayant toutes ou partie des indications de BISEPTINE. Dans le cadre d'une utilisation en ville, les comparateurs les plus pertinents sont :

- **les spécialités à base de chlorhexidine en solution faiblement alcoolique : SEPTEAL et BIORGASEPT 0,5 %**
- **les spécialités à base de povidone iodée aqueuse : BETADINE DERMIQUE 10 % et POVIDONE IODEE MYLAN 10 %**
- **DAKIN COOPER STABILISE**

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	19/01/2000 Demande d'inscription pour le flacon de 250 mL.
Indication	- Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes. - Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. - Antisepsie de la peau du champ opératoire. Remarque : Les agents antiseptiques ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.
SMR	Ces infections traitées sont sans caractère habituel de gravité. Il existe des alternatives. Ces médicaments utiles aux soins des patients occupent une place marginale dans la stratégie thérapeutique des affections de la peau. Le service médical rendu est faible.
ASMR	BISEPTINE, flacon de 250 mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2005 (renouvellement d'inscription)
Indication	- Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes. - Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. - Antisepsie de la peau du champ opératoire. Remarque : les agents antiseptiques ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.
SMR	**Plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes :** Les plaies peu profondes ne sont pas graves et évoluent en général spontanément vers la guérison. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste. Cette spécialité est un médicament d'appoint en cas d'infection des plaies superficielles et peu étendues. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses. Le service médical rendu par BISEPTINE, solution pour application locale dans cette indication est faible. **Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter :** Les affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter ne sont pas graves mais peuvent parfois entraîner des complications infectieuses. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste. Cette spécialité est un médicament d'appoint. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses. Le service médical rendu par BISEPTINE, solution pour application locale dans cette indication est faible. **Antisepsie de la peau du champ opératoire :** Les infections du site opératoire représentent 15 à 20% des infections

	acquises en milieu hospitalier. La survenue d'une telle infection peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'intervention voire le pronostic vital du patient. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses. Le service médical rendu par BISEPTINE, solution pour application locale dans cette indication est important.

06.1 Efficacité

Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes :
Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été fournie dans ces indications.

Antisepsie de la peau du champ opératoire :

Le laboratoire a fourni une étude randomisée ayant comparé BISEPTINE à BETADINE alcoolique (povidone iodée à 5 % dans 70 % d'éthanol) dans la prévention de la colonisation et de l'infection des cathéters veineux centraux et artériels chez des patients de réanimation[1].

Des cathéters veineux centraux programmés consécutifs insérés au niveau jugulaire ou sous-clavier ont été randomisés en 2 groupes selon la solution antiseptique utilisée pour la désinfection cutanée : BISEPTINE ou BETADINE alcoolique. La randomisation a été stratifiée en fonction du site d'insertion du cathéter.
La mise en place du cathéter a été réalisée par des médecins expérimentés dans des conditions maximales de stérilité. La peau a été désinfectée avant et après mise en place de champs larges stériles jetables avec la solution assignée pendant au moins 30 secondes en laissant un temps suffisant pour permettre le séchage entre chaque application. Après insertion, les cathéters étaient recouverts de compresses stériles et toutes les 72 heures, le site d'insertion du cathéter était examiné pour la recherche de tout signe d'infection ou d'inflammation et désinfecté par une solution antiseptique, et une nouvelle compresse stérile était mise en place. Le recueil d'échantillons sanguins par le cathéter n'était pas permis. La décision de retirer le cathéter n'était prise que par le médecin en charge du patient qui conservait le cathéter en place jusqu'à ce qu'il ne soit plus nécessaire ou jusqu'à ce qu'un événement indésirable, comme une infection associée au cathéter ou une occlusion du cathéter, nécessite son retrait.
Les cathéters ont été retirés de façon antiseptique et la partie distale du cathéter était coupée de 5 cm avec des ciseaux stériles et placés dans un tube stérile pour être ensuite cultivés au laboratoire de microbiologie.

Les critères de jugement étaient :
- le nombre de cathéters colonisés : la colonisation a été définie par une culture quantitative de l'extrémité du cathéter montrant au moins un micro-organisme à une concentration de 100 ufc/ml ou plus ;
- la bactériémie liée au cathéter définie par l'isolement du même organisme (une espèce ayant une sensibilité aux antibiotiques identique) sur un cathéter colonisé et au moins une hémoculture périphérique prélevée 48 heures avant ou après le retrait du cathéter chez un patient ayant des signes cliniques d'infection sans autre source apparente que le cathéter. Lorsqu'un patient développait une bactériémie à staphylocoque à coagulase négative, au moins deux hémocultures positives prélevées séparément étaient requises.

Une estimation du nombre de cathéters nécessaires a été faite sur la base de la colonisation de 8 % des cathéters du groupe BISEPTINE et 16 % du groupe BETADINE alcoolique à partir de d'études précédentes et de l'expérience clinique. Un effectif de 260 cathéters environ dans chaque groupe devait permettre de détecter une différence significative de 50 % des taux de colonisation avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral de 5 %.

[1] MIMOZ O., et al. Essai prospectif randomisé de deux solutions antiseptiques pour la prévention de la colonisation et de l'infection des cathéters veineux centraux et artériels chez des patients de réanimation – Crit Care Med 1996 ; 24 :

Résultats :
Un total de 538 cathéters a été randomisé, 270 dans le groupe BISEPTINE et 268 dans le groupe BETADINE alcoolique.
Au final, ont été évaluables 242 cathéters dans le groupe BISEPTINE (8 échecs d'insertion, 1 retrait de consentement et 19 cathéters non cultivés) et 239 dans le groupe BETADINE alcoolique (9 échecs d'insertion, 5 retraits de consentement et 15 cathéters non cultivés).

Les caractéristiques des patients et des cathéters étaient similaires entre les groupes excepté le sexe, les hommes étant plus nombreux dans le groupe BETADINE alcoolique. La durée moyenne de placement du cathéter à été de 12 jours dans les deux groupes.

Les cathéters du groupe BISEPTINE ont été moins fréquemment colonisés que ceux du groupe BETADINE alcoolique : 11,6 % versus 22,2 % (p = 0,002).
La différence a été significative pour les cathéters insérés dans la veine sous-clavière (19/198 [9,6 %] versus 38/188 [20,2 %], RR = 0,47, $IC_{95\%}$ = [0,28 ; 0,79]) mais pas pour les cathéters insérés dans la veine sous-jugulaire (9/44 [20,5 %] versus 15/51 [29,4 %], RR = 0,69, $IC_{95\%}$ = [0,34 ; 1,43]). Toutefois, les effectifs étaient faibles dans ce sous-groupe de cathéter.

Quatorze cas de bactériémie ont été attribués au cathéter à l'étude. Ces cathéters étaient restés en place durant une médiane de 16 jours.
Une bactériémie liée au cathéter a été observée pour 4 cathéters du groupe BISEPTINE (1,7 %, 1,4 pour 1000 cathéters-jours) et pour 10 cathéters du groupe BETADINE alcoolique (4,2 %, 3,4 pour 1000 cathéters-jours) avec une différence non significative entre les groupes.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 1er novembre 2003 au 31 mai 2006). Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.
Toutefois, une mention générale se rapportant à l'ensemble des antiseptiques comportant un alcool a été ajoutée dans la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » :
« Des cas de brûlures ont été rapportés lors de l'utilisation de bistouri électrique après application d'antiseptique à base d'alcool, liés à la présence de produit résiduel. Il convient donc de s'assurer, après la préparation du champ opératoire, du séchage complet du produit et de l'absence de quantités résiduelles de produit qui aurait pu couler, notamment au niveau des plis cutanés, et du drap de la table ».

06.3 Données d'utilisation/de prescription

6.3.1 Etudes de prescription

Le laboratoire a fourni deux études de prescription des antiseptiques en ville, réalisées en 2010, dans le cadre de l'indication de l'antisepsie de la peau du champ opératoire, l'une réalisée auprès d'un échantillon de pharmaciens, dermatologues et chirurgiens, l'autre auprès d'un échantillon d'angiophlébologues.

- **Evaluation de la pratique médicale en matière d'antiseptiques et de leur usage ambulatoire en France (étude CSD/IMS-2010)**

Cette étude avait pour objectif de :
- décrire la prescription des différents traitements antiseptiques en France
- analyser leur usage par les médecins et plus particulièrement par les dermatologues et les chirurgiens en fonction des actes chirurgicaux pratiqués
- estimer quantitativement leur usage en chirurgie pré- et postopératoire

Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif de dermatologues et chirurgiens entre le 28 octobre 2010 et le 10 novembre 2010 et de pharmaciens entre le 27 octobre 2010 et le 3 décembre 2010.
Chez les pharmaciens, les données collectées comportaient notamment :
- le cadre de prescription : acte de chirurgie ambulatoire hors cabinet de ville, hospitalisation à domicile, soins à domicile (sans acte de chirurgie), petite chirurgie en cabinet de ville, autres (varicelle, suivi d'une plaie, trousse à pharmacie, soin du cordon,…) ;
- le type d'acte chirurgical : digestive, orthopédique/traumatologique, gynécologique, ORL, ophtalmologique, plastique/reconstructrice, dentaire, vasculaire, uro-génitale, tumorale, dermatologique, générale, pas d'acte chirurgical, autres ;
- l'objectif de prescription : injection, prélèvement, pose d'une sonde, pose d'une sonde de nutrition (entérale, parentérale), pose et suivi d'un cathéter ou d'une chambre implantable, autres ;
- le moment de la prescription : préopératoire, postopératoire, les deux, aucun de ces cas ;

Chez les dermatologues, les données collectées comportaient notamment :
- la répartition des actes de chirurgie : lasers vasculaires (couperose, varicosités, taches rubis, angiomes stellaires…), lasers pigmentaires (taches brunes, tatouages…), lasers de remodelage (peeling, masque de grossesse, sclérose veineuse (varices communes, télangiectasie, saphène externe…), injection de comblement (Botox), traitement des vergetures, traitement des Molluscum pendulum, traitement des naevus bénins ou grains de beauté, traitement des kératoses séborrhéiques, autre chirurgie dermatologique ;
- la prescription d'un antiseptique en préopératoire et/ou postopératoire.

Chez les chirurgiens, les données collectées comportaient notamment :
- la proportion des prescriptions dans le cadre des chirurgies ambulatoires : chirurgie générale (cure de hernie inguinale…), plastique et reconstructrice, ORL (amygdalectomie et/ou adénoïdectomie, chirurgie nasale), ophtalmologique cataracte, strabisme, ptérygon…), orthopédique (canal carpien, arthroscopie du genou), gynécologique (chirurgie de l'utérus, vulve, vagin et AMP…), uro-génitale (cure de phimosis, testiculaire/des courses…), tumorale (tumeurs du sein, anales…), vasculaire (varices), dentaire (extraction), colorectale (endoscopie, chirurgie anale), dermatologique, autre chirurgie ambulatoire.
- la prescription d'un antiseptique en préopératoire et post-opératoire.

Résultats :

Chez les pharmaciens :
Parmi la totalité des délivrances (n = 3289), 78 % relevaient d'une prescription médicale, 19 % étaient à la demande du patient et 6 % émanaient du conseil du pharmacien.

Les motifs de prescription des antiseptiques étaient les actes de chirurgie ambulatoire hors cabinet de ville (40 %) et les soins à domicile (27 %), en particulier pour BISEPTINE avec respectivement 25 et 35 % des prescriptions d'antiseptiques.
Les autres motifs étaient la petite chirurgie en ville (8 %, 7 % pour BISEPTINE) et dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (5 %, 4 % pour BISEPTINE).
Les autres motifs cumulés (varicelle, soins du cordon, suite de soins de plaies…) représentaient 20 % des prescriptions (28 % pour BISEPTINE).

Les prescriptions d'antiseptiques émanaient des généralistes pour 50 %, des chirurgiens pour 28 % et les dermatologues et phlébologues pour 6 %.

Les prescriptions d'antiseptiques dans le cadre pré- ou postopératoire pour des actes de petite chirurgie hors cabinet de ville représentait 40 % des prescriptions.
Pour BISEPTINE, 19 % des prescriptions faites dans le cadre d'un acte de chirurgie ambulatoire, hospitalisation à domicile ou petite chirurgie en cabinet de ville, ont été réalisées pour une antisepsie préopératoire (13 %) ou pré- et postopératoire (66 %).

Chez les dermatologues :
Les dermatologues (n = 75) ont pratiqué en moyenne 49 actes chirurgicaux par mois (entre 40 et 200 actes).
La chirurgie était ambulatoire dans 97 % des cas pour les Molluscum pendulum, 96 % des cas pour les naevus bénins ou grains de beauté, 85 % des cas pour les kératoses séborrhéiques et 71 % des cas pour d'autres actes de chirurgie dermatologique tels, l'épilation ou le traitement des kystes.
Sur l'ensemble des actes chirurgicaux, 26 % concernaient les naevus bénins ou grains de beauté, 20 % les Molluscum pendulum et 19 % les kératoses séborrhéiques.

Les antiseptiques ont été prescrits dans 30 % des actes chirurgicaux pour les naevus bénins, 22 % pour les Molluscum pendulum et 20 % pour les kératoses séborrhéiques.
La prescription concernait principalement le postopératoire, la prescription en préopératoire sur peau saine concernait 34 % des prescriptions pour les naevus bénins et 30 % des prescriptions pour les Molluscum pendulum.
La prescription en pré- et postopératoire concernait 41 % des prescriptions pour les Molluscum pendulum, 28 % pour les naevus bénins et grains de beauté, 20 % pour les scléroses veineuses et 20 % pour des chirurgies dermatologiques diverses.

La proportion des prescriptions de BISEPTINE par rapport à l'ensemble des antiseptiques était de 69 % en préopératoire et de 57 % en postopératoire.

Chez les chirurgiens :
Les chirurgiens (n = 80) ont pratiqué en moyenne 62 actes chirurgicaux par mois, dont 28 % correspondait à des actes ambulatoires.
La quasi-totalité des actes chirurgicaux pratiqués en ambulatoire concernait la chirurgie orthopédique pour lesquels 81 % étaient associés à la prescription d'un antiseptique.
En chirurgie orthopédique, un antiseptique était prescrit en préopératoire dans 5 % des cas et en pré-et postopératoire dans 75 % des cas.

BISEPTINE représentait 11 % des prescriptions d'antiseptique en préopératoire et 32 % en postopératoire.

- **Evaluation de la pratique médicale en matière d'antisepsie en angiophlébologie en France (Cenbiotech-2010)**

Cette étude avait pour objectif de décrire l'utilisation des antiseptiques par les angiophlébologues aux cours des principaux actes invasifs qu'ils réalisent.

Les angiophlébologues inclus dans l'étude ont été tirés au sort parmi les adhérents de la Société française d'angiologie et phlébologie. Au total, 104 angiophlébologues ont été inclus soit 10 % des angiophlébologues ayant une activité comportant des actes invasifs et notamment de sclérothérapie.
Ils exerçaient une activité libérale exclusivement en cabinet pour 53,9 % d'entre eux et mixte (hôpital et/ou privé) pour 46,1 %.

Les angiophlébologues ont réalisé en moyenne 217 actes par mois (médiane 160) et ont prescrit des antiseptiques en pré- et postopératoire dans les 2/3 des actes invasifs pratiqués : 64,6 % dans les scléroses de saphène externe et varices, 62,3 % dans les scléroses de télangiectasies et varicosités et 61,2 % dans les scléroses profondes écho-guidées.
BISEPTINE représentait 38,5 % des prescriptions d'antiseptique en préopératoire et 42,4 % en postopératoire.

06.4 Résumé & discussion

Une nouvelle étude clinique d'efficacité a été fournie dans laquelle BISEPTINE a été comparé à BETADINE alcoolique (povidone iodée à 5 % dans 70 % d'éthanol) dans la prévention de la colonisation et de l'infection des cathéters veineux centraux et artériels chez des patients de réanimation.

BISEPTINE (n = 242) a été supérieur à BETADINE alcoolique (n = 239) en termes de pourcentage de cathéters colonisés : 11,6 % versus 22,2 % (p = 0,002).
La différence a été significative pour les cathéters insérés dans la veine sous-clavière (9,6 % versus 20,2 %, RR = 0,47, $IC_{95\%}$ = [0,28 ; 0,79]) mais pas pour les cathéters insérés dans la veine sous-jugulaire (20,5 % versus 29,4 %, RR = 0,69, $IC_{95\%}$ = [0,34 ; 1,43]). Toutefois, les effectifs étaient faibles dans ce sous-groupe de cathéter (n = 44).

Une bactériémie liée au cathéter a été observée pour 4 cathéters du groupe BISEPTINE (1,7 %, 1,4 pour 1000 cathéters-jours) et pour 10 cathéters du groupe BETADINE alcoolique (4,2 %, 3,4 pour 1000 cathéters-jours) avec une différence non significative entre les groupes. Ces cathéters étaient restés en place durant une médiane de 16 jours.

Cette étude confirme l'efficacité de BISEPTINE dans l'indication « antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes ».
Les données de pharmacovigilance n'ont pas fait apparaître de signal nouveau de tolérance. Une mise en garde relative à l'ensemble des antiseptiques alcoolique a été introduite dans le RCP sur le risque de brûlure lors de l'utilisation de bistouri électrique lié à la présence de produit résiduel.

Deux études de prescriptions réalisées en 2010 ont été présentées. Leur objectif était de décrire l'utilisation des antiseptiques locaux, dont BISEPTINE, dans le cadre d'une prescription de ville, l'une réalisée auprès d'un échantillon de pharmaciens, dermatologues et chirurgiens, l'autre auprès d'un échantillon d'angiophlébologues.
Ces études ont montré une prescription importante des antiseptiques locaux, en particulier de BISEPTINE, dans le cadre d'actes ambulatoires de petite chirurgie hors cabinet de ville (40 % des prescriptions d'antiseptiques, 25 % des prescriptions pour BISEPTINE).
La prescription des antiseptiques locaux est faite en pré-opératoire et/ou postopératoire.
Pour BISEPTINE, 19 % des prescriptions faites dans le cadre d'un acte de chirurgie ambulatoire, hospitalisation à domicile ou petite chirurgie en cabinet de ville, ont été réalisées pour une antisepsie préopératoire (13 %) ou pré- et postopératoire (66 %).
Les prescriptions de BISEPTINE représentent une part importante des prescriptions d'antiseptiques.

Chez les dermatologues, les antiseptiques ont été prescrits dans 30 % des actes chirurgicaux pour les naevus bénins, 22 % pour les Molluscum pendulum et 20 % pour les kératoses séborrhéiques qui étaient les actes ambulatoires les plus fréquents.

La chirurgie orthopédique représentait la quasi-totalité des actes chirurgicaux pratiqués en ambulatoire par les chirurgiens. Un antiseptique était prescrit dans 81 % des actes de chirurgie, en préopératoire dans 5 % des cas et en pré-et postopératoire dans 75 % des cas.
BISEPTINE représentait 11 % des prescriptions d'antiseptique en préopératoire et 32 % en postopératoire.

Les angiophlébologues exerçaient une activité libérale exclusivement en cabinet pour 53,9 % et mixte (hôpital et/ou privé) pour 46,1 %.
Les angiophlébologues ont prescrit des antiseptiques en pré- et postopératoire dans les 2/3 des actes invasifs pratiqués (scléroses de saphène externe et varices, scléroses de télangiectasies, varicosités et scléroses profondes écho-guidées).
BISEPTINE représentait 38,5 % des prescriptions d'antiseptique en préopératoire et 42,4 % en postopératoire.

6.4.1 Données IMS

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2013), BISEPTINE a fait l'objet de 1.964.000 prescriptions.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Antisepsie en peau lésée[2, 3]
L'application d'un traitement antiseptique sur la peau lésée, au regard des considérations actuelles sur le rôle des micro-organismes des plaies, doit être raisonnée. Il faut rappeler leur cytotoxicité, les risques d'effet de passage systémique, la diminution ou l'absence de leur efficacité en présence des matières organiques, leur caractère délétère pour la cicatrisation selon l'état de la plaie, et la nécessité de solutions aqueuses sur la peau lésée.

Toute plaie se nettoie à l'eau ou au sérum physiologique de préférence aux savons ordinaires ou antiseptiques. De plus, l'intérêt des savons n'a pas été démontré pour les soins de la peau lésée.

Un savon antiseptique peut être utilisé pour le lavage de la plaie en cas de plaie infectée. Lorsque le savon est indiqué, il doit être liquide, dilué et suivi d'un rinçage et d'un séchage. Une solution moussante de polyvidone iodée à 4 % ou de chlorhexidine peut être utilisée pour la détersion des plaies souillées. Dans la détersion des plaies chroniques et des ulcères de jambe, il est recommandé de n'utiliser aucun antiseptique.

Il ne faut pas mélanger ou employer successivement deux antiseptiques différents en raison des risques d'inactivation des produits par antagonisme et de toxicité par incompatibilité.

Les antiseptiques alcooliques fortement dosés ne doivent pas être utilisés sur la peau lésée. La povidone iodée aqueuse, les solutés chlorés (soluté de Dakin) et la chlorhexidine aqueuse ou très faiblement alcoolique (Biseptine) peuvent être utilisés.

Traitement des infections cutanées superficielles primitives ou secondaires
Quelle que soit l'étendue de l'infection cutanée bactérienne, les soins de toilette quotidiens à l'eau et au savon ordinaire s'imposent en préalable à un éventuel traitement par voie locale ou générale.

En l'absence de preuve clinique de leur efficacité, il n'est pas recommandé d'utiliser des antiseptiques à visée thérapeutique dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires ou à visée préventive de leur survenue, que la plaie soit propre ou souillée.

En cas de choix d'utilisation d'un antiseptique dans ces indications ; la povidone iodée aqueuse, les solutés chlorés (soluté de Dakin) et la chlorhexidine aqueuse ou très faiblement alcoolique (Biseptine) peuvent être utilisés. Aucun soluté alcoolique fortement dosé ne doit être utilisé sur peau ou muqueuses lésées.

[2] SFMU Prise en charge des plaies aux Urgences, 2005, http://www.sfmu.org/documents/consensus/ccplaies.pdf consulté le 07/01/2014
[3] HAS. Hygiène et prévention du risque infectieux au cabinet médical ou paramédical. Juin 2007. http://www.has-sante.

Antisepsie préopératoire[4]
Elle doit être réalisée avant un geste au bloc opératoire, mais aussi avant un acte de petite chirurgie, la pose d'un cathéter veineux central, une ponction ou une biopsie.

La préparation cutanée préopératoire comporte 3 éléments fondamentaux :
- l'hygiène corporelle : douche ou toilette, tenue du patient
- la dépilation (le cas échéant)
- la préparation du champ opératoire.

D'après les recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière (SFHH) de 2004 et l'actualisation récente en 2013[5], la préparation cutanée du champ opératoire doit être large. Elle peut se faire soit en quatre temps (détersion à l'aide d'une solution moussante antiseptique, rinçage à l'eau stérile, application d'un antiseptique) soit en un seul temps d'antisepsie.

La SFHH recommande de privilégier les antiseptiques en solution alcoolique pour la préparation cutanée du champ opératoire, en respectant les précautions d'emploi (dont le respect du temps de séchage avant utilisation du bistouri électrique).
Elle ne fait aucune recommandation sur l'application successive de deux antiseptiques de gamme différente (chlorhexidine, povidone iodée) dans la prévention des infections du site opératoire.
En cas de contre-indications formelles et simultanées aux produits iodés et à la chlorhexidine (cas très exceptionnel), l'alternative pourrait être l'utilisation d'un savon doux et d'un antiseptique chloré.

Chez l'enfant, différents protocoles pour l'antisepsie de la peau saine avant acte invasif sont recommandés en fonction de l'âge[6]. Les savons et antiseptiques recommandés en fonction de l'âge sont :

- prématurés : savon liquide monodose, BISEPTINE, antiseptique chloré ;
- enfants de moins de 1 mois : savon liquide monodose ou à base de chlorhexidine, BISEPTINE, antiseptique chloré ;
- enfants de 1 à 30 mois : savon liquide monodose ou à base de chlorhexidine, BISEPTINE, chlorhexidine alcoolique à 70°, antiseptique chloré ;
- enfants de plus de 30 mois : savon liquide monodose ou à base de chlorhexidine, BISEPTINE, chlorhexidine alcoolique à 70°, antiseptique chloré. Les antiseptiques iodés (povidone iodée en solution moussante, povidone iodée dermique et BETADINE alcoolique) sont à utiliser avec précaution dans cette tranche d'âge.

Lors de la réalisation d'actes techniques au cabinet médical, la HAS recommande également l'utilisation de chlorhexidine alcoolique ou de povidone iodée alcoolique pour les gestes réalisés sur peau saine (pose de cathéter veineux périphérique, arthrocentèse, biopsie cutanée, abord de cathéter veineux central, ponction artérielle, anesthésie locorégionale, pose d'implant contraceptif, injection paravertébrale ou épidurale)[3].

[4] SFHH. Gestion pré-opératoire du risque infectieux. 2004 - http://www.sf2h.net
[5] SFHH. Mise à jour de la conférence de consensus Gestion préopératoire du risque infectieux (octobre 2013) - http://www.sf2h.net
[6] SFHH. Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant (2007) - http://www.sf2h.net

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

Plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes :
◗ Les plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes peuvent se compliquer d'infections cutanées qui sont parfois graves.
◗ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.
◗ Cette spécialité a une place limitée dans la stratégie thérapeutique qui repose sur des soins quotidiens à l'eau et au savon ordinaire.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter :
◗ Les affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter ne sont pas graves mais peuvent parfois entraîner des complications infectieuses.
◗ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.
◗ Cette spécialité est un traitement d'appoint.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Antisepsie de la peau du champ opératoire :
◗ Les infections du site opératoire représentent 15 à 20 % des infections acquises en milieu hospitalier. La survenue d'une telle infection peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'intervention voire le pronostic vital du patient.
◗ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.
◗ Les antiseptiques en solution alcoolique, povidone iodé alcoolique ou chlorhexidine alcoolique, doivent être privilégiées par rapport aux solutions aqueuses ou faiblement alcooliques, excepté chez l'enfant de moins de 30 mois où BISEPTINE peut être utilisé en première intention.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BISEPTINE est dans les indications :

- **« plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes » : faible**
- **« traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter » : faible**
- **« antisepsie de la peau du champ opératoire » : modéré**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

◗ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

◗ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.