

Résumé des études cliniques concernant l'obtention de la désignation de produit pour usage professionnel au Canada

Antiseptique cutané préopératoire à base de gluconate de chlorhexidine (GCH) à 2 % et d'alcool isopropylique (IPA) à 70 % SoluPrep<sup>100</sup> 3M<sup>100</sup>



se conformer afin de respecter les normes réglementaires visant l'homologation au Canada.



Ligne directrice - Médicaments antiseptiques à usage humain



Exigences relatives à l'efficacité et à l'innocuité



Normes réglementaires visant l'homologation au Canada

#### Cette ligne directrice décrit











Les produits antiseptiques pour la peau homologués pour l'usage dans les établissements de soins de santé canadiens doivent se conformer à des normes encore plus rigoureuses afin de recevoir la désignation de produit pour usage professionnel. Cette rigueur assure la protection optimale des patients exposés à des environnements et des organismes à risque élevé, pour lesquels les risques pour la sécurité sont les plus élevés. La ligne directrice de Santé Canada aide les professionnels de la santé à se conformer aux lois et à la réglementation applicables, en plus de les aider à sélectionner les produits antiseptiques pour la peau. Les produits antiseptiques destinés à un usage professionnel dans les établissements de soins de santé sont ceux indiqués pour réduire les organismes de passages et / ou résidants sur la peau dans un milieu de soins de santé comme les hôpitaux, les maisons de soins infirmiers, les cliniques et les cabinets dentaires.





menées par différents organisations indépendants de recherches cliniques pour 3M

À la suite de la mise en place de cette ligne directrice de Santé Canada, 3M a réalisé des études exhaustives *in vitro* et *in vivo* pour appuyer l'efficacité et l'innocuité des Produits pharmaceutiques SoluPrep<sup>MC</sup> 3M<sup>MC</sup>. Toutes ces études ont été menées par différents organisations indépendants de recherches cliniques pour 3M.





# Critères d'innocuité et d'efficacité – Ligne directrice – Médicaments antiseptiques à usage humain de Santé Canada <sup>1</sup>

Le tableau suivant est un sommaire des exigences d'innocuité et d'efficacité qu'un produit doit rencontrer pour que son usage soit autorisé au Canada à titre de préparation cutanée préopératoire.

## Type Méthode d'essai et critères d'approbation de données a) Données d'innocuité publiées et non publiées testant la tolérance locale, incluant : • irritation et sensibilité (en présence ou en l'absence de rayonnement UV, lorsque celui-ci est susceptible d'être un facteur de risque) et préférablement testé sur des êtres humains; photo-allergénicité et Sécurité photo-carcinogénicité, etc. b) En l'absence de preuve démontrant que les ingrédients médicinaux topiques ne sont pas absorbés systémiquement à un important niveau, des données de toxicité doivent être déposées. c) Les essais d'innocuité pour a) et b) doivent être effectués conformément aux méthodes d'essais pertinentes reconnues à l'échelle internationale (p. ex., OCDE, ICH) (Page 9) a) EN 13727 - Activité bactéricide • Réduction ≥ 5 log<sub>10</sub> après 60 minutes Efficacité in vitro b) EN 13624 - Activité fongicide • Réduction ≥ 4 log<sub>10</sub> après 60 minutes (Pages 33 à 38)



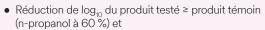
#### Type de données

#### Méthode d'essai et critères d'approbation

## Efficacité –

#### c) ASTM E1173 – Activité bactéricide

 Réduction ≥ 2 log<sub>10</sub> (sur les sites secs/abdomen) et réduction 3 log<sub>10</sub> (sur les sites humides/inguinal) après 30 secondes à une concentration de 80 % et alpha de 5 %;



• Activité persistante pendant ≥ 6 heures.







#### d) ASTM E2613 - Activité fongicide

- Réduction ≥ 2 log<sub>10</sub> sur les sites secs (abdomen) et humides (inguinal) après 30 secondes à une concentration de 80 % et alpha de 5 %;
- Réduction de log<sub>10</sub> du produit testé ≥ produit témoin (n-propanol à 60 %) et
- Activité persistante pendant ≥ 6 heures.







(Pages 33 à 38)

#### Essais in vivo



 Pour les organismes d'essai non-substituts : un rapport d'essai indépendant qui prouve l'activité antiseptique d'un produit.



• Chaque rapport d'essai in vivo devrait inclure des données provenant de trois lots distincts du produit.

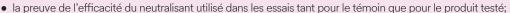


• Les essais devraient être effectués auprès d'un nombre suffisant de sujets par produit testé afin de satisfaire aux critères statistiques de la conception de l'essai clinique.

## Efficacité –

#### Les rapports d'essais doivent inclure au minimum :

Exigences générales • l'identification de la méthode standardisée utilisée pour vérifier l'efficacité du produit;



- le lien entre chaque essai et l'endroit spécifique d'application;
- le différentiel de temps (entre l'application du produit testé et la cueillette des organismes) utilisé dans l'essai, et si le temps indiqué était suffisant pour se conformer aux critères requis par l'activité spécifique;
- le nombre initial d'organismes d'essai;
- le numéro de lot, la date d'expiration et la date de fabrication de chaque lot testé;
- une vue d'ensemble du plan statistique et des hypothèses;
- les données brutes à l'appui;
- la preuve d'une période d'attente si une étude par permutation est réalisée ou si un sujet est réutilisé;
- les résultats sur la concentration inhibitrice minimale (CIM) du produit, si disponible;
  - au minimum, les essais doivent démontrer que la limite inférieure de l'intervalle de confiance est à la réduction logarithmique requise; et qu'une concentration de 80 % et un alpha de 5 % sont utilisés.
  - selon la faisabilité, aucun produit ne sera accepté si après son application le temps d'action effectif *in vivo* est supérieur à 30 secondes (pour un produit sans rinçage)





Études cliniques supportant l'innocuité et l'efficacité des produits médicamenteux à base de gluconate de chlorhexidine (GCH) à 2 % et d'alcool isopropylique (IPA) à 70 % SoluPrep<sup>MC</sup> 3M<sup>MC</sup>. Les renseignements sont applicables à tous les formats de produits médicamenteux à base de gluconate de chlorhexidine (GCH) à 2 % et d'alcool isopropylique (IPA) à 70 % SoluPrep<sup>MC</sup> 3M<sup>MC</sup>: Applicateur, éponges, tampons, lingettes et solution en vrac.

## A) Études de sécurité



Même si de nombreux rapports d'innocuité publiés et non publiés supportant l'innocuité des produits combinant le GCH et l'IPA sont disponibles, 3M Canada a mené trois études d'innocuité pour l'élaboration de la gamme de produits à base de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % SoluPrep<sup>MC</sup> 3M<sup>MC</sup>.



i) Évaluation du potentiel d'irritation primaire chez l'être humain (trois applications de 24 heures) <sup>2</sup>





Cette étude a testé différentes concentrations actives de GCH (1,5 %, 2,0 %, 2,5 % et 3,0 %), mais en utilisant une seule concentration d'IPA (70 %) afin d'étudier leur potentiel d'irritation après l'application de trois timbres cutanés d'essai de 24 heures. L'étude était composée de trois périodes d'exposition de 24 heures aux produits testés dans des conditions entièrement ou partiellement occluses. Chaque sujet a également été testé avec une solution aqueuse de polyvidone iodée à 10 %, un témoin positif (laurylsulfate de sodium) et un témoin négatif (une solution saline).



#### Résultats

La solution de GCH et d'IPA n'a provoqué aucune irritation visible dans des conditions semi-occluses (conditions d'usage clinique) lorsque testée à des concentrations chlorhexidine de 1,5 %, 2,0 %, 2,5 % et 3,0 %, tandis que la solution aqueuse de polyvidone iodée à 10 % a provoqué une très légère irritation.



#### ii) Test épicutané d'irritation cumulative (14 jours) 3

L'étude a comparé les solutions suivantes utilisées sur un groupe de sujets humains adultes en bonne santé : solution de GCH et d'IPA, solution aqueuse de polyvidone iodée à 10 %, IPA à 70 % et détergent aqueux à base de GCH à 4 %, laurylsulfate de sodium (témoin positif de l'irritation) et une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline, témoin négatif de l'irritation).

Tous les sujets ont reçu une application quotidienne du produit testé pendant 14 jours consécutifs. Les produits testés ont tout d'abord été appliqués sur un timbre cutané qui, par la suite, a été appliqué sur le dos des sujets dans des conditions occluses ou semi-occluses. Pour les applications ouvertes (sans timbre cutané), les produits testés étaient frottés directement sur la peau du bras pendant 30 secondes et ensuite séchés à l'air pendant 30 secondes. L'évaluation pour l'irritation cumulative était mesurée toutes les 24 heures.



#### Résultats

Sous des conditions semi-occluses (comme ce serait le cas lors d'un usage clinique), la solution de GCH / IPA a provoqué une irritation similaire à celle de la solution saline (contrôle négatif). La solution de GCH et d'IPA n'a provoqué aucune irritation durant la période de 14 jours lorsqu'elle était appliquée sans pansement (application ouverte)

L'étude confirme que la Solution SoluPrep™ 3M™ ne provoque pas d'irritation dans des conditions d'usage clinique et lorsqu'on la laisse sécher à l'air complètement avant de recouvrir le site d'un pansement semi-perméable ou d'une gaze.





#### iii) Test épicutané d'irritation à l'exposition répétée pour l'évaluation de la sensibilisation 4

L'étude a été réalisée auprès d'un groupe de sujets humains adultes en bonne santé afin d'évaluer la sensibilisation de contact après des applications répétées de la solution de GCH et d'IPA. La méthode d'essai utilisée est un timbre cutané d'essai répété (procédure Draize) sur le deltoïde du bras des sujets. Chaque sujet a reçu des applications de la solution de GCH et d'IPA (solution d'essai) et d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline, témoin négatif de l'irritation).

Les produits ont été appliqués neuf fois durant une période d'essai de 23 jours (période d'induction) et appliqués à nouveau au 36° jour (période de provocation). Le test de provocation consistait en deux applications de 48 heures – une sur un site vierge et l'autre sur le site original. Les sites ont été évalués approximativement 48 heures et 96 heures après l'application du timbre.



#### Résultats

Dans les conditions de cette étude (semi-occluse), la solution de GCH et d'IPA n'a démontré aucune preuve de sensibilisation. De plus, l'irritation provoquée par la solution de GCH et d'IPA était légèrement inférieure à celle du témoin négatif.



## B) Études d'efficacité (in vitro)



i) EN 13727 : Désinfectants et antiseptiques chimiques – Essai quantitatif de suspension pour l'évaluation de l'activité bactéricide des désinfectants chimiques pour les instruments utilisés dans le secteur médical <sup>5</sup>

#### Évaluation de la bactéricidie

Le produit, lorsque dilué avec de l'eau dure et testé selon la méthode d'essai de la section sous des conditions propres simulées (solution d'albumine bovine de 0,3 g/l), doit démontrer une diminution minimale de 5 log<sub>10</sub>.

L'activité bactéricide est évaluée contre 21 organismes d'essai sélectionnés par Santé Canada: Acinetobacter baumanii, Bacteroides fragilis, Enterococcus faecium, Enterococcus hirae, Escherichia coli K-12, Haemophilus influenza résistant à de multiples médicaments, Klebsiella pneumoniae et sous-espèce de pneumonie ainsi que ozaenae, Micrococcus luteus, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27583, Serratia marcesens, Staphylococcus aureus ATCC 6538, Staphylococcus aureus ATCC 29213, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumonia et Streptococcus pyogenes.



#### Résultats

La Solution SoluPrep<sup>™</sup> 3M<sup>™</sup> s'est avérée conforme aux exigences de la norme EN13727 : la réduction log<sub>10</sub> moyenne de chaque souche d'essai était > 5,00 log<sub>10</sub>.



#### ii) Concentration inhibitrice minimale (CIM): activité de la Solution SoluPrep™ 3M™ contre 1 104 isolats microbiens 6

En tout, 1104 isolats microbiens ont été testés durant cette phase de l'étude. De ceux-ci, 660 (59,8 %) étaient des isolats cliniques. Parmi cette microthèque d'isolats, les souches à résistance antimicrobienne connue ont été représentées. Les souches de la « Specific American Type Culture Collection » (ATCC) furent aussi incluses. Les CIM ont été déterminées à l'aide de la technique de microdilution en bouillon. Le milieu d'essai variait selon les espèces testées. Pour les calculs statistiques des CIM<sub>so</sub> et CIM<sub>so</sub>, les valeurs ont été arrondies à la prochaine valeur log<sub>o</sub> paire de la dilution.



#### Résultats

Les  $CIM_{50}$  et  $CIM_{90}$  étaient inférieures à 0,0064 % de GCH dans des concentrations d'IPA de 0,1422 % pour la majorité des espèces testées. Il n'y avait aucune espèce (incluant les anaérobies et les levures) présentant des CIM<sub>on</sub> supérieures à 0,0128 % de GCH dans des concentrations d'IPA de 0,2844 %.



EN 13624 : Désinfectants et antiseptiques chimiques – Essai quantitatif de suspension pour l'évaluation de l'activité fongicide des désinfectants chimiques pour les instruments utilisés dans le secteur médical 7

Le produit, lorsque dilué avec de l'eau dure et testé selon la méthode d'essai de la section sous des conditions propres simulées (solution d'albumine bovine de 0,3 g/l), doit démontrer une diminution minimale de 4 log<sub>10</sub>.

L'activité fongicide est évaluée contre deux organismes d'essai sélectionnés par Santé Canada : Candida albicans et Aspergillus Niger



#### Résultats

La Solution SoluPrep™ 3M™ s'est démontrée conforme aux exigences de la norme EN13614: La réduction log<sub>10</sub> moyenne pour chaque souche d'essai était > 4,00 log<sub>10</sub>.



## C) Études d'efficacité (in vivo)



i) ASTM E1173 : Étude de la préparation cutanée préopératoire conformément à la norme ASTM E1173 pour l'évaluation des capacités antimicrobiennes d'un produit testé et d'un témoin 8

Le but de l'étude était de déterminer l'efficacité immédiate et persistante de la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % administrée à l'aide de trois applicateurs différents. Le témoin était du 1-propanol à 60 %. Les produits testés et le témoin ont été assignés au hasard aux sujets à l'aide d'un programme généré par ordinateur de façon à ce que le produit testé soit appliqué d'un côté, et le témoin de l'autre. Les Produits SoluPrep ont été appliqués par des mouvements de va-et-vient répété sur les sites désirés sur une surface de traitement déterminée pour la durée requise. Des échantillons ont été prélevés après 30 secondes, 10 minutes et 72 heures pour fournir des données indicatrices à des fins préopératoires, préalables à l'insertion d'un cathéter et préalables à l'injection.

Santé Canada requiert un temps d'action in vivo de 30 secondes sur les sites secs et humides, et une action persistante de 6 heures. Bien que cela ne soit pas requis, prélever un échantillon à 72 heures est particulièrement important pour les dispositifs effractifs. Les essais cliniques ont démontré que l'activité antimicrobienne de la solution de GCH et d'IPA est efficace pendant une période minimale de 72 heures.



#### Résultats

Les résultats de l'étude confirment l'activité antimicrobienne immédiate et persistante des produits à base de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % SoluPrep™ 3M™.



#### ii) ASTM E1173 (couverture) : Évaluation de la réduction de la population microbienne sur une zone définie 9

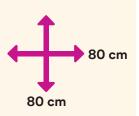
Deux différentes études indépendantes ont été effectuées. Le but de ces études était de déterminer le rapport entre la quantité de solution antiseptique utilisée et la surface de la zone de traitement pouvant être préparée efficacement à l'aide de la solution d'essai (rapport de quantité de solution par cm² de peau).

Dans le cadre de ces études, les Produits SoluPrep<sup>®C</sup> 3M<sup>®C</sup> (GCH à 2 % et IPA à 70 %) ont été appliqués par mouvements de va-et-vient répétés sur les sites désirés sur une surface de traitement déterminée pendant une durée requise. Les réductions logarithmiques de la flore résidente ont été mesurées à trois sites d'échantillonnage sur la surface de traitement (centre, mi-chemin et périphérie). La numération microbienne à ces sites d'échantillonnage, après la préparation de la peau, était cliniquement équivalente et ne présentait aucune différence statistique.



#### Résultats

Comme déterminé lors de ces études d'efficacité, 1 ml de solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % peut recouvrir une surface de peau sèche allant jusqu'à 80 cm² et demeurer conforme aux exigences d'efficacité énoncées dans les directives de Santé Canada. Les zones de traitement ou de couverture fondées sur les tests d'efficacité sont indiquées sur les étiquettes de produits



iii) ASTM E1173 : Étude de la préparation préopératoire de la peau conformément à la norme ASTM E1173 pour l'évaluation des capacités antimicrobiennes de trois applicateurs contenant une solution de gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'IPA à 70 %, d'un applicateur contenant du gluconate de chlorhexidine à 2 % et d'un applicateur contenant de l'IPA à 70 %<sup>10</sup>

Le but de cette étude clinique était de déterminer l'activité antimicrobienne immédiate et persistante du Produit SoluPrep<sup>16</sup> 3M<sup>166</sup> comparativement à ses composants individuels. Les données de réduction logarithmique de la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % ont été comparées aux données de réduction logarithmique de chaque composant.



#### Résultats

Les résultats confirment clairement l'activité antimicrobienne immédiate de l'alcool et l'activité persistante de la chlorhexidine pendant au moins 72 heures, démontrant une activité antimicrobienne de la formulation supérieure à celle des composants individuels.









## **b** ASTM 2613 Étude sur l'activité fongicide

3M a procédé à un programme complet d'études portant sur l'efficacité *in vitro* du produit, notamment contre des bactéries et des champignons/levures. De plus, un examen complet des rapports médicaux et des directives réglementaires concernant les exigences associées aux essais antifongiques et à l'efficacité de la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % à l'égard de la réduction des infections a été effectué.

Un aperçu de la justification des essais antifongiques effectués par 3M est donné ci-dessous :

- La norme E 2613 de l'ASTM (section 1.1) stipule que **cette méthode d'essai n'est pas destinée aux préparations cutanées préopératoires**. Puisque la Solution SoluPrep<sup>™</sup> 3M<sup>™</sup> sert à la préparation préopératoire de la peau, 3M n'a pas réalisé d'études d'efficacité *in vivo* selon la norme E 2613 de l'ASTM, mais a effectué deux essais fongiques *in vitro* (EN 13624 et CIM) supportant l'activité fongicide de la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % comme stipulé aux points B) a) ii et b) ci-dessus.
- La monographie de la FDA portant sur les produits antiseptiques exige un essai in vitro contre les levures (espèces Candida et Candida albicans) pour les antiseptiques cutanés préopératoires. Cependant, la monographie de la FDA n'exige pas d'essai in vivo supportant l'activité antifongique.
- De plus, les organismes de réglementation du Royaume-Uni (MHRA) et de la France (ANSM) n'exigent pas d'essai *in vivo* supportant l'activité antifongique.
- Il est généralement reconnu que les solutions d'alcool de 70 % à 92 % (Ali et coll., 2001<sup>12</sup>; Mangram et coll., 1999<sup>13</sup>; Kampf et Kramer, 2004<sup>14</sup>) présentent une bonne activité antifongique et que les champignons et les levures sont habituellement sensibles à la chlorhexidine (Denton, 2001<sup>15</sup>). À part les deux composants actifs (GCH à 2 % et IPA à 70 %), la solution antiseptique pour la peau SoluPrep<sup>16</sup> 3M<sup>16</sup> ne contient pas d'ingrédients additionnels pouvant affecter de façon négative l'efficacité antimicrobienne de la formule.
- 3M a effectué l'essai in vitro requis par la norme EN 13624 qui évalue l'activité fongicide de la solution de GCH et 2 % d'IPA à 70 % contre *Aspergillus brasiliensis* et *Candida albicans*. De plus, une étude de CIM a été effectuée contre 109 souches de levures (quatre espèces : *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*). Les deux essais ont confirmé l'excellence de l'activité antifongique de la Solution antiseptique pour la peau à base de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % SoluPrep<sup>50</sup> 3M<sup>50</sup>.
- Dans le cadre d'un article récent passant en revue les infections fongiques invasives dans les services de soins intensifs, Shoham et Marwaha (2010)<sup>16</sup> ont découvert que la majorité des infections fongiques invasives étaient dues aux espèces Candida. Les espèces Candida (incluant Candida albicans) font partie de la flore microbienne normale de la peau et des mugueuses, et elles peuvent être détectées chez 71 % de la population en santé. Les infections superficielles et invasives à Candida sont plus fréquentes chez les patients immunodéprimés. Les études supportant l'origine possible de la peau dans les cas des bactériémies à Candida sont rares et incomplètes. La plupart des cas d'infection à Candida rapportent que le système gastro-intestinal est à l'origine du micro-organisme. La pénétration de l'organisme dans les tissus et les capillaires à partir des muqueuses est une hypothèse (Mavor et coll., 2005)<sup>17</sup>. Ces cas d'infection à Candida ne peuvent être enrayés par l'application d'antiseptiques topiques pour la peau. Candida parapsilosis semble être une exception qui se produit plus fréquemment chez les patients avec un cathéter veineux central, suggérant une origine cutanée (Mavor et coll., 2005)17.

- L'étude de la CIM complétée démontre la sensibilité importante de Candida parapsilosis à une solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 %
  il a été démontré que la CIM<sub>90</sub> était équivalente à celle d'une solution de GCH à 0,0064 % et d'IPA à 0,1422 %. La concentration de chlorhexidine dans la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70% excède de beaucoup la CIM<sub>90</sub>.
- Selon les directives pour la prévention des infections du champ opératoire des CDC (Mangram et coll., 1999)<sup>13</sup>, le taux d'incidence des infections fongiques du champ opératoire était de 0,3 par 1 000 congés en 1995. La directive stipule que les infections fongiques du champ opératoire sont causées par des espèces Candida et que les champignons provenant de sources exogènes et endogènes sont rarement la cause d'infections du champ opératoire. Les infections fongiques du champ opératoire sont présentes principalement chez les patients très malades ou immunodéprimés (Mangram et coll., 1999)<sup>13</sup>.
- Concernant les produits SoluPrep<sup>MC</sup> 3MMC, la Compagnie 3M Canada n'a pas stipulé un effet antifongique sur l'étiquette du produit comme proposé par la directive de Santé Canada. L'indication du produit est pour « réduire la présence de bactéries sur la peau afin de diminuer les risques d'infections du champ opératoire », plutôt que pour « réduire la présence de bactéries et de champignons sur la peau afin de diminuer les risques d'infections du champ opératoire ».

#### Activité fongicide

3M Canada croit que le programme complet d'études d'efficacité *in vitro* (bactéries et champignons/levures) et l'analyse de publications médicales confirmant la réduction des infections (bactériennes et fongiques) offrent des preuves suffisantes de l'efficacité antimicrobienne à large spectre de la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 %, et que des études cliniques supplémentaires selon la norme E 2613 de l'ASTM ne sont pas nécessaires.



### Conclusion générale des études d'innocuité et d'efficacité

Plus de 2 000 expositions de la peau à une solution de GCH et d'IPA ont été effectuées durant la mise au point du produit et des essais cliniques d'innocuité pour les Produits SoluPrep<sup>wc</sup> 3M<sup>wc</sup>. Aucune des études d'irritation de la peau et des études de sensibilisation chez les sujets humains n'ont démontré des irritations ou une sensibilisation, une fois les produits appliqués conformément aux directives. Comme pour tous les antiseptiques cutanés, laisser complètement sécher les solutions à base de chlorhexidine et d'alcool sur la peau avant l'application d'un pansement. Afin de minimiser l'irritation, utiliser de la gaze ou des pansements transparents semi-occlusifs.

Aucune des études d'irritation de la peau et des études de sensibilisation chez les sujets humains n'ont démontré des irritations ou une sensibilisation, une fois les produits appliqués conformément aux directives.



Les résultats des études portant sur l'efficacité confirment que la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % SoluPrep<sup>MC</sup> 3M<sup>MC</sup> est conforme à la ligne directrice de Santé Canada : Médicaments antiseptiques à usage humain¹.



De plus, les résultats démontrent l'activité persistante prolongée de la formule pendant au moins 72 heures.



L'excellente activité persistante du GCH est particulièrement importante dans le cadre de la prévention des infections lorsqu'il est utilisé pour la préparation de la peau lorsque des dispositifs effractifs comme des cathéters intravasculaires sont laissés en place.



Les sommaires des études ci-dessus offrent les preuves scientifiques utilisées pour l'élaboration et le soutien des modes d'emploi fournis avec les produits.

## Mode d'emploi des Produits médicamenteux à base de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % SoluPrep<sup>M°</sup> 3M<sup>M°</sup>

#### Temps d'application

Les temps d'application utilisés au cours des études portant sur l'efficacité de la solution de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % étaient les suivants :

i. Utilisation préalable à l'injection, à l'insertion du cathéter (vasculaire) et préopératoire (site sec)



ii. Utilisation préopératoire (site humide)



### Méthode d'application

L'application de notre antiseptique pour la peau à base de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % nécessite une technique qui diffère de la pratique traditionnelle. Traditionnellement, on applique les solutions antiseptiques pour la peau en effectuant un mouvement unique carré ou circulaire concentrique en travaillant du centre vers la périphérie de la région préparée. On a mis ces méthodes au point pour les produits moins efficaces à un seul ingrédient pour lesquels les preuves scientifiques scientifiques quant à leur efficacité faisaient défaut. L'activité supérieure des solutions à base de GCH et d'IPA, comparativement à ces produits à un seul ingrédient, a été démontrée <sup>18, 19</sup>. Il est important de reconnaître que le mécanisme de l'action ainsi que les techniques d'application optimales peuvent varier selon les produits antiseptiques pour la peau.

## Méthode d'application d'essai

Au cours de nos études, les produits antiseptiques ont été appliqués en utilisant un mouvement de friction de va-et-vient. Il a fallu faire des mouvements horizontaux au centre de la zone de traitement, puis sur le pourtour, pour ensuite répéter le mouvement sur la surface désirée pendant 15 secondes.



Le mouvement de va-et-vient continu a ensuite été répété sur la même zone à la verticale pendant 15 secondes supplémentaires afin d'obtenir le temps d'application requis de 30 secondes pour un site sec.

Remarque: le temps d'application doit être prolongé si le site étant préparé est un site dit « humide » (p. ex., l'aine), car de tels sites sont beaucoup plus colonisés par les organismes. Consulter l'encart de l'emballage pour obtenir de plus amples renseignements sur l'application sur une région humide.



#### Résultats

- D'un point de vue statistique, ont a observé des réductions logarithmiques équivalentes au centre ainsi qu'aux extrémités de la surface traitée.
- Manière efficace et éprouvée d'appliquer le produit qui ne cause pas la contamination de la zone de traitement.

Remarque : Le produit a été appliqué à répétition à partir des bords en allant vers le centre (contrairement à la méthode traditionnelle d'application en cercle ou en carré) sans accroissement du nombre de bactéries observées au centre.

L'objectif consiste à appliquer la solution pendant 30 secondes en frottant dans deux directions pour optimiser l'adhérence de la chlorhexidine aux couches de la peau.

La méthode d'application avec mouvements de va-et-vient a été mise au point à la suite de recherches approfondies et d'essais in vivo. Cette méthode est nécessaire afin d'obtenir le plus haut niveau d'efficacité en matière de réduction logarithmique et de persistance de la solution. L'effet mécanique de cette méthode d'application permet à la solution de pénétrer dans les couches de la peau où les bactéries résidentes se retrouvent. La perturbation de la couche de sébum, de la sueur et des matières organiques présentes à la surface de la peau par l'application d'un antiseptique combinée à un mouvement mécanique de va-et-vient permet au produit de pénétrer les couches de la peau, assurant ainsi une réduction bactériologique logarithmique optimale.

Dans le cadre de nos études cliniques, il a été démontré que les mouvements répétés de va-et-vient constituaient la méthode la plus efficace pour se conformer aux exigences strictes mises en place dans la ligne directrice de Santé Canada. (Page 5 de ce document)

### **Application simple**

Les études cliniques effectuées avec les produits médicamenteux à base de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % SoluPrep<sup>MC</sup> 3M<sup>MC</sup> démontrent que l'efficacité requise a été atteinte avec une seule application de la solution antiseptique.

Remarque : L'application de couches multiples de solution antiseptique sur le site peut augmenter le risque d'irritation de la peau en raison du volume supplémentaire de produit utilisé.

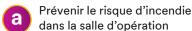
## Délai de séchage

Il importe de bien laisser sécher la solution médicamenteuse pour les raisons ci-dessous.

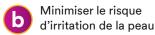








en présence de sources d'inflammation comme l'électrocautère et le laser. En présence d'une source d'inflammation, un temps de séchage minimal de 3 minutes est requis sur une peau sans poils avant d'effectuer le drapage et de débuter l'intervention. En présence de poils, prévoir jusqu'à 1 heure;



si le site est recouvert d'un champ ou d'un pansement;



Obtenir une réduction bactérienne maximale

La réduction logarithmique bactérienne est proportionnelle à la durée de contact de la solution avec la peau. Des échantillons pour tester l'efficacité ont été obtenus après un séchage à l'air complet de la zone de traitement.

Voici, en bref, les points importants liés à l'application de la solution antiseptique à base de GCH à 2 % et d'IPA à 70 % :



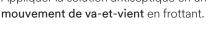


Appliquer suffisamment de solution antiseptique pour bien couvrir la surface visée. La zone de traitement varie selon la forme posologique.

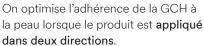














Le temps d'application dépend du produit utilisé et du site d'insertion du cathéter. Appliquer la solution antiseptique en suivant la durée d'application indiquée sur l'étiquette.







S'assurer que l'antiseptique est appliqué sur toute la surface de la peau qui sera exposée par l'ouverture du champ, manipulée en utilisant des gants stériles pendant l'intervention ou qui sera recouverte du pansement fini.





complètement avant l'application d'un champ ou d'un pansement ou l'utilisation d'une source d'inflammation. Le temps de séchage peut varier selon le volume de produit appliqué, la superficie de la surface préparée

et l'endroit du corps où elle se trouve, la

Permettre à l'antiseptique de sécher à l'air



Toujours consulter les directives détaillées du fabricant indiquées sur les étiquettes et les encarts de l'emballage.

pilosité ou l'absence de pilosité, l'humidité, etc.

## Conformité à la ligne directrice de Santé Canada de 2009 : Médicaments antiseptiques à usage humain

Démontrer la conformité à la ligne directrice de Santé Canada est important puisque cela produit les données probantes générées par les essais qui ont été effectués conformément aux méthodes d'essai normalisées; et pour les études *in vivo*, dans les conditions d'utilisation prescrites sur l'étiquette.

Puisque les risques d'une exposition à des organismes pouvant causer des infections nosocomiales sont plus élevés dans les milieux de soins de santé, les antiseptiques visant à réduire les organismes transitoires et résidents sur la peau doivent se conformer aux exigences les plus rigoureuses pour l'usage professionnel dans les établissements de soins de santé. Cette désignation assure l'efficacité optimale du produit et la sécurité des patients avant les interventions effractives. (Ligne directrice de Santé Canada, page 32)

#### Comment vérifier la désignation d'usage professionnel d'un produit antiseptique?

La base de données des produits pharmaceutiques de Santé Canada<sup>20</sup> et la base de données sur les produits de santé naturels homologués<sup>21</sup> représentent les produits dont l'utilisation a été approuvée au Canada. S'ils sont approuvés en vertu de la nouvelle ligne directrice, les circonstances spécifiques selon lesquelles ils doivent être utilisés en fonction des essais d'innocuité et d'efficacité qui ont été fournis à Santé Canada, seront indiqués. Santé Canada a déterminé que ces milieux / catégories d'utilisation étaient les suivants : usage personnel domestique ou commercial, usage professionnel dans les établissements alimentaires et usage professionnel dans les établissements de soins de santé. Santé Canada s'attend à ce que les produits à usage professionnel obtiennent ce nouvel étiquetage amélioré. (Ligne directrice de Santé Canada, page 2)

Lorsque la conformité aux exigences de Santé Canada a été prouvée et que la désignation pour usage professionnel a été accordée, le produit apparaîtra sous la rubrique des « hôpitaux / établissements de la santé » dans la base de données de produits pharmaceutiques et la base de données des produits de santé naturels homologués. Voir la Figure 1.

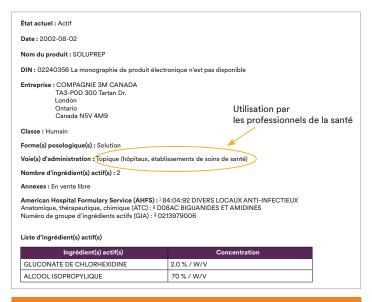




Figure 1

Figure 2

La vérification de l'étiquette du produit est une autre façon d'identifier les produits ayant reçu une désignation pour usage professionnel au Canada. Les méthodes d'essai in vivo (p. ex., « conforme à la norme EN 1173 » doivent être indiquées sur l'étiquette. De plus, toutes les limites des essais doivent être clairement indiquées sur l'étiquette du produit. Voir la Figure 2.

Une réduction efficace de la charge bactériologique sur la peau du patient par l'usage d'antiseptiques topiques est une partie importante de la préparation préalable aux interventions médicales et chirurgicales effractives. L'utilisation d'antiseptiques pour la peau ayant démontré leur efficacité dans le cadre d'évaluations selon les normes canadiennes rigoureuses pour les produits à usage professionnel offre une protection et une assurance de la sécurité maximales pour les patients.



- <sup>1</sup> Ligne directrice de Santé Canada : Médicaments antiseptiques à usage humain, Ottawa 2009/11/27. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/antiseptic\_guide\_ld-fra.pdf
- <sup>2</sup> Étude 01-108751-76
- <sup>3</sup> Étude SLM-SC-01 (01-108088-76)
- <sup>4</sup> Étude SLM-SC-02 (01-105168-76)
- <sup>5</sup> Étude SLM-SC-01212 (01100633-201)
- <sup>6</sup> Étude SLM: ITSSTK-01
- <sup>7</sup> Étude 100934-201
- <sup>8</sup> Étude 100611-103
- 9 Études 090934-150.01 et 120314-103.01
- 10 Étude 091023-103
- <sup>11</sup> Étude 090527-103
- <sup>12</sup> ALI, Y., M. J. Dolan, E. J. Fendler et coll. Alcools. Dans: Block S. S., éd. « Disinfection, Sterilization, and Preservation », 5e éd. Philadelphie: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 229 à 253, 2001.
- <sup>13</sup> MANGRAM, A. J., T. C. Horan, M. L. Pearson et coll. « Guideline for prevention of surgical site infection », 1999. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infect. Control Hosp. Epidemiol., vol. 20, n° 4 (1999), pp. 247 à 278.

- <sup>14</sup> KAMPF, G. et A. Kramer. « Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs », Clin. Microbiol. Review, vol. 17, n° 4 (2004), pp. 863 à 893.
- <sup>15</sup> DENTON, G. W. Chlorhexidine, Dans: Block SS, éd. « Disinfection, Sterilization and Preservation », 5e éd. Philadelphie, pp. 321 à 336, 2001.
- <sup>16</sup> SHOHAM, S. et S. Marwaha. « Invasive fungal infections in the ICU », J. Intensive Care Med., vol. 25, n° 4 (2010), pp. 78 à 92.
- MAVOR, A. L., S. Thewes S et B. Hube. « Systemic fungal infections caused by Candida species: epidemiology, infection process and virulence attributes. Current Drug Targets », vol. 6 (205), pp. 863 à 874.
- <sup>16</sup> Darouiche, R. O., M. J. Wall, fils, K. M. Itani, M. F. Otterson, A. L. Webb, M. M. Carrick et coll. « Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis », N. Engl. J. Med., vol. 362, n° 1 (2010), pp. 18 à 26.
- <sup>19</sup> 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 », Ann. Intern. Med., vol. 136, n °11 (2002), pp. 792 à 801.
- $^{\rm 20}\,http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp$
- <sup>21</sup> http://webprod3.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/index-fra.jsp

Pour obtenir des données cliniques et des renseignements sur les ventes, veuillez communiquer avec le représentant des ventes de la Division des solutions pour la prévention des infections de 3M de votre région.

### **3M**

Produits offerts au Canada par la : Division des solutions pour la prévention des infections de 3M 3M Canada C.P. 5757 London (Ontario) N6A 4T1 Canada 1800 563-2921 3M.ca/Healthcare

**3M Soins de santé** 2510 Conway Avenue St. Paul MN 55144-1000 É.-U. 1800 228-3957