

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mars 2011

CHLORAPREP COLORE solution pour application cutanée

Boîte de 1 ampoule de 3 ml avec applicateur (CIP : 350 332-2)

Boîte de 25 ampoules de 3 ml avec applicateur (CIP : 350 333-9)

Boîte de 1 ampoule de 10,5 ml avec applicateur (CIP : 350 334-5)

Boîte de 25 ampoules de 10,5 ml avec applicateur (CIP : 350 335-1)

Boîte de 1 ampoule de 26 ml avec applicateur (CIP : 350 336-8)

Laboratoire NOVEX PHARMA

Gluconate de chlorhexidine 2%
alcool isopropylique 70 %

Code ATC : D08AC52

Date de l'AMM : 23 février 2010
Procédure décentralisée (pays rapporteur : UK)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Gluconate de chlorhexidine à 2% et alcool isopropylique à 70 %

1.2. Originalité

Conditionnement avec un applicateur à usage unique

1.3. Indication

« Ce médicament est utilisé pour désinfecter la peau avant une intervention médicale invasive. »

1.4. Posologie

« Application unique sous forme de légère friction d'avant en arrière du produit.

Le choix de l'applicateur (3 ml, 10,5 ml ou 26 ml) dépend de la zone de couverture antiseptique qui doit être assurée :

3 ml : 15 cm x 15 cm
10,5 ml : 25 cm x 30 cm
26 ml : 50 cm x 50 cm »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

D : Médicaments dermatologiques
D08 : Antiseptiques et désinfectants
D08A : Antiseptiques et désinfectants
D08AC : Biguanides et amidines
D08AC52 : chlorhexidine, associations

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

CHLORAPREP COLORE est le seul antiseptique alcoolique à base de chlorhexidine à 2%

Les médicaments de comparaison sont les solutions alcooliques à base de chlorhexidine à des concentrations différentes, indiquées dans l'antisepsie du champ opératoire.

- CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE COLOREE GILBERT 0,5%, solution pour application cutanée. Principes actifs : gluconate de chlorhexidine/ alcool éthylique. SMR important
- BISEPTINE, solution pour application locale. Principes actifs : gluconate de chlorhexidine 0,25% / Chlorure de benzalkonium / alcool benzylique 4%. SMR important
- HIBITANE CHAMP 0,5 %, solution pour application locale. Principes actifs de la solution reconstituée : gluconate de chlorhexidine/ éthanol 3,14%. SMR important

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

D'autres médicaments à base de povidone iodée, alcoolique ou non, sont indiqués dans l'antisepsie du champ opératoire :

Povidone iodée alcoolique

- BETADINE alcoolique 5%, solution pour application cutanée (SMR important)

Povidone iodée aqueuse

- BETADINE DERMIQUE 10 %, solution dermique pour application locale (SMR important)
- POLIODINE SOLUTION DERMIQUE, solution pour application cutanée (SMR faible, attribué en 2002, global sur plusieurs indications).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier déposé par le laboratoire est un dossier bibliographique.

Parmi les études d'efficacité présentées, deux ont été retenues, l'une portant sur la prévention de la survenue d'infection du site opératoire au décours d'une intervention chirurgicale et l'autre sur le taux d'infection d'un cathéter périphérique.

3.1.1 Etude de Darouiche¹ versus povidone iodée aqueuse 10% portant sur la survenue d'infection du site opératoire

Etude réalisée aux Etats-Unis randomisée en double aveugle, multicentrique, qui a eu pour objectif de mesurer l'incidence des infections du site opératoire dans les 30 jours suivant une intervention.

La chlorhexidine alcoolique (ChloraPrep coloré) utilisée en 1 temps avec applicateur a été comparée, à la povidone iodée aqueuse 10% appliquée en deux temps : déterction préalable à l'aide d'une solution moussante suivie d'un badigeonnage.

Le critère principal était l'incidence des infections du site opératoire survenues dans les 30 jours suivant l'intervention, quel que soit leur niveau de gravité. Les critères secondaires étaient l'incidence des infections selon leur niveau de gravité : infections superficielles au niveau de l'incision, infections profondes au niveau de l'incision, infections des organes sous jacents.

Résultats :

Le nombre total de sujets inclus a été de 849 (409 dans le groupe ChloraPrep /440 dans le groupe povidone iodée). Les motifs de l'intervention ont été : chirurgie digestive (71%), thoracique (12%), urologique (7%) ou gynécologique (9%). Ils sont répartis harmonieusement entre les groupes.

L'incidence des infections du site opératoire dans les 30 jours suivant l'intervention a été de 9,5% (39 cas) dans le groupe ChloraPrep et de 16,1% (71 cas) dans le groupe Povidone iodée ($p=0,004$), soit un risque relatif de survenue d'une infection locale pour Chloraprep versus Povidone iodée de 0,59 IC 95% : [0,41 – 0,85].

¹ Darouiche H, Chlorhexidine–Alcohol versus Povidone–Iodine for Surgical-Site Antisepsis. N Engl J Med 2010;362:18-26.

Les proportions de patients ayant une infection induite par l'intervention (critère secondaire), selon le niveau de gravité de l'infection ont été les suivantes :

- infection locale : 9,5 % dans le groupe chlorhexidine alcoolique versus 16,1% dans le groupe povidone iodée (p=0,004)
- infections superficielles au niveau de l'incision : 4,2% versus 8,6% (p=0,008)
- infections profondes au niveau de l'incision : 1% versus 3% (p=0,05)
- infections des organes sous jacents : 4,4% versus 4,5% (NS)
- septicémie : 2,7 versus 4,3 (NS)

Cette étude comporte des limites :

- le comparateur est la povidone iodée aqueuse, non recommandée en France dans l'antisepsie chirurgicale.
- l'origine cutanée ou non du micro-organisme responsable de l'infection n'a pas été prise en compte.
- les patients inclus sont très hétérogènes, les effectifs très limités pour la démonstration.

3.1.2 Etude versus alcool isopropylique à 70% seul

Dans une étude randomisée ouverte (Heather Small²), l'efficacité de ChloraPrep coloré utilisé avec l'applicateur a été comparée à celle d'une solution d'alcool isopropylique à 70% utilisée en application en mouvement circulaire lors de la pose puis de l'ablation de cathéter veineux périphérique. Le critère principal était le taux de cathéters infectés lors de la mise en culture de l'extrémité distale (3 cm) du cathéter après ablation.

Résultats :

170 extrémités de cathéter ont été mises en culture. Le cathéter est resté en place pendant une durée moyenne de 2,3 jours.

Les résultats sur le critère principal ont montré des microorganismes sur 49,4% des cathéters du groupe alcool isopropylique à 70% versus 19,8% des cathéters du groupe ChloraPrep coloré (p<0,001). Le nombre moyen de colonies (critère secondaire) n'était pas significativement différent entre les 2 groupes.

Les principales critiques sont les suivantes :

- Il s'agit d'une étude ouverte,
- cette étude a été effectuée en comparaison de l'alcool isopropylique à 70% seul qui n'est pas habituellement utilisé dans cette indication,
- le critère principal, le taux de cathéters infectés après mise en culture, est un critère non clairement corrélé au taux d'infections associées aux soins, secondaires à la pose d'un cathéter.

Les autres études fournies dans le dossier n'ont pas été détaillées, du fait d'une méthodologie non adaptée pour faire la preuve de l'efficacité de ChloraPrep :

- 2 études réalisées aux Etats-Unis 3,4, randomisées et ouvertes ont comparé ChloraPrep coloré et la povidone iodée alcoolique à 7% sur le taux de cultures

² Small H. et al Efficacy of adding 2% Chlorhexidine Gluconate to 70% Isopropyl Alcohol for skin disinfection prior to peripheral venous cannulation. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29: 963-5

² Ostrander R. Efficacy of Surgical Preparation Solutions in Foot and Ankle Surgery. J Bone Joint Surg Am. 87 :980-985, 2005.

⁴ Saltzman M Efficacy of Surgical Preparation Solutions in Shoulder Surgery. J Bone Joint Surg Am. 91:1949-1953, 2009

positives après l'application de l'antiseptique. Dans ces deux études ouvertes, il s'agissait d'un critère intermédiaire ne permettant pas de conclure sur le risque d'infection du site opératoire. De plus, le comparateur utilisé, la povidone iodée alcoolique n'existe en France qu'à une concentration à 5 %.

- 3 études non publiées chez le volontaire sain ont recherché l'efficacité antiseptique de ChloraPrep coloré sur la réduction du nombre de colonies.
- 1 étude *in vitro*⁵ sur l'efficacité de ChloraPrep coloré vs celles de 4 autres antiseptiques contre le staphylococcus epidermidis : alcool isopropylique à 70%, chlorhexidine aqueuse à 0,5%, chlorhexidine alcoolique 0,5%, povidone iodée aqueuse. Le comparateur de référence, la povidone iodée alcoolique, n'a pas été testé.
- une étude de cohorte⁶ montrant l'intérêt de 6 mesures de prévention associées pour la prévention des infections sur cathéter, parmi lesquelles l'utilisation de ChloraPrep coloré. Les autres mesures associées sont le lavage des mains, les mesures d'asepsie maximale de type chirurgical à chaque pose de cathéter, le choix préférentiel d'un site sous clavier tout en tenant compte des autres risques, l'évitement de l'utilisation du site fémoral, l'ablation des cathéters inutiles. Il est à noter que l'effet de l'antiseptique n'a pas été individualisé des autres mesures, et qu'il n'est pas précisé ce qui a déterminé le choix de cet antiseptique.

3.2. Tolérance

Seule un¹ des essais cliniques fournis a évalué la tolérance de ChloraPrep. Les effets indésirables attribués à l'antiseptique ne se sont pas montrés plus nombreux dans le groupe ChloraPrep coloré que dans le groupe povidone iodée aqueux. Aucun effet indésirable grave n'a été relevé.

Dans le RCP, il est mentionné de très rares cas de réactions allergiques ou d'irritation cutanée à la chlorhexidine, à l'alcool ou au colorant.

Le produit étant déjà commercialisé dans plusieurs pays, un rapport de pharmacovigilance international⁷ reprenant les événements durant 12 mois est disponible aussi bien pour ChloraPrep coloré que pour ChloraPrep clear (sans colorant). Le nombre de boîtes vendues a été de 204 millions pendant cette période. Parmi les 400 effets indésirables rapportés imputables au produit, 20 ont été considérés comme graves. Parmi ces effets indésirables graves, principalement 10 brûlures thermiques lors de l'utilisation d'un bistouri électrique ont été rapportées aux Etats Unis avec la solution colorée. Des mises en garde ont été ajoutées dans le RCP français recommandant d'attendre le séchage complet avant d'utiliser le bistouri électrique.

3.3. Conclusion

Une étude versus povidone iodée aqueuse 10% a montré que la désinfection du champ opératoire avec la chlorhexidine alcoolique à l'aide d'un applicateur à usage unique (ChloraPrep coloré) permet de réduire l'incidence des infections du site opératoire quelque soit leur niveau de gravité, dans les 30 jours suivant l'intervention : taux d'infection du site opératoire de 9,5% dans le groupe ChloraPrep et de 16,1% dans le groupe povidone iodée aqueuse (p=0,004).

⁵ Adams D. Evaluation of a 2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol skin disinfectant. Journal of Hospital Infection 2005;61,287-90

⁶ An Intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. NEJM 2006;355:2725-32

⁷ PSUR du 08/09/2008 au 07/09/2009

Les limites de cette étude sont liées au comparateur, la povidone iodée aqueuse, non recommandée en France dans l'antisepsie chirurgicale, à l'origine cutanée ou non du micro-organisme responsable de l'infection non prise en compte, à l'hétérogénéité des patients et aux faibles effectifs.

Une étude ouverte a montré une meilleure efficacité de ChloraPrep coloré que celle de l'alcool isopropylique à 70% utilisé seul lors de la pose et de l'ablation de cathéter veineux périphérique : présence de microorganismes sur 49,4% des cathéters du groupe alcool isopropylique à 70% versus 19,8% des cathéters du groupe ChloraPrep coloré ($p < 0,001$). Cependant, cette étude ouverte a porté sur un critère intermédiaire et ne porte pas sur les comparateurs habituellement utilisés dans cette indication.

Il n'y a pas eu d'étude effectuée en France comparant ChloraPrep coloré à l'antisepsie de référence, la povidone iodée alcoolique à 5% ou à la chlorhexidine alcoolique.

Une étude des taux d'infections associées aux soins dans les situations où cette spécialité est adaptée, à savoir les actes de petites chirurgie, la pose de cathéter, les ponctions etc...aurait été plus utile que l'extrapolation des résultats de l'étude Darouiche à ces situations.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La survenue d'une infection liées aux soins peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel 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.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les infections liées aux soins est important. La réduction de la fréquence des événements iatrogéniques évitables à l'hôpital et en ambulatoire fait partie des priorités retenues dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Concernant l'antisepsie de la peau avant une intervention médicale invasive, il existe des alternatives thérapeutiques à la spécialité ChloraPrep coloré. En l'absence de données cliniques versus un comparateur pertinent, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité ChloraPrep coloré sur la réduction des infections liées aux soins. La spécialité ChloraPrep coloré ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ChloraPrep coloré dans cette indication.

Le service médical rendu par CHLORAPREP COLORE, solution pour application locale dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

CHLORAPREP COLORE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la désinfection de la peau avant une intervention médicale invasive (indication de l'AMM).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Pose d'un cathéter veineux périphérique

D'après les recommandations de 2005 de la SFHH⁸, les mesures d'antisepsie relatives au choix de l'antiseptique lors de la pose d'un cathéter veineux périphérique sont les suivantes :

- Il est recommandé de réaliser une détersion (nettoyage avec un savon antiseptique, suivi d'un rinçage et d'un séchage) avant l'application de l'antiseptique. En l'absence de savon antiseptique de la même famille que l'antiseptique, il est recommandé d'utiliser un savon doux liquide pour la phase de détersion.
- Il est fortement recommandé de réaliser une antisepsie cutanée avant l'insertion d'un cathéter veineux périphérique. Pour réaliser cette antisepsie il est recommandé d'utiliser la chlorhexidine alcoolique ou la povidone iodée alcoolique, il est possible d'utiliser la povidone iodée en solution aqueuse. Il est également possible d'utiliser les solutés chlorés et l'alcool à 70° ; mais aucune étude n'a comparé l'efficacité de ces produits dans la prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques.
- Il est recommandé de ne pas utiliser la chlorhexidine en solution aqueuse (0,05 %), ou l'alcool iodé lors de la pose d'un cathéter veineux périphérique.

Préparation préopératoire

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 hospitalière⁹ de 2004, la préparation cutanée du champ opératoire doit être large. Elle comporte une étape de détersion à l'aide d'une solution moussante antiseptique suivie d'un rinçage à l'eau stérile, puis de l'application d'un antiseptique de la même gamme que le produit utilisé pour la douche. Elle a pour objectif de réduire la contamination bactérienne et de diminuer les squames et débris cutanés présents sur la peau de la zone d'incision, avant l'application de l'antiseptique.

Les produits commercialisés pour la désinfection du champ opératoire en France à ce jour sont à base de :

- povidone iodée en solution aqueuse 10%,
- povidone iodée en solution alcoolique 5%,
- chlorhexidine en solution alcoolique.

La chlorhexidine en solution aqueuse commercialisée en France, du fait d'une trop faible activité anti-microbienne, ne doit pas être utilisée pour l'antisepsie du champ opératoire.

La SFHH⁹ recommande l'utilisation préférentielle d'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).

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.

⁸ SFHH. Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques - Recommandations pour la pratique clinique – novembre 2005 - <http://www.sf2h.net>

⁹ SFHH. Gestion pré-opératoire du risque infectieux. 2004 - <http://www.sf2h.net>

4.4. Population cible

ChloraPrep coloré est destiné à toutes les personnes devant subir une intervention médicale invasive à l'hôpital ou dans un établissement de soins.

Il s'agit majoritairement de la pose d'un cathéter veineux périphérique dont le nombre est estimé à 25 millions par an¹⁰.

Il peut s'agir également de chirurgie en bloc opératoire, de ponction, de biopsie, de petite chirurgie, dont le nombre est difficile à estimer.

En ce qui concerne la chirurgie en bloc opératoire, en 2007 il a été possible de dénombrer 4,4 millions d'interventions chirurgicales ou exploratoires avec anesthésie¹⁰.

La population cible de ChloraPrep est donc de plus de 30 millions d'interventions médicales invasives par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

¹⁰ SFHH. Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques - Recommandations pour la pratiques clinique – novembre 2005- <http://www.sf2h.net>