



Marque
SoluPrep^{MC}

Livre blanc

Qualité des produits médicamenteux de 3M Canada

Produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V
et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} de 3M^{MC}

Table des matières

Section 1	3
Sommaire de gestion	3
Section 2	4
Rapport d'audit par la Dre. Alfa	4
Section 3	11-19
Livre blanc par 3M Canada	
Introduction : procédés de qualité pour les solutions antiseptiques pour la peau.....	11
Produits médicamenteux de 3M Canada	12
Bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	13
Étude de l'efficacité clinique.....	14
Contrôle de la qualité (CQ).....	14
Fabrication	15
Conditionnement	15
Essai de relâche microbienne.....	15
Procédé pour limites microbiennes ne répondant pas aux spécifications (OOS) et enquête de l'examen du risque.....	16
Application clinique	17
Conclusion	18
Annexe : Organigramme de contrôle de la qualité de fabrication et de conditionnement.....	19

Livre blanc — Qualité des produits médicamenteux de 3M Canada

Gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC}

Sommaire de gestion

Des rapports récents de contamination intrinsèque de produits médicamenteux, incluant des produits antiseptiques pour la peau, aux États-Unis ont attiré l'attention sur l'importance du respect rigoureux des bonnes pratiques de fabrication et de l'application de mesure d'assurance de la qualité lors de la fabrication de produits médicamenteux. Les enquêtes et rappels de la FDA ^{i,ii} associés à ces événements ont provoqué une inquiétude de la part des travailleurs de la santé et de la communauté scientifique canadienne à l'égard de la nécessité de produits antiseptiques stériles. Les exigences de Santé Canada ne requièrent pas la stérilité des produits antiseptiques destinés à usage professionnel. En fait, certains produits antiseptiques comme le gluconate de chlorhexidine ne peuvent pas résister aux procédés de stérilisation présentement reconnus.

Afin de protéger les patients et le public, Santé Canada a mis en place des « lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ⁱⁱⁱ » et une autre directive concernant les « médicaments antiseptiques à usage humain ^{iv} » énonçant les exigences de sécurité et d'efficacité devant être atteintes par les fabricants afin de se conformer aux normes réglementaires pour l'obtention d'un permis d'exercer au Canada.



« Lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ⁱⁱⁱ » et une autre directive concernant les « Médicaments antiseptiques à usage humain ^{iv} »



Exigences de sécurité et d'efficacité



Règlementaires pour l'obtention d'un permis d'exercer au Canada

À notre connaissance, 3M Canada est le seul fabricant à avoir soumis les études cliniques requises et reçu l'autorisation d'utiliser des antiseptiques pour usage médical. Cette autorisation comprend la formulation des produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC}.

Afin d'offrir une assurance concernant la qualité de nos produits antiseptiques pour la peau à nos clients importants, 3M Canada a préparé un livre blanc résumant les mesures routinières que nous utilisons pour prévenir la contamination et les rappels. Ce livre blanc passe en revue les études cliniques d'efficacité et les procédés de contrôle de la qualité mis en place par 3M Canada et servant à guider les procédés d'enquête de fabrication, d'emballage, d'essais microbiens de libération, de résultats microbiens hors norme et des évaluations de risques. Les procédés d'essais microbiens et d'assurance de la qualité mis en place par 3M Canada excèdent les exigences de Santé Canada et de la FDA. Les normes chimiques et microbiennes rigoureuses utilisées pour les essais des matières premières et des produits finis emballés offrent l'assurance que tous les lots de produits antiseptiques pour la peau à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC} sont sécuritaires et qu'ils ont été analysés afin de confirmer qu'ils ne contiennent pas de contaminants nocifs au moment de leur libération pour nos clients. 3M estime que les procédés rigoureux décrits dans le livre blanc appuient la qualité, l'efficacité et la sécurité de nos produits médicamenteux antiseptiques à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC}.

À titre de mesure supplémentaire d'assurance envers nos clients, 3M Canada a demandé un audit externe de nos procédés de fabrication et une revue de notre livre blanc par une experte nationale complétés par la Dre Michelle Alfa, microbiologiste clinicienne et directrice médicale de la discipline de microbiologie des services diagnostiques du Manitoba. La Dre Alfa a convenu que les procédés de fabrication et de contrôle de la qualité en place chez 3M Canada et documentés dans le livre blanc excèdent les normes en vigueur et assurent que les produits antiseptiques pour la peau à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC} peuvent être utilisés en toute sécurité aux fins prévues. Le rapport complet de la Dre Alfa est joint au livre blanc de 3M Canada.

Références

ⁱ <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm239219.htm>

ⁱⁱ <http://fda.gov/Safety/Recalls/ucm247658.htm>

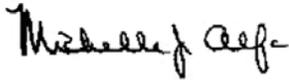
ⁱⁱⁱ Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (Santé Canada) : lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF), édition 2009, version 2 (GUI-0001), 4 mars 2011, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-fra.pdf

^{iv} Health Canada Guidance Document: Human-Use Antiseptic Drugs, Ottawa, 2009/11/27. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/antiseptic_guide_ld-fra.pdf

Rapport d'audit indépendant

Dre Michelle J. Alfa

17 mars 2013




Introduction

Les actions récentes de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis ayant servi au rappel initial de produits et à la fermeture éventuelle d'un établissement américain ont soulevé des soucis dans des installations de soins de santé aux États-Unis et au Canada concernant le besoin perçu d'agents antiseptiques stériles pour les soins de santé. Les preuves montrent que les tampons de préparations contenant de l'alcool fabriqués par cet établissement étaient contaminés par *Bacillus cereus*, associé à deux infections invasives du courant sanguin affectant les enfants.³ Cette fermeture de l'établissement par la FDA était le résultat direct de la non-conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Quelques-uns des problèmes clés, sans s'y limiter, incluaient les non-conformités aux BPF suivantes

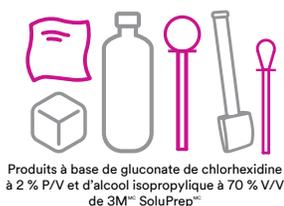
- ▶ problèmes associés à l'eau de « qualité supérieure » utilisée
- ▶ absence d'un procédé de qualité servant à évaluer le dénombrement des microorganismes dans les matières premières utilisées
- ▶ absence d'un procédé de qualité servant à évaluer le dénombrement des microorganismes dans le produit fini
- ▶ absence de validation du procédé de stérilisation des produits étiquetés « stériles »

Soucis concernant les fournisseurs de soins de santé

La plupart des fournisseurs de soins de santé ne savent pas que les agents antiseptiques communément utilisés pour la préparation de la peau avant une insertion (p. ex., tampons de préparation à base d'alcool, de chlorhexidine-alcool, de povidone iodée, ou de povidone iodée-alcool) ne sont pas vendus à titre de produits « stériles ». De plus, ils ne savent pas que Santé Canada n'exige pas que les agents antiseptiques soient « stériles ». Les fournisseurs de soins de santé craignent que les agents antiseptiques non « stériles » soient « contaminés », et donc non sécuritaires pour l'usage à titre de préparation de la peau pour les procédures effractives.

Objectif du livre blanc de 3M

Un objectif clé du livre blanc de 3M est d'offrir des renseignements aux fournisseurs de soins de santé servant à documenter le procédé de qualité rigoureux utilisé par 3M lors de la fabrication de ses agents antiseptiques. Le point de mire principal du livre blanc de 3M est placé sur les divers produits vendus au Canada qui contiennent l'agent antiseptique très utilisé à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 %. En expliquant le processus de qualité dans les pages du livre blanc, 3M Canada désire montrer aux fournisseurs de soins de santé que le procédé de qualité utilisé par 3M Canada lors de la fabrication des produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % dépasse les exigences canadiennes actuelles de Santé Canada. L'intention du livre blanc de 3M est d'offrir aux fournisseurs de soins de santé l'assurance que le produit à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % est sécuritaire lorsqu'il est utilisé pour l'asepsie de la peau des patients, même s'il n'est pas vendu à titre de produit « stérile ».



Mandat donné à la Dre Michelle Alfa

En mars 2012, 3M Canada m'a demandé de compléter une revue indépendante du livre blanc de 3M et de documenter mon opinion d'expert concernant les renseignements fournis.

Michelle Alfa est consultante clinique et éducative rémunérée pour la Division des soins de santé de 3M.

Renseignements offerts et actions mises en exécution afin d'effectuer ce mandat

Afin d'effectuer ce mandat, j'ai complété un audit indépendant du procédé de fabrication des produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % utilisé par 3M. Des audits sur place des établissements suivants ont été complétés :



Au cours de ces audits, j'ai eu des discussions détaillées avec le personnel de ces installations et j'ai eu accès aux modes opératoires normalisés pour les essais ainsi qu'aux dossiers de qualité documentant les résultats des essais microbiologiques provenant des trois établissements.

En plus des audits, j'ai eu des conversations détaillées avec le personnel de 3M Canada responsable du développement du procédé de qualité au sujet des actions requises en cas de problèmes survenant à la suite d'essais démontrant des résultats ne se conformant pas aux spécifications (*Out Of Specification*).

Le 4 octobre 2012, j'ai remis à 3M Canada un rapport détaillé des conclusions de mon audit indépendant. De plus, j'ai offert à 3M Canada des recommandations pour la clarification des renseignements inscrits dans le livre blanc de 3M. Le rapport qui suit contient mon opinion d'expert concernant les renseignements fournis dans le livre blanc de 3M (version du 11 mars 2013), et plus spécifiquement sur la sécurité de l'usage des préparations antiseptiques à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % fabriquées par 3M Canada pour la préparation de la peau avant les procédures effractives dans le cadre de soins de santé.

Commentaires sur le livre blanc de 3M

Afin d'offrir une opinion d'expert concernant le livre blanc de 3M à titre de microbiologiste clinique, j'ai complété :

- 1 Une recherche de la documentation afin de passer en revue les preuves publiées concernant la contamination des agents antiseptiques et les infections associées à de telles contaminations.
- 2 Une revue des directives canadiennes, américaines et australiennes présentement en vigueur concernant la fabrication des agents antiseptiques.
- 3 Une revue de l'audience publique de la FDA du 12 décembre 2012 portant sur le problème des agents antiseptiques contaminés et sur la question de la pertinence des agents antiseptiques « stériles ».
- 4 Une revue de l'énoncé de position de l'APIC du 6 février 2013 tentant de déterminer si des agents antiseptiques « stériles » sont requis.
- 5 Un audit indépendant du procédé de fabrication des produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % à usage unique de 3M Canada.



La nouvelle ligne directrice de Santé Canada portant sur les médicaments antiseptiques à usage humain⁶ (en vigueur le 3 décembre 2009) dit clairement que la fabrication et la vente au Canada d'agents antiseptiques pour usage à des fins de soins de santé sont assujetties à un classement et à des exigences réglementaires qui diffèrent de ceux des agents antiseptiques utilisés à des fins autres que les soins de santé. Spécifiquement, les agents antiseptiques incluant le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le gluconate de chlorhexidine, le chloroxylène, le chlorure de méthylbenzéthonium, l'acide peracétique, le triclocarban et le triclosane, utilisés séparément, ou lorsque mélangé avec d'autres ingrédients, sont maintenant classés à titre de « médicaments » et réglementés en tant que produits pharmaceutiques selon le Règlement sur les aliments et drogues.

Assujettis à cette reclassification, les agents antiseptiques utilisés pour les soins de santé doivent se conformer aux protocoles d'essais *in vitro* et *in vivo*, ainsi qu'aux exigences d'étiquetage décrites dans la ligne directrice de Santé Canada.⁶ Ces essais utilisant les protocoles et les organismes standards d'essais sont conçus afin de confirmer que les agents antiseptiques possèdent un pouvoir suffisant pour éliminer les microbes. De plus, la fabrication d'agents antiseptiques doit se conformer aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme défini par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada.⁷ Ce processus de BPF inclut des règlements stipulant que les établissements fabricant, conditionnant ou étiquetant des agents antiseptiques utilisés à des fins de soins de santé doivent être inspectés par Santé Canada tous les deux ans afin de documenter un procédé de fabrication acceptable (POL-0011).⁴

La ligne directrice de Santé Canada⁶ n'inclut aucune exigence de stérilité pour les médicaments antiseptiques à usage humain. Cette ligne directrice⁶ indique une limite de < 100 cfu/mL pour l'eau purifiée utilisée pour la production d'agents antiseptiques et l'absence de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* pour les préparations cutanées. Les règlements de Santé Canada⁶ indiquent la nécessité d'essais additionnels si le fabricant appose une étiquette affirmant la « stérilité » de son agent antiseptique. Les exigences de la norme USP <111>⁹ pour les produits non stériles à usage cutané indiquent une limite de < 100 cfu/mL pour la numération microbienne totale en aérobie, et une limite de < 10 cfu/mL pour la numération totale des levures et moisissures, ainsi qu'une absence de *S. aureus* et *P. aeruginosa* par 1 g ou 1 mL de produit. Les lignes directrices australiennes² incluent des exigences supplémentaires au delà de celles stipulées dans les lignes directrices canadiennes⁶ et américaines⁹, exigeant une numération microbienne totale en aérobie < 10 cfu/mL et l'absence de *Pseudomonas* (c.-à-d., exigences non limitées à *P. aeruginosa*).

Le livre blanc de 3M démontre clairement (Table 1) que les exigences de 3M Canada sont un amalgame des limites les plus rigoureuses provenant des trois pays.

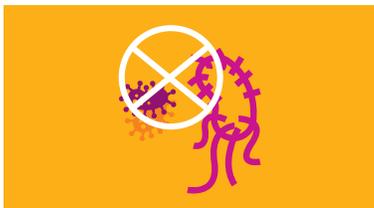
Mon audit du procédé de fabrication utilisé par 3M pour la production des produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % utilisés pour la préparation de la peau démontre sa conformité aux directives des BPF de Santé Canada (GUI-0001)⁷ ainsi qu'à la Politique d'inspection BPF pour les établissements canadiens de drogues (POL-0011).⁴ Le procédé décrit dans l'annexe I du livre blanc de 3M reflète mon observation au cours de l'audit de l'essai microbien approprié complété sur les matières premières ainsi que sur le produit fini. De plus, les données que j'ai passées en revue au cours de l'audit et lors de discussions subséquentes avec le personnel 3M confirment la détection de **tout organisme** même dans les limites de 1 cfu/mL à 10 cfu/mL (bien qu'acceptable pour un médicament antiseptique) serait toujours le résultat d'un procédé d'examen du risque complet. Ceci est reflété à la page 15 de ce document.

Un souci a récemment été soulevé dans le secteur des soins de santé concernant un risque plus élevé d'infection chez les patients causés par des contaminants intrinsèques présents à des niveaux faibles dans l'agent antiseptique lorsque le produit à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % n'est pas un produit « stérile ». Les audiences de la FDA⁵ ont permis une discussion approfondie et la rétroaction d'experts concernant les besoins d'agents antiseptiques stériles pour la peau. Les experts ayant témoigné ont indiqué qu'il n'existe présentement aucun moyen adéquat de fournir des solutions antiseptiques à base de gluconate de chlorhexidine ou de povidone iodée stériles (il est possible de fournir des applicateurs stériles, mais le liquide antiseptique pouvant être présent dans une fiole scellée avec un applicateur stérile ne peut pas être stérilisé) puisque les procédés traditionnels de stérilisation pour les liquides (c.-à-d., vapeur, radiation, etc.) causent la détérioration du gluconate de chlorhexidine et povidone iodée présents dans les solutions antiseptiques. Bien que des agents antiseptiques « stériles » soient l'idéal, les audiences publiques ont clairement démontré que très peu de sécurité additionnelle est offerte comparativement à la situation présente pourvu que le procédé de fabrication soit contrôlé afin d'assurer que le produit final n'est pas affecté par des niveaux microbiens inacceptables.

En fait, les deux messages principaux provenant de cette audience de la FDA⁵ sont les suivants



1 Les agents antiseptiques pour la peau doivent être conditionnés à titre de préparations prêtes à utiliser et à usage unique puisque ceci réduit les risques de contamination accidentelle reliée à la dilution avec de l'eau contaminée et aux problèmes de « remplissage » associés à l'usage prolongé de plus importants volumes d'agents antiseptiques.



2 Le procédé de fabrication devrait être contrôlé de façon plus rigoureuse et des essais adéquats doivent être complétés afin de prévenir la relâche de produits antiseptiques ayant été contaminés de façon intrinsèque par **tout** organisme au delà des limites acceptables.

La réponse de l'APIC¹ (13 février 2013) aux audiences publiques de la FDA tenues en décembre 2012 que les agents antiseptiques utilisés pour la préparation de la peau avant une procédure effractive devraient être des produits stériles.

La position de l'APIC est représentée dans son énoncé suivant :

L'APIC croit que tous les produits de préparation pour la peau devraient être fabriqués afin qu'ils soient stériles. Bien que nous sachions que des recherches et du travail doivent être complétés afin de permettre la production d'agents de préparation stériles, l'APIC croit que le temps est venu d'entamer ce processus afin de pouvoir offrir des produits de préparation stériles.





Malgré cette recommandation de l'APIC¹, les audiences publiques de la FDA⁵ ont clairement démontré le manque de données publiées démontrant que l'usage d'agents antiseptiques stériles pour la préparation de la peau réduirait de façon significative les risques d'infections provenant de procédures effractives. De plus, des preuves publiées démontrent une contamination importante par des bacilles des zones à contact fréquent dans le secteur des soins de santé (25 des 35 sites testés) et cette présence omniprésente est soupçonnée de contribuer à la contamination lors de la collecte d'hémocultures.⁸ L'examen clinique complété dans le cadre de cette étude indique que seulement 4 % des hémocultures ayant servi à élever des espèces de bacilles étaient soupçonnées d'être des infections réelles (92 % étant soupçonnées d'être des contaminations ou contaminations possibles et 4 % dont le statut était inconnu).⁸ Ces données indiquent (indépendamment de toute contamination intrinsèque des agents antiseptiques par des spores de bacilles) qu'il est important de reconnaître le risque élevé de l'introduction de spores de bacilles provenant d'une source de contamination environnementale au cours d'une procédure effractive.

La réponse de l'APIC¹ appuie aussi l'usage de formats à usage unique pour les agents antiseptiques et soutient le besoin pour des procédés de fabrication et de qualité plus rigoureux, comme stipulé dans son énoncé suivant :

Un coup d'œil critique doit être jeté sur ces critères d'essai pour les fabricants, suivi par le développement d'exigences améliorées afin d'adresser les organismes contaminants à répétition ainsi que les organismes plus résistants causant beaucoup de soucis aux soins de santé aujourd'hui. [Traduction]

La revue de la documentation publiée à cette date^{3,8,10} et du registre des transcriptions des audiences publiques tenues par la FDA⁵ en décembre 2012 à ce sujet ont réaffirmé mon opinion d'expert que les produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % fabriqués par 3M Canada sont sécuritaires pour l'utilisation prévue. **Le produit combiné à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % n'est PAS l'un des produits ayant fait partie des rappels de la FDA⁵** (les rappels incluaient les tampons de préparation à l'éthanol et les produits à base de povidone iodée). En effet, il n'existe aucune donnée publiée (à ma connaissance) indiquant l'occurrence d'une contamination intrinsèque de produits antiseptiques à base de CHG-IPA pour la peau.^{3,5,10} De plus, les essais microbiens actuels faisant partie des exigences des procédés de qualité utilisés par **3M dépassent les exigences de Santé Canada⁶ et de la FDA⁹ pour la détection de TOUT organisme dans le produit fini à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 %** (même en présence d'un niveau inférieur à celui acceptable pour les produits non stériles), entraînant une revue complète des risques qui doit établir de façon conclusive la sécurité du lot avant sa relâche. De plus, des données de 3M indiquent que le produit à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % peut tuer les spores de *Geobacillus stearothermophilus* et *Bacillus atrophaeus* au cours de quelques jours. Ceci offre un niveau d'assurance additionnel que le produit final à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % emballé est sécuritaire pour son utilisation prévue.



Conclusions

Selon mon opinion d'expert, les renseignements offerts par le livre blanc de 3M reflètent fidèlement les procédés utilisés par 3M Canada pour la fabrication et l'essai de ses produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 %. De plus, le procédé de fabrication et les systèmes de qualité et d'essais microbiens en place chez 3M Canada assurent un produit sécuritaire pour l'utilisation prévue des produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % vendus au Canada. De plus, j'appuie les recommandations provenant des audiences publiques de l'APIC¹ et de la FDA à savoir que pour tout agent antiseptique « stérile » ou « non stérile », mais fabriqué à l'aide de procédés rigoureusement contrôlés, le besoin existe pour une éducation plus approfondie de l'application clinique des agents antiseptiques.

Selon mon opinion d'expert, le livre blanc de 3M est une ressource utile pour les établissements de soins de santé canadiens puisqu'il clarifie la rigueur des essais microbiens des produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % de 3M Canada et qu'il souligne les problèmes associés à l'application appropriée des agents antiseptiques.

Références

1. Commentaires de l'APIC à la FDA sur les produits de préparation antiseptique préopératoire de la peau des patients, n° de document FDA-2012-N-1040. (Lettre de réponse de l'APIC datée du 6 février 2013.)
2. Australian Regulatory Guidelines for Prescription Medicines, Appendix 17 : Microbial quality of medicines, <http://www.tga.gov.au/pdf/pm-argpm-ap17.pdf>.
3. DOLAN, S. A., C. Littlehorn, M. P. Glodé, E. Dowell, K. Xavier, A. C. Nyquist et J. K. Todd. « Association of Bacillus cereus infection with contaminated Alcohol Prep Pads », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 33, n° 7 (2012).
4. Médicaments et produits de santé : Politique d'inspection BPF pour les établissements canadiens de drogues (POL-0011), dernière modification le 31 janvier 2008.
5. Transcription de la FDA, n° de document FDA-2012-N-1040, produits de préparation antiseptique préopératoire de la peau du patient, audience publique tenue le 12 décembre 2012.
6. Santé Canada. Ligne directrice – médicaments antiseptiques à usage humain, 27 novembre 2009, Ottawa, Ontario.
7. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) – édition 2009, version 2. Ottawa, Ontario.
8. MEITES, E., Y. Taur, L. Marino, M. Schaefer, J. Eagen, B. Jensen, M. Williams, M. Kamboj et A. Srinivasan. « Investigation of increased rates of isolation of Bacillus species », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 31 (2010), pp. 1257 à 1263.
9. USP <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use.
10. WEBER, J. D., W. A. Rutala et E. E. Sickbert-Bennett. « Outbreaks Associated with Contaminated Antiseptics and Disinfectants », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 51 (2007), pp. 4217 à 4224.

Livre blanc par 3M Canada



Procédés de qualité pour les solutions antiseptiques pour la peau

Produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC}

Introduction

Il est généralement reconnu que plusieurs infections dans le domaine des soins de santé telles que les infections des sites chirurgicaux et du courant sanguin peuvent provenir de microorganismes présents sur la peau des patients. L'assurance de l'antisepsie efficace de la peau avant les procédures effractives perçant la peau est une mesure importante de prévention de l'infection. Afin de protéger les patients et le public, Santé Canada a développé une ligne directrice intitulée « médicaments antiseptiques à usage humain »¹ décrivant les exigences de sécurité et d'efficacité devant être atteintes par les fabricants afin de se conformer aux normes réglementaires pour obtenir un permis d'exercice au Canada. Santé Canada considère qu'un produit antiseptique est un produit qui

inactive, réduit, prévient ou freine la croissance des microorganismes avec l'intention inhérente d'atténuer ou de prévenir la maladie.¹

Les antiseptiques pour la peau autorisés pour l'usage dans les établissements de soins de santé canadiens doivent se conformer à des normes réglementaires encore plus rigoureuses afin de recevoir l'appellation de produits pour usage professionnel de soins de santé. Cette rigueur offre une protection maximale aux patients exposés à des environnements et organismes à risque élevé et pour lesquels le risque d'infection est le plus élevé. Les exigences de sécurité et d'efficacité sont décrites dans la section 3.1.4 de la ligne directrice.¹ 3M Canada est le premier fabricant ayant soumis des études cliniques à l'appui et ayant reçu l'approbation de Santé Canada selon la désignation de préparation préopératoire pour la peau à des fins de soins de santé professionnels.

Santé Canada n'exige pas que les antiseptiques pour la peau à l'intention d'un usage professionnel soient stériles. Cependant, comme stipulé à la section 4.1.3 de la ligne directrice, « des données à l'appui additionnelles peuvent être nécessaires pour soutenir la qualité du produit antiseptique fini.¹ »

Bien que peu communs, des cas d'antiseptiques pour la peau contaminés ont été rapportés.^{2,3} Lors d'un examen de flambées

et de pseudoflambées complété par Weber et coll.³ lors desquelles une contamination intrinsèque a été observée, de l'eau contaminée était la source plus fréquemment découverte. Weber décrit des cas de contamination pour les solutions antiseptiques suivantes : alcool, povidone iodée, chlorhexidine, chlorure de benzalkonium, triclosane, chloroxylène et chlorhexidine/cétrimonium. Dans le cadre de la préparation du livre blanc, une recherche approfondie de la documentation fut complétée et aucun rapport validé par les milieux scientifiques concernant la contamination dans une solution combinée de gluconate de chlorhexidine et d'alcool isopropylique n'a été découvert.

Une enquête récente, complétée au Colorado portant sur la fréquence élevée d'hémocultures positives pour le *Bacillus cereus* et deux infections invasives chez des enfants, a servi à identifier une contamination par le *Bacillus cereus* de tampons de préparation à l'alcool fabriqués dans un seul établissement aux États-Unis.² La déclaration obligatoire exigée par l'État a causé une enquête de la Food and Drug Administration (FDA) et un rappel international ultérieur de tous les lots de tampons de préparation à l'alcool fabriqués par la compagnie identifiée. Un deuxième rappel volontaire de la part du même fabricant a suivi dû à la contamination par *Elizabethkingia meningoseptica* de tampons de préparation à la povidone iodée.⁵ À la suite d'inspections des installations, la FDA a rapporté ses soucis concernant la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Une liste non complète des soucis soulevés suit :

- ▶ L'enquête de la FDA a déterminé que les procédés de stérilisation n'étaient pas validés
- ▶ L'enquête suggère que les matières premières utilisées pour la fabrication d'autres produits similaires étaient la source de la contamination.
- ▶ Absence d'un procédé d'assurance de la qualité pour les essais microbiens au moment de la relâche des produits.
- ▶ Problèmes identifiés affectant le système d'eau « haute pureté » de la compagnie, incluant des fuites et des drains défectueux pouvant causer un reflux des eaux usées et des problèmes sanitaires et un manque concernant la tenue d'archives concernant le système d'alimentation en eau.

En résumé, les BPF de base ne furent pas observées et un manque de procédés de contrôle total de la qualité des produits médicamenteux a causé la fermeture des installations par les prévôts américains à la suite de la non-conformité de la compagnie à l'égard d'une requête préalable de la FDA pour une fermeture volontaire.

Ces rappels et enquêtes récents de la FDA concernant des contaminations intrinsèques ont le souci de la communauté scientifique canadienne et des gens œuvrant dans le domaine des soins de santé à l'égard d'un besoin pour des produits médicamenteux antiseptiques stériles. **À notre connaissance, aucun applicateur à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % offert au Canada n'utilise une solution de gluconate de chlorhexidine stérile.**

Afin d'être proactif et d'offrir une assurance à nos clients importants, 3M Canada a préparé ce livre blanc afin de résumer les mesures de routine que nous prenons pour prévenir la contamination et les rappels comme ceux mentionnés ci-dessus. Selon l'opinion de 3M Canada, les procédés de contrôle interne rigoureux de fabrication et de conditionnement de nos produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'alcool isopropylique à 70 % SoluPrep^{MC} décrits dans ce document soutiennent l'efficacité et la sécurité de ceux-ci pour leur utilisation prévue.

Produits médicamenteux de 3M Canada

La réduction efficace de la charge bactérienne sur la peau des patients à l'aide d'antiseptiques topiques est une partie importante de la préparation avant les procédures médicales et chirurgicales effractives. Les indications apposées aux produits antiseptiques cutanés de 3M Canada sont :

<p>1</p> <p>Préparation antiseptique préopératoire de la peau</p> 	<p>2</p> <p>Pour la peau antiseptie avant à une procédure invasive</p> 	<p>3</p> <p>Pour réduire les bactéries sur la peau et les risques d'infection du site chirurgical</p> 
--	--	--

Les produits médicamenteux combinés contenant de gluconate de chlorhexidine et d'alcool isopropylique sont beaucoup utilisés dans plusieurs pays parce qu'ils sont reconnus pour leur action antiseptique rapide (due à l'alcool) et activité persistante (due au gluconate de chlorhexidine). Ils sont efficaces contre les bactéries à Gram positifs et à Gram négatifs, les champignons et les virus.

Les directives basées sur des études publiées et des normes de pratique recommandent l'usage des antiseptiques cutanés au gluconate de chlorhexidine pour la prévention des infections associées aux procédures médicales effractives.^{6,7,8} Les solutions combinant le gluconate de chlorhexidine et l'alcool isopropylique sont de plus en plus reconnues comme étant le premier choix étant donné l'étendue des études publiées. Il a été démontré que la combinaison du gluconate de chlorhexidine et d'alcool isopropylique est très efficace pour réduire les infections des sites chirurgicaux et les autres infections associées aux cathéters intravasculaires.^{9,10} L'excellente activité persistante offerte par le gluconate de chlorhexidine est d'une importance particulière dans la prévention des infections lorsqu'il est utilisé pour la préparation de la peau avant l'installation d'appareils effractifs laissés en place comme ceux pour les sites de cathéters intravasculaires.

Le développement et la conception de toutes les configurations de conditionnement des produits médicamenteux de 3M prennent en considération les points importants suivants :

- ▶ une barrière servant à conserver la puissance des ingrédients actifs;
- ▶ une barrière pour la prévention de la contamination microbienne;
- ▶ une barrière pour éviter la dégradation de la solution médicamenteuse;
- ▶ un applicateur compatible qui ne compromet pas l'intégrité de la peau du patient.

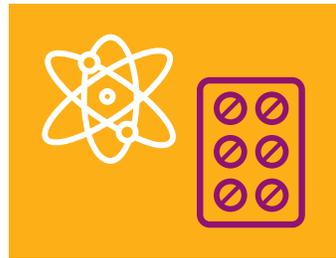
Bonnes pratiques de fabrication (BPF)¹¹

Les lignes directrices concernant les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux

**médicaments
pharmaceutiques**



radiopharmaceutiques



biologiques



et vétérinaires...



...et celles-ci ont été développées par Santé Canada en consultation avec des intervenants. Les lignes directrices concernent la division 2, partie C de la Loi et Règlement sur les aliments et drogues du Canada, et tous les fabricants de produits médicamenteux (incluant les antiseptiques) doivent s'y conformer afin d'assurer la sécurité et la qualité des produits médicamenteux finis. Les activités couvertes par les lignes directrices incluent :

- ▶ les locaux
- ▶ le personnel
- ▶ le contrôle de la fabrication
- ▶ l'équipement
- ▶ les essais des matières premières
- ▶ le contrôle de la qualité

De plus, les lignes directrices incluent un énoncé de stabilité soutenant la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament pour sa durée de vie entière. Un programme solide de nettoyage et de désinfection des milieux contrôlés utilisés lors de la fabrication des produits pharmaceutiques est une mesure importante de la prévention de la contamination microbienne. Durant la production, les produits médicamenteux peuvent être exposés à la contamination par des ingrédients pharmaceutiques, de l'eau traitée, des composants de conditionnement, du milieu de fabrication, de l'équipement de traitement et du personnel de la fabrication. Les bonnes pratiques de fabrication dictent les dimensions, la conception, la construction, les matériaux de construction et l'emplacement et l'acheminement adéquats des matières pour faciliter le nettoyage, l'entretien et l'exploitation pour la fabrication de produits médicamenteux. Les programmes de nettoyage et de désinfection doivent se conformer à des normes de propreté spécifiques, contrôler la contamination microbienne des produits et être conçus afin de prévenir la contamination chimique des ingrédients pharmaceutiques, des surfaces en contact avec le produit et / ou l'équipement, des composants de conditionnement et, ultimement des produits médicamenteux. Ces exigences s'appliquent aussi aux formes médicamenteuses non stériles pour lesquelles la contamination microbienne est contrôlée par la sélection d'ingrédients pharmaceutiques, d'équipements, de milieux de fabrication, de procédures de nettoyage approfondi, de mesures de contrôle de la qualité de l'eau utilisée et l'inclusion d'agents de conservation et de composants de conditionnement appropriés. Basé sur ces exigences, il est évident que les produits conformes doivent obéir à des normes rigoureuses.

Ces activités n'auraient aucun sens en l'absence d'un système de contrôle de la qualité adéquat servant à surveiller toutes les étapes de la fabrication et du conditionnement. La fermeture de l'établissement américain décrit ci-dessus est un exemple d'actions découlant de mécanismes de contrôle de la qualité inefficaces. 3M Canada complète des audits internes fréquents de tous les procédés de fabrication et de conditionnement. De plus, les inspecteurs de Santé Canada inspectent nos installations de façon régulière afin d'assurer la conformité aux normes de leurs lignes directrices.



Étude de l'efficacité clinique

3M Canada a développé et implanté un programme clinique complet pour ses produits antiseptiques médicamenteux basé sur les recommandations incluses dans la ligne directrice « Médicaments antiseptiques à usage humain », (2009/11/27).¹ Selon ce document, les produits approuvés pour « usage professionnel pour soins de santé » doivent « réduire les organismes transitoires et/ou résidents sur la peau dans un milieu de soins de santé ». Des données justificatives de l'efficacité incluant une démonstration de persistance de 6 heures doivent aussi être remises et approuvées.

Pour tous les produits médicamenteux à base de gluconate de chlorhexidine, 3M Canada a fait des études d'efficacité in vivo selon la norme 1173 de l'ASTM (*Standard Test Method for Evaluation of a Preoperative, Pre-catheterization, or Pre-injection Skin Preparation*). De plus, des études d'efficacité in vitro selon la norme EN13727 (*Chemical disinfectants and antiseptics—Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity of chemical disinfectants for instruments used in the medical area*)—méthode d'essai et exigences (phase 2, étape 1), inscrites dans la ligne directrice mentionnée ci-dessus, ont été complétées.

3M Canada encourage fortement tous les professionnels des soins de santé à demander aux fabricants de fournir des données sur l'efficacité de tous les produits antiseptiques utilisés dans leurs hôpitaux afin de s'assurer que ces produits sont conformes aux exigences actuelles de Santé Canada, comme décrites dans les lignes directrices.

En plus des essais requis par Santé Canada, 3M Canada a fait des études additionnelles afin d'évaluer l'efficacité de nos produits antiseptiques cutanés sous des conditions variées, incluant une étude ayant montré la capacité sporicide de SoluPrep^{MC} (Produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V) pour tuer les spores de *Geobacillus stearothermophilus* et *Bacillus atrophaeus* dans des produits finis et conditionnés à température ambiante.¹²

Contrôle de la qualité (CQ)

Tous les produits médicamenteux de 3M Canada relâchés pour la vente sur le marché ont été assujettis à des essais rigoureux de contrôle de la qualité durant la fabrication des solutions médicamenteuses ainsi que durant le conditionnement des produits finis (voir l'annexe 1 pour un aperçu détaillé du procédé).



Contrôle de la qualité durant
la fabrication des solutions
médicamenteuses



Contrôle de la qualité durant
le conditionnement
des produits finis



Fabrication



À la suite de la confirmation de la conformité de tous les ingrédients aux spécifications des essais, le lot est relâché et la solution en vrac intermédiaire est filtrée et transférée dans des réservoirs en préparation pour la phase de conditionnement du procédé de fabrication. L'eau purifiée utilisée pour la fabrication de nos produits médicamenteux provient d'un système d'alimentation en eau validé. L'eau purifiée utilisée durant la fabrication en vrac est testée quotidiennement pour la conductivité et le niveau de carbone organique total (COT), et testée hebdomadairement pour les niveaux microbiens. Les limites pour ces essais sont conformes aux exigences publiées de *U.S. Pharmacopeia* (USP).¹³

Conditionnement



Le procédé de conditionnement est complété dans un milieu contrôlé excédant les exigences physiques des bonnes pratiques de fabrication décrites dans ce document (voir la section sur les bonnes pratiques de fabrication à la page 13). Une liste incomplète des essais de contrôle de la qualité inclut des vérifications visuelles (dimensions, étiquettes, couleurs imprimées, numéro de lot, présence d'un applicateur), un essai sous vide et une vérification du poids complétés à toutes les heures.

Essai de relâche microbienne



La sécurité de patient et la fabrication de produits sécuritaires de qualité supérieure sont des priorités de l'entreprise. 3M Canada a développé des méthodes analytiques validées et à la fine pointe pour l'essai de tous ses produits antiseptiques. Les spécifications de relâche des produits médicamenteux sont conçues pour assurer la sécurité et l'efficacité de chaque lot fabriqué avant qu'il soit offert sur le marché.

Les méthodes de limite microbienne sont qualifiées afin de démontrer que les essais de numération microbienne, ainsi que les essais visant des microorganismes spécifiques, sont adéquats pour les solutions intermédiaires en vrac et les produits finis contenant du gluconate de chlorhexidine et d'alcool isopropylique. Les spécifications d'essais microbiens ne doivent pas seulement être conformes aux exigences de l'USP¹⁵ pour les produits pharmaceutiques cutanés, mais ils doivent aussi excéder les exigences plus rigoureuses de la *Therapeutic Goods Administration* (TGA)¹⁴ (Australie) concernant les limites de numération microbienne.

- ▶ La limite spécifiée par la spécification pour les essais microbiens des produits finis 3M doit être ≤ 10 cfu/mL, pour la **somme** de la numération microbienne totale en aérobie (*Total Aerobic Microbial Count* - TAMC) et la numération totale des levures et champignons (*Total Yeasts and Molds Count* - TYMC). Cette limite spécifiée est plus rigoureuse que la spécification de l'USP de ≤ 100 cfu/mL pour le TAMC **et de** ≤ 10 cfu/mL pour le TYMC.
- ▶ En plus de la limite ≤ 10 cfu/mL, la spécification de 3M exige que **la détection de la croissance de tout organisme entre 1 cfu/mL et 10 cfu/mL soit identifiée et assujettie à un procédé d'examen du risque complet**. Cet examen du risque déterminera la disposition du lot.
- ▶ En plus des exigences de l'USP, et selon les exigences de la TGA, l'absence de tout *Pseudomonadaceae* doit être observée.

Tableau 1 : Sommaire des critères d'acceptation pour les essais de limites microbiennes pour les antiseptiques

Essai 	Produit fini 3M	Formes dosifiées non stériles USP (usage cutané) ¹⁵	Formes dosifiées non stériles TGA (usage cutané et antiseptiques) ¹⁴
Numération microbienne totale en aérobie (TAMC)	Somme de TAMC et TYMC ≤ 10 cfu/mL (en cas de détection de toute croissance, compléter une enquête et identification)	≤ 100 cfu/mL	≤ 10 cfu/mL
Numération totale des levures et champignons (TYMC)		≤ 10 cfu/mL	Identique à USP
Détection de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence	Identique à USP
Détection de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence	Absence	Identique à USP
Détection de <i>Pseudomonadaceae</i>	Absence (en cas de présence, compléter une enquête et identification)	Not specified	Absence

Procédé pour limites microbiennes ne répondant pas aux spécifications (OOS) et enquête de l'examen du risque

Les standards pour les produits antiseptiques cutanés de 3M Canada exigent qu'aucune croissance ne soit détectée. Ceux-ci sont appuyés par un procédé d'enquête détaillé de *limites ne répondant pas aux spécifications* (OOS) pour les laboratoires ayant complété les essais microbiens des produits antiseptiques cutanés. Ce procédé assure que les rapports d'enquêtes des laboratoires offrent les données vitales servant à appuyer une approche et une équipe pluridisciplinaire (fabrication, médical, microbiologie, qualité, recherche et développement et affaires réglementaires) à la préparation de rapports d'enquêtes de qualité (QIR) et examens du risque.

Un résultat ne *répond pas aux spécifications* lorsque tout microorganisme est découvert au delà de la limite spécifiée de 10 cfu/mL. Si la croissance détectée dépasse cette limite pour les produits finis, le produit n'est pas relâché pour la vente sur le marché. Le protocole OOS est en place afin d'assurer que seuls les produits sécuritaires sont relâchés pour la vente sur le marché.

En plus du protocole pour les produits ne répondant pas aux spécifications, la croissance de *tout* microorganisme à un niveau inférieur à la limite spécifiée de 10 cfu/mL (entre 1 et 10 cfu/mL), enclenche le procédé d'enquête officielle de l'examen du risque. Le procédé d'examen du risque inclut, sans s'y limiter, l'identification de l'organisme, des essais répétés, une revue de la littérature médicale et scientifique, des études utilisant la solution antiseptique et le microorganisme découvert, une évaluation officielle et un procédé d'approbation de la part de notre personnel médical, technique, réglementaire et de qualité. Le procédé d'examen du risque doit établir de façon concluante que le produit est sécuritaire et exempt de contaminants nuisibles avant que le produit puisse être relâché sur le marché.

Application clinique

Le livre blanc décrit les procédés d'assurance de la qualité rigoureux auxquels la fabrication et la relâche des produits antiseptiques cutanés de 3M Canada doivent se conformer et qui nous permettent d'offrir à nos clients l'assurance que nos produits sont fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et sécuritaires pour l'usage. Dans un milieu de soins cliniques, il est aussi important que les antiseptiques cutanés soient appliqués de façon à prévenir la contamination. 3M Canada conditionne les antiseptiques cutanés à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} dans des volumes et formats conçus pour l'application dans les salles d'opération et d'autres milieux de soins de santé où des procédures médicales et chirurgicales effractives peuvent être complétées.



Des normes applicables en salle d'opération^{16,17} ont déterminé que la meilleure pratique pour l'application d'un antiseptique avant une procédure chirurgicale inclut l'application par un travailleur de la santé n'ayant pas fait le brossage de ses mains. Le but est de réduire le risque de contamination; ce risque est considéré comme élevé lorsque la personne ayant fait le brossage de ses mains prépare la peau. 3M Canada soutient cette norme de pratique pour les salles d'opération.



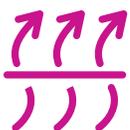
Plusieurs procédures médicales effractives complétées hors de l'environnement contrôlé et « stérile » de la salle d'opération requièrent l'usage d'un antiseptique cutané. Ces procédures peuvent être des procédés très simples tels que des ponctions veineuses périphériques avec un risque faible d'infection, ou des procédures à risque élevé d'infection tels que l'insertion d'un cathéter veineux central. La complexité de la technique stérile utilisée pour ces procédures varie. En conséquence, une technique d'application simple et sans contact peut suffire, ou l'adoption de pratiques plus rigoureuses pour les salles d'opération peut être requise.



Exemple d'application

Insertion d'un cathéter veineux central

L'application d'un antiseptique cutané avant l'insertion d'un cathéter veineux central stérile est un exemple d'une procédure « chirurgicale » comportant un risque élevé de contamination et d'infection, et celle-ci est souvent complétée au chevet du patient, un milieu comportant un risque plus élevé. 3M Canada recommande l'adoption de la norme de meilleure pratique pour la salle d'opération exigeant l'application de l'antiseptique cutané par une personne n'ayant pas fait le brossage de ses mains^{16,17} avant l'insertion d'un cathéter veineux central. La conformité à cette recommandation de meilleure pratique aidera à prévenir la contamination de la blouse stérile lorsque la personne est debout au chevet du patient et tendant les bras au-dessus d'une zone non stérile et non recouverte d'un champ chirurgical.



Un autre avantage de cette recommandation est d'offrir suffisamment de temps pour permettre à l'antiseptique cutané de sécher complètement avant de commencer la procédure.

Le séchage complet de l'antiseptique cutané optimise l'efficacité de la solution ainsi que l'adhérence du pansement tout en réduisant le potentiel pour l'irritation

de la peau pouvant survenir quand un pansement est appliqué sur la peau qui n'est pas complètement sèche.



Exemple d'application

Soins de maintenance, cathéter veineux central *in situ*

Les antiseptiques cutanés doivent aussi être utilisés pour nettoyer la peau du site d'un cathéter intravasculaire déjà en place au cours d'une procédure de changement de pansement. Puisque des bactéries résidentes se retrouvent dans les couches de la peau et peuvent repopuler la peau au cours du temps, même lorsque la peau est protégée à l'aide d'un pansement stérile¹⁸, ni la peau au site d'insertion, ni la portion du cathéter qui a été en contact avec la peau est considérée stérile. Durant cette procédure, il est impératif de maintenir l'asepsie afin que des microorganismes ne soient pas introduits par le travailleur de la santé. Dans la plupart des cas, l'application d'antiseptiques cutanés durant les soins d'entretien est complétée à l'aide d'une technique sans contact.

Parfois, durant un changement de pansement, il peut être nécessaire de toucher la peau (en portant des gants stériles) près du site d'insertion du cathéter central afin d'insérer un dispositif bien en place. Dans de tels cas, les mains gantées sont exposées à l'applicateur et à la solution antiseptique. Il est important de reconnaître que les solutions antiseptiques cutanées de 3M sont fabriquées et conditionnées selon les BPF et qu'elles sont conformes aux procédures de relâche microbienne rigoureuses décrites dans ce document. De plus, l'applicateur a été conditionné de façon à être immergé dans la solution de gluconate de chlorhexidine et d'alcool isopropylique, et des études internes ont montré la capacité sporicide de la solution à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC} pour tuer les spores de *Geobacillus stearothermophilus* et de *Bacillus atrophaeus* dans un produit fini conditionné. Dans le cadre d'un scénario de pratique décrit, en présumant que le travailleur de la santé a maintenu la technique aseptique, le contact entre l'applicateur et les gants stériles expose les gants à la solution ayant été utilisée plus tôt directement sur la peau du patient sur le site d'insertion du cathéter central ainsi que leur la portion du cathéter recouverte d'un pansement stérile. Nous sommes d'avis que la manipulation de l'applicateur et de la solution de gluconate de chlorhexidine et d'alcool isopropylique de cette façon sert à maintenir l'asepsie et à minimiser le risque en n'introduisant pas de microorganismes additionnels pouvant être nuisibles pour le patient.



Conclusions

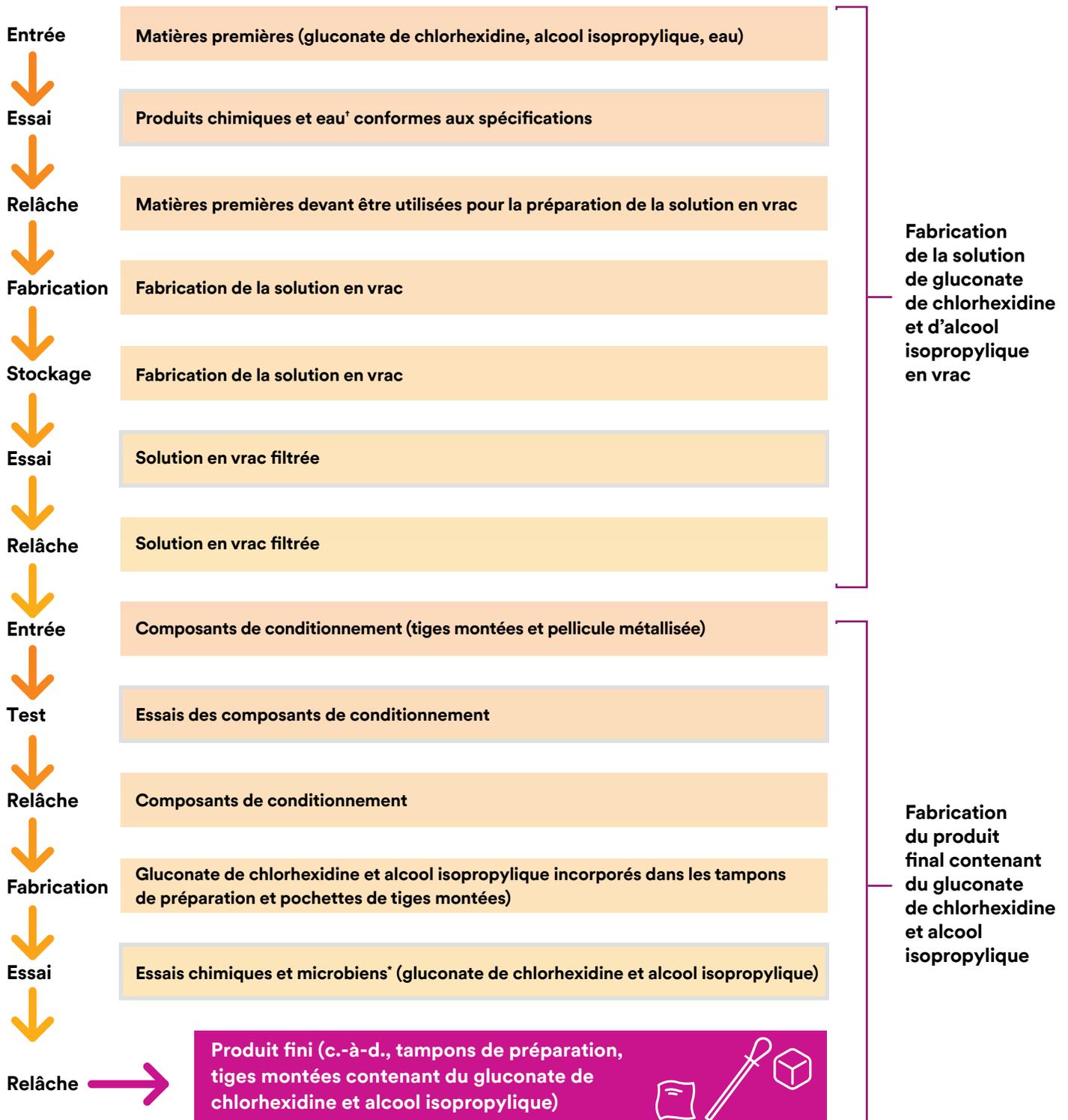
Les produits médicamenteux antiseptiques cutanés à base de gluconate de chlorhexidine de 3M Canada (incluant les produits à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC}) sont offerts sur le marché des soins de santé canadien depuis 2002. Depuis, plus de 1 milliard d'applications ont été complétées. *3M Canada est fière d'annoncer qu'aucun microorganisme nuisible n'a été découvert à l'intérieur de notre niveau de détection (≥ 1 cfu/mL) dans tous nos produits antiseptiques cutanés finis à base de gluconate de chlorhexidine et d'alcool isopropylique.*

Les solutions antiseptiques cutanées à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC} de 3M Canada ne sont pas des produits « stériles ». Les excellentes mesures d'assurance de la qualité décrites dans ce livre blanc ont été conçues pour assurer la qualité et la sécurité des produits médicamenteux de 3M au cours des procédés de fabrication et de conditionnement, et celles-ci excèdent les exigences de Santé Canada. Ces normes chimiques et microbiennes rigoureuses mises en place pour tester les matières premières et les produits finis offrent l'assurance que tous les lots de produits antiseptiques cutanés à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC} sont sécuritaires et qu'une analyse a été complétée prouvant qu'ils sont exempts de tout contaminant nuisible au moment de la relâche à nos clients.

Les essais internes ont démontré la capacité de la solution à base de gluconate de chlorhexidine à 2 % P/V et d'alcool isopropylique à 70 % V/V SoluPrep^{MC} 3M^{MC} de tuer les spores de *Geobacillus stearothermophilus* et de *Bacillus atrophaeus*, offrant aux clients un niveau d'assurance additionnel de la sécurité microbienne du produit.

Annexe 1

Schéma de procédé du contrôle de la qualité pour la fabrication et le conditionnement de 3M



* Les échantillons ont été envoyés au laboratoire d'essai pour des essais microbiens

[†] L'eau purifiée utilisée pour la fabrication des produits à base de gluconate de chlorhexidine et alcool isopropylique ou de gluconate de chlorhexidine aqueux est testée hebdomadairement pour les niveaux microbiens afin de s'assurer de leur conformité aux exigences de U.S. Pharmacopeia (USP).



Références

- ¹ Santé Canada. Ligne directrice – médicaments antiseptiques à usage humain, Ottawa, 27 novembre 2009, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/antiseptic_guide_ld-fra.php.
- ² DOLAN, S. A., C. Littlehorn, M. P. Glodé, E. Dowell, K. Xavier, A. C. Nyquist et J. K. Todd. « Association of Bacillus cereus infection with contaminated Alcohol Prep Pads », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 33 (2012), p. 7.
- ³ WEBER, D. J., W. A. Rutala et E. E. Sickbert-Bennett. « Outbreaks Associated with Contaminated Antiseptics and Disinfectants », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 51 (2007), pp. 4217 à 4224.
- ⁴ <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm239219.htm>
- ⁵ <http://fda.gov/Safety/Recalls/ucm247658.htm>
- ⁶ O'GRADY, N. P. et M. Alexander. « Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections », *Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*, *American Journal of Infection Control*, supplément 1, vol. 39, n° 4 (2011), pp. S1 à S34.
- ⁷ Infusion Nurse Society. « Infusion Nurses Standards of Practice », *Journal of Infusion Nursing*, supplément 1, vol. 34 (2011), pp. S6 à S96.
- ⁸ Soins de santé plus sécuritaires maintenant! Prévention des infections liées aux cathéters centraux, <http://www.patientsafetyinstitute.ca/fr/toolsresources/Documents/Interventions/Infections%20liées%20aux%20cathéters%20intravasculaires%20centraux/CIC%20trousse%20En%20avant.pdf>
- ⁹ DAROUICHE, R. O., M. J. Wall, K. M. Itani, Jr., M. F. Otterson, A. L. Webb, M. M. Carrick et coll. « Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis », *New England Journal of Medicine*, vol. 362, n° 1 (2010), pp. 18 à 26.
- ¹⁰ CHAIYAKUNAPRUK, N., D. L. Veenstra, B. A. Lipsky et S. Saint. « Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: A meta-analysis », *Annals of Internal Medicine*, vol. 136, n° 11 (2002), pp. 792 à 801.
- ¹¹ Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) – édition 2009, version 2 (GUI-0001), 4 mars 2011, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-fra.pdf.
- ¹² Données internes de 3M.
- ¹³ USP <1231> Water for Pharmaceutical Purposes ».
- ¹⁴ « Australian Regulatory Guidelines for Prescription Medicines, Appendix 17: Microbial quality of medicines », <http://www.tga.gov.au/pdf/pm-argpm-ap17.pdf>
- ¹⁵ USP <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products. Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use.
- ¹⁶ AORN. Perioperative Standards and Recommended Practices, Denver, Colorado, 2011.
- ¹⁷ AII SOC. Normes, lignes directrices et énoncés de position pour la pratique en soins infirmiers périopératoires, 9e édition, 2009.
- ¹⁸ BROWN, E., R. Wenzel et J. Hendley. « Exploration of the microbial anatomy of normal human skin by using plasmid profiles of coagulase-negative staphylococci: Search for the reservoir of resident skin flora », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 160, n° 4 (1989), pp. 644 à 650.
- ¹⁹ Transcription de la FDA, n° de document FDA-2012-N-1040, produits de préparation antiseptique préopératoire de la peau du patient. audience publique tenue le 12 décembre 2012.

Pour obtenir des renseignements cliniques et de ventes, veuillez contacter votre représentant 3M pour la prévention des infections.

3M

Produits offerts au Canada par
3M Canada
Division des solutions médicales
C. P. 5757
London (Ontario) N6A 4T1
Canada
1 800 563-2921
3M.ca/SkinPrep

3M et SoluPrep sont des marques de commerce de 3M, utilisées sous licence au Canada. © 2018, 3M. Tous droits réservés. 1805-11949 E BA-18-25759