



# ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET DE L'INNOCUITÉ DES LINGETTES IMPRÉGNÉES DE GLUCONATE DE CHLORHEXIDINE POUR LE NETTOYAGE QUOTIDIEN DE LA PEAU EN MILIEU HOSPITALIER

## RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE (03-20)

Martin Bussières, B.Sc., MAP  
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

### CONTEXTE

Le présent rapport de veille scientifique fait suite à la publication à l'automne 2019 d'une revue systématique par Lewis *et al.* de la collaboration Cochrane portant sur les bains de chlorhexidine pour la prévention des infections nosocomiales aux soins intensifs [1].

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec-Université Laval (ci-après « CHU de Québec ») a publié en 2011 une note informative portant sur l'utilisation des lingettes imprégnées de gluconate de chlorhexidine comme mesure ponctuelle de nettoyage de la peau chez les patients hospitalisés. L'UETMIS avait conclu que cette mesure était une approche dont l'efficacité n'était pas démontrée dans un contexte de décolonisation de la peau aux bactéries multirésistantes soit : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) et *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [2]. Une mise à jour de l'avis de l'UETMIS a été réalisée et publiée en 2017 avec la collaboration de l'équipe de la prévention et contrôle des infections (PCI) et d'un groupe de travail du CHU de Québec en raison de l'ajout de nouvelles connaissances scientifiques concernant l'efficacité et la sécurité de l'usage de gluconate de chlorhexidine (lingettes ou solution) pour les bains sur les unités de soins critiques [3]. Le rapport ciblait la population des adultes hospitalisés dans une unité de soins intensifs ou de soins de courte durée avec éclosion de pathogènes. L'indicateur primaire recherché était l'incidence d'infections nosocomiales à SARM, ERV, *C. difficile* ou aux bacilles à Gram négatif multirésistants (BGNMR). La colonisation des

patients par des microorganismes multirésistants (SARM, ERV, *C. difficile* et BGNMR) et les bactériémies associées aux cathéters représentaient les indicateurs secondaires considérés. Les réactions cutanées, les cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie de même que la résistance des microorganismes au gluconate de chlorhexidine sont les principaux effets indésirables qui ont été recherchés pour évaluer l'innocuité. L'analyse portait sur les données provenant de sept guides de pratique, dix revues systématiques avec ou sans méta-analyse, six essais cliniques randomisés (ECR) et 14 études observationnelles.

À la lumière des données probantes révisées, l'UETMIS a fait les constats suivants : 1) le nettoyage quotidien de la peau avec une solution ou des lingettes imprégnées de gluconate de chlorhexidine est une mesure de prévention qui semble efficace sur les unités de soins intensifs pour réduire la colonisation au SARM et possiblement les bactériémies nosocomiales. Toutefois, les faiblesses au plan méthodologique des études retenues, dont la présence de multiples co-interventions, limite la portée de ces résultats en particulier pour l'ampleur de l'effet observé du gluconate de chlorhexidine sur la prévention des infections nosocomiales. En effet, la qualité des données disponibles ne permet pas de se prononcer sur la relation entre le gluconate de chlorhexidine utilisé pour le nettoyage de la peau et le taux de bactériémies au SARM, à l'ERV ou à d'autres bactéries multirésistantes; 2) En absence de données sur le sujet, l'UETMIS n'a pas été en mesure de statuer sur le rôle du nettoyage quotidien à l'aide de lingettes ou d'une solution de gluconate de chlorhexidine pour les patients hospitalisés dans une unité de soins de courte durée avec éclosion de pathogènes; 3) l'usage du gluconate de chlorhexidine pour le nettoyage de la peau a un profil de sécurité acceptable; 4) le gluconate de chlorhexidine n'est pas une mesure de prévention à systématiser à l'ensemble des unités de soins intensifs au CHU de Québec. Dans ses recommandations, l'UETMIS mentionne que l'utilisation de lingettes de gluconate de chlorhexidine pour le nettoyage de la peau pourrait être un complément possible sur les unités de soins intensifs aux prises avec des cas d'infections qui ne sont pas sous contrôle, et ce, en parallèle avec l'optimisation des autres mesures de prévention et contrôle des infections.

### LEWIS *et al.* (2019)

La revue systématique de la collaboration Cochrane avait pour objectif d'évaluer l'effet des bains à l'aide de gluconate de chlorhexidine sur la fréquence d'infections nosocomiales chez les patients hospitalisés aux soins intensifs [1]. Une recherche documentaire exhaustive a été réalisée dans plusieurs bases de données indexées jusqu'au 10 décembre 2018. La littérature grise et les références des études incluses ont également été révisées. Les auteurs ont exclu les études menées en néonatalogie.

Les ECR avec un devis parallèle ou croisé, de même que les études randomisées par grappes ont été retenus.



Les études d'intérêt devaient porter sur le nettoyage de la peau avec du gluconate de chlorhexidine peu importe la méthode (solution, gel ou lingette) en comparaison à une méthode alternative (p. ex. : savon et eau) ou aucun nettoyage. La fréquence de l'intervention était variable et pouvait s'effectuer sur une base quotidienne ou hebdomadaire. Les études dans lesquelles une seule partie du corps était nettoyée ont été exclues. L'indicateur primaire de l'étude était le taux global d'infections nosocomiales (*hospital-acquired infections*). Les infections nosocomiales incluaient les bactériémies associées ou non aux cathéters centraux, les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, les infections urinaires associées à l'insertion d'un cathéter ainsi que les infections aux microorganismes multirésistants tels que le SARM et l'ERV. La mortalité, la durée de séjour aux soins intensifs et les effets indésirables (p. ex. : irritation de la peau) ont également été évalués.

Les étapes de sélection des études, d'évaluation de la qualité méthodologique, d'extraction des données de même que l'évaluation des risques de biais ont été effectuées par deux évaluateurs indépendants. La qualité des preuves a été évaluée à l'aide du système de gradation GRADE. Les analyses de sous-groupes (selon la gravité de la maladie, l'âge des participants et l'utilisation de dispositifs invasifs) qui avaient été planifiées *a priori* n'ont pas été réalisées en raison du petit nombre d'études disponibles. Les auteurs ont exploré les effets potentiels reliés aux risques de biais de sélection, aux données manquantes concernant les indicateurs de résultats, au modèle utilisé pour la méta-analyse ainsi qu'aux types de devis.

Un total de huit ECR a été inclus, soit quatre devis de type parallèle (1 537 patients) et quatre autres de type randomisation par grappe (23 unités de soins intensifs, 22 935 patients). Les auteurs ont également identifié un ECR dont les données étaient non publiées et deux autres en cours. Les études incluses ont porté sur le nettoyage de la peau avec des lingettes imprégnées de gluconate de chlorhexidine à 2 % ou d'une solution de chlorhexidine à 4 % comparé à une méthode alternative soit de l'eau et du savon ou des lingettes sans agent antimicrobien. Les résultats de la méta-analyse (8 études; 21 924 patients) suggèrent des taux d'infection nosocomiales pour 1000 patients-jours de 7,8 avec l'usage d'une solution de chlorhexidine et de 9,5 avec l'usage d'eau et de savon, soit une différence des taux de 1,7 (intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 0,12 à 3,29). Selon les analyses de sensibilité réalisées par les auteurs, la différence de taux d'infections nosocomiales serait très faible (différence de taux de 1,26, IC à 95 % de 0,21 à 2,72) lorsqu'une étude avec peu de patients et ayant une forte influence sur les résultats était retirée de l'analyse.

Par ailleurs, les auteurs mentionnent qu'il n'est pas clair, à la suite de leur analyse (4 études; 15 798 patients), que l'usage de gluconate de chlorhexidine sur les unités de soins critiques réduise la mortalité (rapport de cotes de 0,87; IC à 95 % : 0,76 à 0,99) en raison de la faiblesse de la preuve. En ce qui concerne la durée de séjour aux soins intensifs et les effets indésirables, il n'a pas été possible selon les auteurs de combiner les résultats pour ces indicateurs dans une méta-analyse. La qualité globale des preuves a été jugée de niveau très faible par les auteurs qui justifient ce point par l'absence d'insu dans sept des huit études. Les autres raisons invoquées portent sur le risque élevé de divers biais dans les études originales, la présence d'éléments d'imprécision et d'incohérences dans les résultats ainsi

que la possibilité que les patients inclus dans les études aient acquis une infection nosocomiale avant leur recrutement.

Les auteurs ont conclu qu'il était difficile de déterminer si l'usage de gluconate de chlorhexidine pour les bains réduit la fréquence des infections nosocomiales, la mortalité ainsi que la durée de séjour aux soins intensifs étant donné le très faible niveau de preuves des données disponibles. Pour les mêmes raisons, ils mentionnent également ne pas être en mesure de déterminer si l'utilisation de gluconate de chlorhexidine augmente les cas de réactions cutanées.

## COMMENTAIRES

La méta-analyse de Lewis *et al.* a porté sur les résultats de huit ECR dont un n'était pas disponible [4] au moment de la publication du rapport de l'UETMIS en 2017 [3] et deux autres qui ont été exclus en raison de la population ciblée par l'étude soit des enfants [5] ou du type de publication (résumé de congrès [6]). Dans l'ensemble, les conclusions présentées dans la méta-analyse de Lewis *et al.* [1] concordent avec celles de l'UETMIS publiées en 2017 [3] sur le fait que les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur la relation entre le gluconate de chlorhexidine utilisé pour le nettoyage de la peau et les infections nosocomiales pour la population des soins intensifs. Essentiellement, la faible qualité méthodologique des études originales ainsi que les nombreuses sources de biais rapportées contribuent à un niveau élevé d'incertitude des preuves disponibles. Lewis *et al.* rapportent que l'insu des intervenants a été effectué dans un seul ECR. Cette problématique liée à l'insu des intervenants a également été soulevée dans le rapport de l'UETMIS comme une limite méthodologique importante.

Il est également fait mention dans le rapport de l'UETMIS de la présence d'hétérogénéité clinique dans les études originales. Par exemple, la diversité des types d'unités de soins intensifs dans lesquelles les études ont été menées pourrait avoir influencé le risque d'infection. Plusieurs informations importantes étaient manquantes dans les études comme par exemple les caractéristiques des patients, le nombre de patients, le nombre d'hôpitaux participants et le nombre de lits par unité de soins intensifs. D'autres éléments d'hétérogénéité en lien avec l'intervention évaluée ont été notés concernant la concentration de chlorhexidine utilisée, le mode d'administration et la fréquence du nettoyage de la peau. Le financement de plusieurs des études par les fabricants de produits de gluconate de chlorhexidine et la possibilité de conflits d'intérêts ont également été soulevés tant dans la revue de Lewis *et al.* [1] que dans le rapport de l'UETMIS [3].

Contrairement à la méta-analyse de Lewis *et al.* [1] le rapport de l'UETMIS a également inclus en plus des ECR, sept guides de pratique clinique, dix revues systématiques avec ou sans méta-analyse et quatorze études non-randomisées dans l'analyse des données probantes afin de porter un regard sur la cohérence des résultats entre ces diverses sources de données. Le choix de l'indicateur de résultats à présenter dans les analyses pour mesurer l'efficacité du gluconate de chlorhexidine est un autre élément qui distingue ces deux publications. Tel que mentionné précédemment, Lewis *et al.* [1] ont mesuré l'effet du gluconate de chlorhexidine sur le taux global d'infections nosocomiales de différentes sources alors que chacun de ces indicateurs a été analysé séparément dans le rapport de l'UETMIS. Un autre élément souligné dans le rapport de



L'UETMIS concerne l'hétérogénéité dans la définition des indicateurs pour mesurer l'efficacité du gluconate de chlorhexidine dont les critères varient d'une étude originale à l'autre, et ce, pour un même indicateur. Une plus grande homogénéité dans les indicateurs aurait potentiellement permis de dégager des tendances plus claires. L'inclusion de devis non-randomisés a également permis d'explorer la relation entre les catégories d'indicateurs d'efficacité mesurés dans les études et le type de devis méthodologique. L'analyse a montré que pour certains indicateurs d'intérêt au plan clinique tels que les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et les bactériémies, l'efficacité du gluconate de chlorhexidine a majoritairement été évaluée à partir de devis d'études non-randomisés. De plus, les réductions de taux sur les indicateurs d'importance clinique, tel que mentionné dans le rapport de l'UETMIS, étaient plus souvent observées dans les études non-randomisées.

Lewis *et al.* [1] abordent brièvement l'effet confondant de l'usage de mupirocine intranasale comme co-intervention avec le gluconate de chlorhexidine dans une étude [7]. L'influence des co-interventions a été analysée en détail dans le rapport de 2017 de l'UETMIS notamment l'usage de mupirocine intranasale en association avec les bains de gluconate de chlorhexidine qui a été rapporté dans plusieurs des études originales incluses [7-11]. De plus, le rapport fait mention de plusieurs autres co-interventions rapportées dans les études qui ajoutent de l'incertitude quant à la possibilité d'isoler l'effet spécifique attribuable au gluconate de chlorhexidine. À titre d'exemple, le nombre de co-interventions répertoriées parmi les 21 études originales révisées variait de 1 à 7 incluant des mesures d'isolement, l'utilisation de gel pour les mains à base d'alcool ou encore le recours à un protocole d'insertion de cathéters.

Par ailleurs, la présente veille scientifique n'a pas permis d'identifier d'études sur l'efficacité de la décolonisation de la peau au gluconate de chlorhexidine pour prévenir les infections nosocomiales sur les unités de soins de courte durée avec éclosion de pathogènes. Bien qu'en dehors d'un contexte d'éclosions, un premier ECR en grappe a récemment été publié en 2019 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des bains de gluconate de chlorhexidine sur les unités de soins non critiques pour prévenir les bactériémies et les infections par des microorganismes multirésistants [12]. Cette étude menée dans 53 hôpitaux visait à comparer la méthode de décolonisation avec le gluconate de chlorhexidine combinée avec la mupirocine nasale comparativement au nettoyage standard à l'aide de lingettes sans antiseptique ou d'un nettoyage au savon et à l'eau. L'indicateur primaire recherché était l'incidence de culture positive au SARM et à l'ERV. Une période de référence de 12 mois s'est déroulée auprès de 189 081 patients. Par la suite, l'intervention a été évaluée pendant 21 mois chez 339 902 patients randomisés dans les groupes décolonisation (n = 183 013) ou soins standards (n=156 889). Le taux d'observance avec l'usage du gluconate de chlorhexidine s'élève à 79 % dans le groupe décolonisation. La variation des taux de culture positive au SARM et à l'ERV entre la période de référence et la période d'intervention n'était pas différente entre les groupes soit un *Hazard ratio* de 0,79 avec le gluconate de chlorhexidine versus 0,87 avec le nettoyage standard (valeur  $p = 0,17$ ). Les auteurs concluent que la procédure de décolonisation au gluconate de chlorhexidine n'a pas permis de réduire significativement les infections au SARM et à l'ERV dans les unités de soins non critiques.

## CONCLUSIONS

La priorité accordée aux mesures de base en PCI est un élément important à considérer dans le processus de décision menant à l'utilisation ou non de lingettes ou de solutions de gluconate de chlorhexidine pour prévenir les infections nosocomiales. À ce sujet, l'UETMIS précisait que le CHU de Québec avait mis plusieurs mesures en place dans ses hôpitaux pour prévenir et contrôler les infections comme le dépistage systématique du SARM à l'admission des patients dans une unité de soins intensifs, l'implantation de mesures pour l'isolement des patients infectés ainsi que la mise en place d'une politique d'établissement à propos de l'hygiène des mains du personnel.

À la suite de la révision des récentes données probantes issues de la méta-analyse de Lewis *et al.*, l'UETMIS maintient la recommandation de limiter l'usage de lingettes de gluconate de chlorhexidine pour le nettoyage quotidien de la peau des patients sur les unités de soins intensifs dont le taux d'infections nosocomiales n'est pas sous contrôle, et ce, parallèlement à l'optimisation des autres mesures de PCI. À titre de rappel, l'UETMIS recommande également les paramètres suivants :

- L'élaboration, par l'équipe de PCI, de critères objectivables d'introduction et de cessation de l'utilisation des lingettes de gluconate de chlorhexidine sur la base des données cliniques et organisationnelles issues de la documentation de la pratique;
- La décision d'introduire ou non l'utilisation de lingettes imprégnées de gluconate de chlorhexidine comme mesure ponctuelle selon une durée déterminée demeure sous la responsabilité du Comité de PCI en collaboration avec les équipes cliniques des soins intensifs et des autres parties prenantes qu'il jugera utile d'impliquer;
- La décision de cesser l'utilisation de lingettes imprégnées de gluconate de chlorhexidine devrait être révisée périodiquement par l'équipe de PCI en collaboration avec les équipes cliniques des soins intensifs en fonction des critères prédéterminés.

## RÉFÉRENCES

- [1] Lewis S. R. *et al.*, Cochrane database of Systematic Reviews (2019); Issue 8.
- [2] Coulombe M *et al.*, UETMIS 06-1 (2011).
- [3] Bussières M *et al.*, UETMIS 04-17 (2017).
- [4] Pallotto *et al.*, Clinical Microbiology and Infection (2018); 25 (6):705-710.
- [5] Milstone A. M. *et al.*, Lancet (2013); 381 (9872) :1099-1106.
- [6] Swan J.T. *et al.*, Critical Care Medicine (2016); 44 (10) :1822-32.
- [7] Camus *et al.*, Critical Care medicine (2005); 33 (2):307-14.
- [8] Camus *et al.*, Infection (2014); 42 (3) :493-502.
- [9] Huang *et al.*, The New England journal of medicine (2013); 368 (24):2255-65.
- [10] Cho *et al.*, American journal of infection control (2016); 44 (5): 533-8.
- [11] Ridenour *et al.*, Infection control and hospital epidemiology (2007); 28 (10):1155-61.
- [12] Huang *et al.*, Lancet (2019); 393:1205-15.

L'UETMIS du CHU de Québec-Université Laval a pour mission de conseiller les décideurs, qu'ils soient gestionnaires, médecins ou professionnels de la santé, quant à l'introduction ou la révision de technologies ou de modes d'intervention en santé. Ses publications sont disponibles au lien suivant : <http://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/publications.aspx>