

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 08 juin 2020

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif aux critères d'efficacité des désinfectants hydroalcooliques pour l'hygiène humaine et la garantie de cette efficacité tout au long de leur cycle de vie

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 19 mai 2020 par le Directeur général de la santé, la Directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes et le Directeur général de la prévention des risques, pour la réalisation de l'appui scientifique et technique concernant les critères d'efficacité des désinfectants hydroalcooliques pour l'hygiène humaine et la garantie de cette efficacité tout au long de leur cycle de vie.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La lutte contre la propagation du coronavirus SARS-CoV-2 a entraîné une augmentation importante de l'utilisation de produits désinfectants, en particulier des produits hydroalcooliques utilisés pour l'hygiène des mains, fortement mis en avant dans les recommandations sanitaires. La phase de déconfinement devrait maintenir un niveau de demande très important, sans doute en augmentation, en désinfectants pour l'hygiène humaine des mains.

Afin de prévenir toute pénurie de ces produits, le gouvernement a facilité la production et la mise sur le marché des gels et solutions hydroalcooliques, notamment par des dispositions adaptées au titre du règlement sur les produits biocides, en accordant, par l'arrêté du 13 mars 2020 des dérogations pour certaines formulations, et en permettant un approvisionnement plus large en substances actives des désinfectants au-delà des sources listées par l'agence européenne des produits chimiques. Ainsi, quatre formulations bénéficient du dispositif dérogatoire, qui se traduit en pratique par:

- Pour les trois formulations à base d'éthanol : un assouplissement des exigences du régime transitoire national (déclarations SIMMBAD et SYNAPSE, étiquetage complet),

- Pour la formulation à base d'isopropanol : une exemption à l'obligation de disposer d'une autorisation de mise sur le marché.

Deux formulations correspondent aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé. Elles sont également autorisées à la production par les pharmaciens par dérogation au code de la santé publique par arrêté du ministère en charge de la santé du 6 mars 2020. Deux formulations ont été proposées par les représentants de l'industrie cosmétique. La composition détaillée de ces quatre formulations est donnée en Annexe 1 de cette note.

Sur la base des différents avis scientifiques en particulier du Haut Conseil de la santé publique et de l'Agence nationale de sécurité du médicament, il est estimé qu'un produit hydroalcoolique est efficace si le titre en alcool est supérieur à 60% v/v. Cependant, divers avis récents ont formulé des recommandations différentes (70, 75% v/v). Ces avis font tantôt référence au besoin de se conformer à la norme de virucidie EN 14476, tantôt présentent la concentration minimale en substance active comme une alternative au respect de la norme, suffisante pour garantir l'efficacité.

Par ailleurs, la disponibilité en contenants pour les désinfectants hydroalcooliques a été identifiée comme un facteur limitant, et il convient donc de favoriser la réutilisation des contenants. Des pistes sont à l'étude comme le développement de la vente en vrac, déjà pratiquée par certaines pharmacies, et le recours aux reconditionnements les plus utiles et les plus sûrs.

Dans ce contexte, il est demandé à l'Anses d'apporter son expertise et ses recommandations sur les questions suivantes :

1) Les critères d'efficacité virucide, et en particulier contre le virus SARS-CoV-2, des produits désinfectants pour l'hygiène humaine des mains au regard de la concentration en substances actives et du respect de normes de référence, en particulier pour les produits à base d'alcool (éthanol, propan-1-ol et propan-2-ol).

- Dans un premier temps, l'Anses formulera des recommandations sur la base des informations disponibles.
- Dans un second temps, l'Anses s'assurera de la réalisation d'essais d'efficacité sur les quatre formulations autorisées par l'arrêté du 13 mars 2020 selon la norme EN 14476 sur virus enveloppés et/ou sur toute autre souche virale jugée pertinente pour évaluer une efficacité contre le SARS-CoV-2.

2) Les conditions de stockage, reconditionnement et utilisation pour garantir l'efficacité des produits et la maîtrise des risques à tous les stades de leurs cycles de vie.

- Dans un premier temps, l'Anses formulera des recommandations sur la base des informations disponibles. Ces recommandations porteront en particulier sur l'impact de l'évaporation de l'alcool lors des phases d'ouverture des contenants, de reconditionnement ou d'utilisation et sur les pratiques à privilégier pour assurer une concentration minimale suffisante pour garantir l'efficacité des produits. Elles porteront également sur la maîtrise de la contamination microbienne des produits lors du stockage de grands conditionnements et lors des phases de remplissage des conditionnements réutilisés. Une attention particulière sera portée au cas de la vente en vrac et de la réutilisation de contenants.
- L'Anses proposera également un protocole visant à préciser les conditions de stockage permettant de suivre, dans des conditions normales d'utilisation, l'évolution du titre alcoolique tout au long du cycle de vie d'un produit.
- Dans un second temps, l'Anses s'assurera de la réalisation de ces essais et, le cas échéant, s'appuiera sur les résultats obtenus pour préciser les recommandations formulées.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise a été conduite par la Direction d'évaluation des produits réglementés (DEPR) avec la collaboration d'un expert rapporteur. L'expert et la DEPR se sont réunis par téléphone les 27 mai et 3 juin 2020 et ont échangé par voie électronique.

L'Anses a analysé les liens d'intérêts déclarés. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Le présent avis présente l'expertise et les recommandations de l'Anses en réponse à la première partie de la question 1 relative à l'efficacité des solutions hydroalcooliques désinfectantes (SHAD), (y compris celles sous forme de gel) et les deux premières parties de la question 2 relative à leurs conditions de stockage. Les résultats des essais expérimentaux qui seront menés pour répondre aux autres points feront l'objet de rendus ultérieurs.

Pour répondre à la saisine, l'Anses n'a pas réalisé d'analyse de la bibliographie scientifique et s'est appuyée sur :

- les recommandations de l'OMS pour l'hygiène des mains au cours des soins de 2010¹
- l'avis de l'AFSSAPS relatif à l'utilisation de désinfectants pour les mains à peau saine (produits hydro-alcooliques ; PHA) par le grand public, dans le cadre de l'épidémie de la grippe A(H1N1)v., de 2009²
- les rapports d'évaluation du propan-1-ol et du propan-2-ol en tant que substances actives biocides en TP1 et des opinions du Biocidal Product Committee de l'ECHA afférents³
- les données contenues dans des demandes d'AMM soumises et disponibles sur le registre européen des produits biocides (R4BP)

¹https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70469/WHO_IER_PSP_2009.07_fre.pdf;jsessionid=74D2B03DD33FCA8FE59E13F201D047C7?sequence=1

² <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Gels-et-solutions-hydro-alcooliques-Recommandations-sur-les-produits-de-desinfection-des-mains-par-le-grand-public>

³ Propan-1-ol: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances/-/disas/factsheet/1354/PT01>
Propan-2-ol : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances/-/disas/factsheet/1355/PT01>

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Statut réglementaire de solutions hydroalcooliques désinfectantes

Les produits de désinfection des mains sont des produits biocides, relevant du type de produits 1 (TP1), défini à l'Annexe V du règlement UE 528/2012 (BPR). A ce titre, leur mise sur le marché et utilisation dans les états membres de l'Union Européenne est encadrée par les dispositions prévues par ce règlement.

Selon ce règlement, pour tous les produits biocides, deux types de régime peuvent s'appliquer, selon que la substance active contenue dans le produit est approuvée ou encore en cours d'évaluation :

- le régime « pérenne », pour les produits contenant des substances actives biocides approuvées, ou inscrites à l'Annexe I du BPR.

Les produits en régime pérenne sont soumis à autorisation de mise à disposition sur le marché (AMM). Une demande d'AMM doit être déposée dans l'Etat membre où le produit est commercialisé au plus tard à la date d'approbation de la substance active. A l'issue de l'évaluation une décision d'autorisation est rendue et le produit est autorisé selon des conditions définies dans un résumé des caractéristiques du produit adossé à l'AMM.

- le régime « transitoire », pour les produits contenant des substances actives biocides en cours d'évaluation, mais qui ne sont pas encore approuvées au niveau communautaire.

Néanmoins, même en régime transitoire, les produits biocides doivent remplir certaines conditions fixées par les textes nationaux et européens. En France, les produits doivent satisfaire aux exigences suivantes :

- contenir des substances actives biocides en cours d'évaluation pour le TP du produit;
- être étiquetés conformément aux dispositions de l'article 10 de l'arrêté du 19 mai 2004 ;
- être déclarés à l'INRS à des fins de toxicovigilance ;
- être déclarés dans la base nationale Simmbad avant leur mise sur le marché ;
- être en conformité avec les exigences fixées par l'article 95 du BPR (c'est-à-dire que les sources de substances actives doivent être déclarées auprès de l'ECHA⁴).

De plus, il est de la responsabilité du metteur sur le marché de ne pas indiquer d'allégation trompeuse sur son étiquette. En particulier pour les produits hydroalcooliques, si des propriétés de désinfection sont revendiquées, le fabricant doit être en mesure de fournir les essais d'efficacité répondant aux normes en vigueur permettant de démontrer ces propriétés.

Aujourd'hui, pour le TP1

- 11 substances actives sont approuvées : 5-chloro-2-(4-chlorphenoxy)phénol, hypochlorite de sodium, biphényl-2-ol, chlorocrésol, peroxyde d'hydrogène, iode et PVP iodée, acide lactique L(+), acide peracétique, propan-1-ol et propan-2-ol (appelé également isopropanol).
- 16 substances actives sont encore en cours d'évaluation : 2-phenoxyethanol, acide 6-(phthalimido)peroxyhexanoïque (PAP), six formes d'ammonium quaternaires, acide D-gluconique avec du N,N''-bis(4-chlorophenyl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraazatetradecanediamidine(2:1) (CHDG), sulfate de mecetronium ethyl (MES) et trois composés de l'argent et éthanol.

⁴ <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/activesubstance-suppliers>

Sur le marché français, la très grande majorité des produits TP1 destinés à la désinfection hygiénique des mains sont des solutions hydroalcooliques désinfectantes (SHAD), à base d'éthanol ; certaines SHAD contiennent également de l'isopropanol.

- L'éthanol est encore en cours d'évaluation en TP1, les SHAD à base d'éthanol sont sous le régime transitoire ;
- L'isopropanol ayant été approuvé, les SHAD à base d'isopropanol devaient avoir fait l'objet d'une demande d'AMM qui devait être déposée au plus tard le 30 avril 2019.

En avril 2019, l'Anses a reçu 2 demandes d'AMM pour des produits TP1 à base d'isopropanol et de propan-1-ol. Ces demandes sont encore en cours d'évaluation. Il y a par ailleurs 12 demandes d'AMM de l'Union pour des produits uniques ou des familles de produits TP1 contenant de l'isopropanol, certaines en associations avec du propan-1-ol.

Pour faire face à l'épidémie de COVID-19 et à la pénurie de solutions de désinfection des mains, des dérogations ont été prises par les ministères de la santé et de la transition écologique et solidaire, visant à augmenter la capacité de fabrication et de mise à disposition de SHAD en France (arrêtés du 6 mars 2020 du ministère des solidarités et de la santé et du ministère de la transition écologique et solidaire, arrêté du 13 mars 2020 du ministère de la transition écologique et solidaire). Ces dérogations autorisent la mise à disposition sur le marché de SHAD de composition bien définie et répondant à des critères de qualité des matières premières. Quatre formulations sont ainsi autorisées :

- Deux formulations sont celles préconisées par l'OMS. L'une à base de 80% v/v d'éthanol, l'autre à base de 75% v/v d'isopropanol. Ces deux formulations contiennent 0,4% de peroxyde d'hydrogène 3%, afin d'éviter la contamination par d'autres micro-organismes, en particulier les spores bactériennes. Ces solutions ne contiennent pas d'agents épaississants ou gélifiants,
- Deux formulations sont issues des propositions des fédérations d'industries cosmétiques. Des gammes de concentration en substances active et en co-formulants sont tolérées. La teneur minimale en éthanol est de 65% v/v. Ces formulations ne contiennent pas de « conservateur ». Elles contiennent des agents épaississants et/ou gélifiants.

La production et la mise sur le marché des solutions dérogatoires est possible jusqu'au 1^{er} septembre 2020.

3.2. Critères d'efficacité virucide, et en particulier contre le virus SARS-CoV-2, des solutions hydro-alcooliques à base d'alcool.

3.2.1. Efficacité virucide : exigences réglementaires

Selon la définition de la norme EN 14885⁵, la friction hygiénique des mains est un traitement des mains par friction avec un produit, sans ajout d'eau, et dont l'activité est ciblée sur les microorganismes de la flore transitoire afin de prévenir leur transmission, quel que soit leur effet sur la flore résidente de la peau.

⁵ NF EN 14885 : Novembre 2018. Antiseptiques et désinfectants chimiques – Application des Normes européennes sur les antiseptiques et désinfectants chimiques.

Pour la friction hygiénique des mains, selon le guide Efficacité de l'ECHA (Vol II part B/C)⁶ et la norme EN 14885, un produit biocide doit satisfaire aux exigences suivantes :

Normes européennes obligatoires	
Activité bactéricide	EN 13727 (2/1), EN 1500 (2/2)
Activité levuricide	EN 13624 (2/1)
Normes européennes additionnelles	
Activité tuberculocide/mycobactéricide	En 14348 (2/1)
Activité virucide contre les virus enveloppés / activité virucide à spectre limité/ activité virucide	En 14476 (2/1)

Ainsi, pour revendiquer une efficacité virucide, un produit biocide de friction hygiénique des mains, doit satisfaire à la norme européenne EN 14476 (Antiseptiques et désinfectants chimiques - Essai quantitatif de suspension pour l'évaluation de l'activité virucide dans le domaine médical - Méthode d'essai et prescriptions (Phase 2/Étape 1).

Cette norme européenne spécifie une méthode d'essai et les prescriptions minimales relatives à l'activité virucide des produits antiseptiques et désinfectants chimiques, qui forment une préparation homogène, physiquement stable dans l'eau. Elle s'applique aux produits à diluer ou aux produits prêts à l'emploi (non dilué lors de leur utilisation). Lors des essais, l'ajout des micro-organismes d'essais et de la substance interférente entraîne forcément une dilution du produit testé. Ainsi, les produits testés ne peuvent être soumis à essai qu'à une concentration de 80% (ou 97% avec une méthode modifiée dans certains cas particuliers).

L'évaluation de l'efficacité de la dilution du désinfectant est réalisée en calculant une réduction, exprimée en logarithme décimal. Cette réduction est la différence entre le titre de l'infectivité obtenu sans exposition au désinfectant des témoins viraux et le titre de l'infectivité obtenu après exposition au désinfectant pour le temps de contact spécifique choisi. Un produit est qualifié de « virucide » si au moins une des concentrations testées par essai montre une réduction logarithmique d'au moins quatre.

La norme EN14476 propose plusieurs « niveaux » d'efficacité virucide pour les produits de friction hygiénique des mains :

- une activité virucide, définie comme la capacité d'un produit à réduire le nombre de particules virales infectieuses appartenant à des organismes d'essais représentatifs des virus non enveloppés, dans des conditions d'essai définies.
Note : une activité virucide couvre à la fois les virus enveloppés et non enveloppés.
- une activité virucide à spectre limité, définie comme la capacité d'un produit à réduire le nombre de particules virales infectieuses en utilisant certains virus non-enveloppés comme organismes d'essais représentatifs, dans des conditions d'essais définies, pour couvrir ainsi une activité virucide contre ces organismes d'essais et d'autres virus non enveloppés, ainsi que tous les virus enveloppés.

⁶ ECHA, 2018. Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume II Efficacy - Assessment and Evaluation (Parts B+C) Version 3.0. April 2018.

https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr_guidance_assessment_evaluation_part_vol_ii_part_bc_en.pdf/950efefa-f2bf-0b4a-a3fd-41c86daae468

- Une activité virucide contre les virus enveloppés, définie comme la capacité d'un produit à réduire le nombre de particules virales infectieuses en utilisant certains virus enveloppés pertinents comme organismes d'essais représentatifs, couvrant ainsi une activité virucide contre tous les virus enveloppés.

Les conditions d'essai minimales et additionnelles sont présentées ci-dessous :

Conditions de test	traitement hygiénique des mains par friction
Spectre minimal des micro-organismes d'essai	Activité virucide <i>Poliovirus</i> <i>Adénovirus</i> <i>Norovirus murin</i> Activité virucide à spectre limité <i>Adénovirus</i> <i>Norovirus murin</i> Activité virucide contre les virus enveloppés <i>Virus de la vaccine</i>
Conditions additionnelles	Toute condition pertinente
Température d'essai	Selon les recommandations du pétitionnaire mais à 20°C
Temps de contact	Selon les recommandations du pétitionnaire mais compris entre 30 s et 120 s
Substances interférentes Conditions de propreté	Solution d'albumine bovine à 0,3 g/L
Conditions additionnelles	saleté toute substance pertinente

Le SARS-CoV-2 fait partie de la famille des Coronaviridae et est classé dans le sous-genre Sarbecovirus (avis Anses n° 2020-SA-0037). Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés avec un génome à ARN simple brin de polarité positive.

Ainsi, une efficacité validée sur virus enveloppés selon la norme EN14476 couvre a priori les virus de la famille des coronavirus, et en particulier le SARS-CoV-2.

Revendication et étiquetage :

Selon le guide Efficacité de l'ECHA (Vol II part B/C)⁶, il ne peut y avoir de revendication sur des souches spécifiques sans démontrer une efficacité sur le groupe de microorganismes auquel il appartient (en l'occurrence les virus enveloppés pour une revendication coronavirus et ou SARS-CoV-2) et toute revendication sur une souche particulière doit faire l'objet d'un test dédié. Ainsi, selon ce guide, pour pouvoir revendiquer explicitement « efficace sur coronavirus », il faudrait prouver une efficacité sur virus enveloppés et tester un coronavirus représentatif.

3.2.2. Efficacité virucide / teneur minimale en alcool

Éléments bibliographiques

Selon l'avis de l'AFSSAPS de 2009 relatif à l'efficacité de l'application de solutions hydroalcooliques sur la peau saine, dans le cadre de l'épidémie de grippe H1N1, les produits à base d'alcool éthylique (ou éthanol) ou d'alcool propylique (propane-1-ol ou n-propanol) ou d'alcool isopropylique (propane-2-ol ou isopropanol) dont la concentration est comprise entre 60% et 70% v/v, ont prouvé leur efficacité sur virus nus.

Selon les recommandations de l'OMS, les produits hydroalcooliques contenant 60 à 80% d'alcool sont généralement considérés comme efficaces en termes d'activité antimicrobienne.

Dans le rapport d'évaluation de l'isopropanol en tant que substance active biocide en TP1, il est mentionné que l'activité intrinsèque virucide de l'isopropanol a été montrée à 60% et 70% sur le virus *Herpes simplex* et à 50 et 70% sur le virus *Feline calicivirus*.

Dans le rapport d'évaluation du propan-1-ol en tant que substance active en TP1, il est mentionné que l'activité intrinsèque virucide de la substance active a été démontrée à moins de 60% v/v contre les virus enveloppés et certains virus non enveloppés (*Feline calicivirus*, bovine rota virus).

Dans l'avis de l'AFSSAPS de 2009, il n'est pas fait mention de différence d'action virucide entre les trois substances actives éthanol, propan-1-ol, ou isopropanol. Néanmoins, selon les données de bibliographie analysées dans cet avis⁷, des différences d'efficacité sont relevées entre éthanol, isopropanol et propanol-1-ol. En effet, dans des tests *in vivo* (mains de volontaires contaminées avec un calicivirus félin, virus nu et organisme modèle pour les norovirus), à concentration d'alcool équivalente, l'éthanol et le propan-1-ol montrent des activités équivalentes tandis que l'isopropanol présente une efficacité plus faible ou nécessitant un temps de contact plus long pour obtenir une efficacité satisfaisante.

Evaluation des essais de virucidie selon EN 14476 de plusieurs AMM de l'Union à base d'isopropanol

Des revendications d'efficacité virucide sur virus sont présentes dans plusieurs demandes d'AMM pour des produits de friction hygiénique des mains à base de propan-1-ol et d'isopropanol. Ces demandes d'AMM sont en cours d'évaluation par les Etats membres de référence et l'Anses n'a pas encore évalué ces dossiers.

L'Anses, pour les besoins de la présente saisine, a sélectionné 4 dossiers à base d'isopropanol soumis en avril 2019, en cours d'évaluation afin d'évaluer les essais de virucidie fournis. Ces dossiers ont été sélectionnés sur la base de la teneur en alcool (maximum 70% v/v) et d'une revendication virucide (efficacité sur virus enveloppés) des produits TP1.

⁷ Kramer A., Galabov AS., Sattar SA., Döhner L., Pivert A., Payan C., Wolff MH., Yilmaz A., Steinmann J. (2006). Virucidal activity of a new hand disinfectant with reduced ethanol content: comparison with other alcohol-based formulations. *J Hosp Infect.* 62(1):98- 106.

Kampf G., Grotheer D., Steinmann J. (2005). Efficacy of three ethanol-based hand rubs against feline calicivirus, a surrogate virus for norovirus. *J Hosp Infect.* 60(2):144-9.

Gehrke C., Steinmann J., Goroncy-Bermes P. (2004). Inactivation of feline calicivirus, a surrogate of norovirus (formerly Norwalklike viruses), by different types of alcohol in vitro and in vivo. *J Hosp Infect.* 56(1):49-55.

Magulski T., Paulmann D., Bischoff B., Becker B., Steinmann E., Steinmann J., Goroncy-Bermes P., Steinmann J. (2009). Inactivation of murine norovirus by chemical biocides on stainless steel. *BMC Infect Dis.* 7;9:107.

Ainsi, l'Anses a évalué 11 rapports d'essais selon EN 14476 (version 2013/FprA12015 ou 2013+A1:2015/prA2:2016), effectués avec des formules représentatives à base de 70% v/v d'isopropanol, sur le virus de la Vaccine (organisme cible représentatif de l'activité virucide contre les virus enveloppés).

Ces essais ont été réalisés à 20°C, avec des temps de contact compris généralement entre 30 et 60 secondes, en conditions de propreté. Dans ces conditions d'essais, les résultats valident une efficacité virucide sur virus enveloppés des produits formulés à 70% v/v d'isopropanol, à une concentration d'essai de 80 % v/v, soit 56 % v/v d'isopropanol.

L'ensemble de ces éléments confirme qu'une efficacité virucide sur virus enveloppés et donc *a priori* sur le SARS-CoV-2 est attendue dès lors que les solutions hydroalcooliques désinfectantes ont une teneur en alcool supérieure à 60% v/v.

Il convient néanmoins de rappeler que les autres formulants de la composition peuvent avoir une influence sur l'efficacité de SHAD et sur le temps de contact nécessaire pour obtenir l'effet recherché. La démonstration de l'efficacité selon la norme EN 14476 reste l'exigence réglementaire qui permet de garantir l'efficacité virucide de toute SHAD.

3.3. Recommandation sur le stockage, reconditionnement et utilisation des solutions hydroalcooliques désinfectantes à tous les stades de leurs cycles de vie.

Afin de garantir leur intégrité et préserver leurs propriétés désinfectantes, le stockage des solutions hydroalcooliques désinfectantes doit respecter un ensemble de précautions.

L'étiquetage du produit fournit des instructions de stockage qui permettent de garantir l'intégrité des solutions avant ouverture. Il convient donc de les respecter. Cet étiquetage est imposé par la réglementation CLP⁸ applicable à tous les produits et mélanges sur le marché, qu'ils soient biocides ou non. Il dépend directement des propriétés de danger des solutions.

La classification des SHAD dépend de leur composition. En raison de leur teneur en alcool, et selon les classifications harmonisées des substances actives, les SHAD sont généralement classées au moins H225 « liquide et vapeurs très inflammables ». Selon le guide de l'ECHA relatif à l'étiquetage et l'emballage⁹, les conseils de prudence associés, recommandés sur l'étiquetage, sont : P210 « Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer », P403+P235 « Stocker dans un endroit bien ventilé. Tenir au frais. » et P233 « maintenir le récipient fermé de manière étanche ». Une indication de danger détectable au toucher est aussi nécessaire pour les produits destinés au grand public.

Dans les conditions de stockage définies par le pétitionnaire, une durée de stockage maximum doit être proposée. Le metteur sur le marché doit garantir l'intégrité du produit avant ouverture durant cette période à partir de la date de fabrication, et en particulier une perte de moins de 10% de la teneur en substance active. Lorsque le produit dispose d'une AMM cette durée de stockage est reprise dans le résumé des caractéristiques du produit après vérification de la stabilité du produit.

⁸ règlement UE 1272/2008

⁹ https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp_labelling_en.pdf

3.3.1. Recommandations générales sur le stockage après ouverture, le reconditionnement et utilisation des solutions hydroalcooliques désinfectantes

La réglementation européenne ou nationale qui encadre les produits biocides n'impose pas d'exigences sur le stockage ou une durée de conservation une fois le produit ouvert. Il convient cependant d'être vigilant concernant l'entreposage et l'utilisation des SHAD, afin de garantir la stabilité et leur efficacité et limiter les risques pour l'utilisateur.

Face à la pénurie des emballages et le besoin de favoriser la mise à disposition de SHAD dans les bâtiments accueillant du public, la vente « en vrac » ou encore le reconditionnement de SHAD stockées dans de gros volumes, dans des bouteilles réutilisables, mises à disposition des utilisateurs dans un cadre professionnel ou non, sont aujourd'hui permis.

Plusieurs aspects sont à prendre compte lors du stockage des flacons après ouverture et du reconditionnement dans des contenants de plus petites tailles.

- **L'intégrité des matériaux d'emballage**

Les matériaux tels que le verre ou les différents matériaux plastiques sont *a priori* compatibles avec les SHAD en termes d'interactions entre le produit et l'emballage.

- **Les risques liés à la contamination microbienne des SHAD**

L'éthanol n'est pas efficace sur l'ensemble des cibles microbiennes, en particulier, certaines spores bactériennes. Lors de l'utilisation, un contact répété de l'emballage avec les utilisateurs est susceptible de contaminer les contenants et les SHAD. Aussi, l'Anses recommande certaines précautions d'emploi, en particulier :

- pour les grands contenants, limiter le nombre de transvasements, la durée de stockage, et conserver dans des endroits propres,
- pour les solutions reconditionnées, un nettoyage des bouteilles avant chaque remplissage est recommandé. A minima, un nettoyage à l'eau et au savon devrait être préconisé, complété par une désinfection régulière ou une limitation du nombre de remplissages. En cas d'utilisation par des populations plus sensibles, une désinfection avec un désinfectant au spectre plus large (par exemple le peroxyde d'hydrogène ou l'hypochlorite de sodium) devrait être faite idéalement avant chaque remplissage.

- **Les risques liés aux propriétés de danger de l'alcool**

Enfin, les SHAD sont très inflammables (H225) ce qui conduit à un ensemble d'exigences pour ce qui concerne le transport, le stockage et l'utilisation. En cas de reconditionnement, les précautions d'emploi liées à ces propriétés inflammables devront être respectées, que ce soit pour la personne réalisant le transvasement ou l'utilisateur. Ainsi dans le cas de reconditionnement, un étiquetage des nouveaux flacons en accord avec le règlement CLP devra être réalisé.

- **Les risques d'évaporation de l'alcool au cours de stockage**

L'éthanol et l'isopropanol sont des substances considérées comme très volatiles (pression de vapeur à 20°C: 5,8 kPa pour l'éthanol, 4,4 kPa pour l'isopropanol), il est important d'être vigilant sur les conditions de stockage des produits, en particulier une fois l'emballage ouvert, que ce soit le produit dans des grands contenants ou le produit reconditionné, mis à disposition des utilisateurs. En effet, en cas d'évaporation de l'alcool, le titrage de la solution diminue, conduisant à une perte d'efficacité. Ainsi il convient de distinguer :

- L'évaporation de l'alcool dès que l'emballage est ouvert pour les petits conditionnements lors d'une utilisation quotidienne et les grands contenants à chaque ouverture. Dans le cas

d'utilisation collective, ou pour des systèmes avec pompe doseuse, la fermeture des conditionnements n'est pas assurée de façon suffisamment étanche entre chaque utilisation, le volume de la bouteille doit être adapté à la consommation afin que le temps de séjour du gel dans la bouteille soit le plus limité dans le temps. Après un temps d'inutilisation important d'un contenant avec pompe doseuse, la première dose devrait être jetée. Pour les grands contenants, il est très important de les stocker dans des endroits frais (<20°C) et de ne pas les conserver trop longtemps une fois ouverts.

- L'évaporation de l'alcool lors des transvasements des grands conditionnements vers les petits conditionnements : en fonction du système de transvasement, avec pompe doseuse ou à l'aide d'un robinet, l'évaporation peut être plus ou moins importante. Il est donc recommandé d'effectuer ces étapes de transvasement dans un endroit dont la température est inférieure à 20°C.

3.3.2. Protocole d'essais pour la définition de conditions optimales de stockage et d'utilisation

Afin de préciser les conditions de stockage des SHAD et les conditions de transvasement permettant de garantir l'intégrité des produits, des données expérimentales sont nécessaires. Les éléments donnés ci-dessous visent à préciser les protocoles à mettre en place et les points d'attention pour obtenir ces données.

Il est proposé que les essais se focalisent sur le suivi de la concentration en alcool dans les SHAD, paramètre critique pour garantir l'efficacité des produits. Par ailleurs, la très grande majorité des SHAD sur le marché en France étant à base d'éthanol, les SHAD testées devraient être constituées d'éthanol. Les essais à mettre en place sont donc basés sur un suivi de la concentration en éthanol dans des SHAD dans des conditions définies comme les plus représentatives. Deux tests types de test sont à réaliser afin de prendre en considération :

- L'évaporation après ouverture de l'emballage
- L'évaporation lors du transvasement

Pour cela, il convient de définir pour chacun des tests, le type de formulation à tester et les conditions générales du stockage : le type de fermeture de l'emballage, la température, la durée du test et le nombre de prélèvements.

Type de formulation à tester :

Dans le cadre de l'arrêté du 13 mars 2020, les sources et les qualités d'éthanol utilisables pour la fabrication des SHAD ont été revues de façon à permettre un approvisionnement plus large en substances actives au-delà des seules sources listées par l'agence européenne des produits chimiques. Comme mentionné à l'annexe 1, l'éthanol utilisable peut soit :

- être de qualité répondant aux critères de la pharmacopée européenne,
- provenir des fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques,
- être de l'alcool éthylique d'origine agricole au sens de l'annexe 1 du règlement (CE) n° 110/2008,
- être de l'éthanol nature produit selon la norme EN 15376 : 2014.

L'éthanol utilisé pour les SHAD peut être de différentes qualités et contenir d'autres composés susceptibles d'interférer avec les mesures analytiques de l'éthanol. Dans la mesure du possible, afin de limiter les difficultés analytiques, il conviendra de tester des SHAD fabriquées à partir d'éthanol de plus grande pureté. En particulier, certains agents dénaturants sont connus pour interférer avec l'analyse de l'éthanol, et devraient être évités.

Par ailleurs, deux types de SHAD sont actuellement sur le marché, l'un correspond aux solutions basées sur les recettes fournies par l'OMS qui ne contiennent pas de polymère permettant d'apporter l'aspect gélifiant, et l'autre aux formulations qui contiennent un polymère permettant aux SHAD d'être sous la forme d'un gel. La viscosité des SHAD peut avoir un impact sur l'évaporation de l'éthanol. En effet, plus la viscosité des SHAD sera importante et plus l'éthanol sera retenu dans le gel. Il conviendra donc d'effectuer les tests sur deux types de SHAD : d'une part une SHAD sans agent gélifiant, de type formulation OMS, et d'autre sur une SHAD sous forme de gel.

Type de fermeture des emballages :

Les bouchons utilisés pour les SHAD emballées dans des petits contenants ($\leq 1L$) sont de façon générale refermables, avec une faible ouverture permettant le dosage de la solution ou avec une pompe doseuse. La pompe doseuse, qui garde une partie du liquide dans le système de pompe, peut être considérée comme un pire cas en terme d'étanchéité, en comparaison à un bouchon refermable.

Les bouchons utilisés pour les SHAD emballées dans des grands contenants ($>1L$) sont de façon générale refermables, avec un bouchon classique sans système de dosage ou avec une pompe doseuse. Dans le cas des grands contenants, le déversement de la SHAD, sans pompe, dans des flacons de plus petites tailles peut être considéré comme un pire cas.

Durée et température des tests :

Afin d'évaluer les conditions de perte en éthanol en fonction de son utilisation, un suivi de la concentration en éthanol en fonction de la température de stockage ($20^{\circ}C$ pour les grands contenants et $30^{\circ}C$ pour les petits contenants) et du nombre d'utilisations par unité de temps devra être effectué. L'objectif est de réaliser un suivi au cours du temps de la concentration en éthanol jusqu'à une perte maximale de 10% en relatif de la substance active dans la SHAD et dans tous les cas, jusqu'à une concentration minimale de 60% v/v dans le flacon de SHAD. De façon générale, pour les tests réalisés sur les emballages après ouverture :

- Pour les petits contenants, la durée du test ne devra raisonnablement pas dépasser 3 mois.
- Pour les grands contenants utilisés pour le transvasement dans de plus petits contenants, la durée du test ne devra raisonnablement pas dépasser 6 mois.

Nombre de prélèvements :

Stockage des SHAD après ouverture

Pour le test de stockage des SHAD après ouverture, le nombre de prélèvements est directement lié au mode d'utilisation de celles-ci

Trois scénarios types pourront être testés : deux scénarios liés à une utilisation intensive d'une bouteille, par un public large ou par une personne, et un scénario correspondant à une utilisation personnelle limitée, d'une petite bouteille.

Ainsi, pour une utilisation par un public large (ex : flacon disponible à l'entrée des commerces), il est raisonnable de considérer que la SHAD est utilisée toutes les 5 minutes pendant 8 à 10h avec un prélèvement de 3 mL de SHAD pour chaque utilisation puis n'est pas utilisée pendant 14h à 16h. Une mesure de la concentration en substance active devra être réalisée lors de l'ouverture puis toutes les 2 heures lors de l'utilisation et après les 14h de non utilisation. L'analyse sera réalisée dans la mesure du possible sur une dose de SHAD.

Pour une utilisation personnelle, il est raisonnable de considérer que la SHAD est utilisée 10 fois par jour sur une période de 10h pour une personne travaillant à l'extérieur de son domicile. Une mesure de la concentration en substance active devra être réalisée lors de l'ouverture puis après les 10 utilisations et après les 14h de non utilisation. L'analyse sera réalisée dans la mesure du possible sur une dose de SHAD (3 mL).

Pour une utilisation personnelle peu intensive, il est raisonnable de considérer que la SHAD est utilisée 1 fois par semaine. Une mesure de la concentration en substance active devra être réalisée lors de l'ouverture puis après chaque prélèvement toutes les semaines. L'analyse sera réalisée dans la mesure du possible sur une dose de SHAD (3 mL).

Dans les trois cas, l'intervalle entre les prélèvements et les mesures pourront être adaptés au cours du temps en fonction de la diminution de la concentration en substance active.

Transvasement d'un grand contenant vers de plus petits contenants

Pour les tests de stockage des SHAD conditionnées dans de grands contenants et utilisés pour le transvasement dans des contenants plus petits, le nombre de prélèvements est lié au nombre de transvasements réalisés par jour et à la durée du transvasement. Dans le cas de transvasement sans pompe doseuse, une analyse devra être réalisée dans la SHAD juste après ouverture et dans la SHAD après l'ensemble des transvasements. La durée d'ouverture du bidon est estimée à environ 15 min/jour.

L'intervalle entre les prélèvements ainsi que la durée d'ouverture du bidon pourront être adaptés au cours du temps en fonction de la diminution de la concentration en substance active observée.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

La lutte contre la propagation du coronavirus SARS-CoV-2 a entraîné une augmentation importante de l'utilisation de produits désinfectants, en particulier des produits hydroalcooliques utilisés pour l'hygiène des mains, fortement mis en avant dans les recommandations sanitaires. Afin de prévenir toute pénurie de ces produits, le gouvernement a facilité la production et la mise sur le marché des gels et solutions hydroalcooliques, notamment par des dispositions adaptées au titre du règlement sur les produits biocides, en accordant, par l'arrêté du 13 mars 2020 des dérogations pour certaines formulations dont les concentrations en alcool varient selon la composition de 65% à 80% v/v.

Sur la base des différents avis scientifiques en particulier du Haut Conseil de la santé publique et de l'Agence nationale de sécurité du médicament, il est estimé qu'un produit hydroalcoolique est efficace si le titre en alcool est supérieur à 60% v/v. Cependant, divers avis récents ont formulé des recommandations différentes (70, 75% v/v). Ces avis font tantôt référence au besoin de se conformer à la norme virucide EN 14476, tantôt présentent la concentration minimale en substance active comme une alternative au respect de la norme, suffisante pour garantir l'efficacité.

En se fondant sur les conclusions de l'OMS, de l'AFSSAPS, de l'ECHA, ainsi que sur des données disponibles sur le registre européen des produits biocides, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- une efficacité validée sur virus enveloppés selon la norme EN14476 couvre a priori les virus de la famille des coronavirus, et en particulier le SARS-coV-2. Néanmoins, selon le guide Efficacité de l'ECHA (Vol II part B/C)⁶, toute revendication sur une souche particulière doit faire l'objet d'un test dédié. Ainsi, selon ce guide, pour pouvoir revendiquer explicitement « efficace sur coronavirus », il faudrait prouver une efficacité sur virus enveloppés et tester un coronavirus représentatif.
- une efficacité virucide sur virus enveloppés, et donc a priori sur le SARS-CoV-2, est attendue dès lors que les solutions hydroalcooliques désinfectantes ont une teneur en alcool supérieure à 60% v/v.

L'Anses rappelle néanmoins que les co-formulants peuvent avoir une influence sur l'efficacité de solutions hydroalcooliques désinfectantes et sur le temps de contact nécessaire pour obtenir l'effet recherché. La démonstration de l'efficacité virucide selon la norme EN 14476 reste l'exigence réglementaire qui permet de garantir l'efficacité virucide de toute solution hydroalcoolique désinfectante destinée à l'hygiène des mains. Aussi, l'Anses engage la mise en œuvre d'essais d'efficacité selon la norme EN 14476 sur des solutions hydroalcooliques désinfectantes représentatives des formulations autorisées par l'arrêté du 13 mars 2020. Les résultats de ces essais seront publiés ultérieurement.

Par ailleurs, afin d'éviter la pénurie en contenants pour les solutions hydroalcooliques désinfectantes, la vente en vrac, déjà pratiquée par certaines pharmacies, et le recours aux reconditionnements sont à l'étude. Dans ce contexte, l'Anses émet un ensemble de recommandations générales relatives aux conditions de stockage, reconditionnement et utilisation, qui visent essentiellement à éviter l'évaporation de l'alcool au moment de l'ouverture des flacons pour garantir l'efficacité des produits et maîtriser la contamination microbienne des produits :

- pour les grands contenants : limiter le nombre de transvasements, la durée de stockage, conserver dans des endroits propres, effectuer les transvasements dans un endroit dont la température est inférieure à 20°C.
- pour les solutions reconditionnées : nettoyer les bouteilles avant chaque remplissage. A minima, un nettoyage à l'eau et au savon devrait être préconisé, complété par une désinfection régulière ou une limitation du nombre de remplissages. En cas d'utilisation par des populations plus sensibles, une désinfection avec un désinfectant au spectre plus large devrait être fait idéalement avant chaque remplissage.
- dans le cas d'utilisation collective, ou pour des systèmes avec pompe doseuse, le volume de la bouteille doit être adapté à la consommation afin que le temps de séjour du gel dans la bouteille soit le plus limité dans le temps.

De plus, l'Anses rappelle que les précautions d'emploi et d'étiquetage liées aux propriétés de dangers des solutions hydroalcooliques désinfectantes doivent être respectées.

Pour préciser ces recommandations générales, des tests expérimentaux sont nécessaires. L'Anses propose un protocole visant à suivre, dans des conditions normales d'utilisation, l'évolution du titre alcoolique tout au long du cycle de vie de solutions hydroalcooliques désinfectantes. L'Anses s'assurera de la réalisation de ces essais et, le cas échéant, s'appuiera sur les résultats obtenus pour préciser les recommandations d'utilisation.

Enfin, l'Anses rappelle que, au titre du règlement biocide (EU) 528/2012, la stabilité et l'efficacité d'un produit biocide avant ouverture doivent être démontrées par des essais dédiés, dont les requis sont précisés dans les documents guides de l'ECHA. La démonstration de la stabilité et de l'efficacité d'un produit biocide après ouverture ne fait pas partie des requis réglementaires. Compte tenu de l'importance des désinfectants hydroalcooliques dans les mesures de santé publique, l'Anses recommande que, au-delà des requis réglementaires, les metteurs sur le marché de solutions hydroalcooliques désinfectantes, proposent des éléments complémentaires permettant de donner des recommandations sur la durée d'utilisation possible de ces produits garantissant leur efficacité après ouverture.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Solutions hydroalcooliques désinfectantes, stockage, virucidie, SARS-CoV-2

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

M. Jean-Christophe CAHUZAC, – Responsable du domaine scientifique Produits chimiques, biocides, alcools dénaturés, Service Commun des Laboratoires.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Catherine GOURLAY-FRANCÉ – Directrice adjointe, DEPR – Anses

Mme Farida OUADI – Adjointe au directeur, en charge de l'appui et de la veille scientifique, et des projets transversaux, DEPR - Anses

Contribution scientifique DEPR

Mme Thérèse SIX – Cheffe de l'unité évaluation physico-chimie et méthodes d'analyse des produits réglementés – DEPR - Anses

Mme Isabelle ATTIG - Cheffe de l'unité évaluation efficacité biocides – DEPR - Anses

ANNEXE 2

Annexe de l'arrêté du 13 mars 2020 autorisant par dérogation la mise à disposition sur le marché et l'utilisation temporaires de certains produits hydro-alcooliques utilisés en tant que biocides désinfectants pour l'hygiène humaine

Les formulations conformes à l'une des 4 formules suivantes sont autorisées à titre dérogatoire par le présent arrêté.

FORMULE/ COMPOSITION N° 1

Composant	Quantité	Fonction	Référentiel
Ethanol à 98,7 pour cent V/ V minimum OU Ethanol à 96 pour cent V/ V OU Ethanol à 95 pour cent V/ V OU Ethanol à 90 pour cent V/ V	810,5 mL 833,3 mL 842,1 mL 888,8 mL	Substance active	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (1) ou alcool éthylique d'origine agricole au sens de l'annexe 1 du règlement (CE) n° 110/2008 ou éthanol nature produit selon la norme EN 15376 : 2014
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3 pour cent	41,7 mL	Inactivateur de spores	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (1)
Glycérol (glycérine)	14,5 mL	Humectant	Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée américaine (ou USP) ou Pharmacopée japonaise (ou JP) ou conforme à l'article 19 alinéa 9 du Règlement (UE) n° 528/2012
Eau purifiée q. s. p. * Ou Eau desionisee microbiologiquement propre q. s. p. * ou Eau distillée q. s. p. *	1000,0 mL	Solvant	Pharmacopée Européenne (pour l'eau purifiée uniquement)

(1) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/active-substance-suppliers>

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom de la solution : Solution hydro-alcoolique recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pour l'antisepsie des mains ;
- la composition : Ethanol - peroxyde d'hydrogène - glycérol ;
- la concentration en substance active exprimée en V/V au plus tard pour les lots fabriqués à partir du 31 mai 2020 ;
- nom du fabricant ayant réalisé la solution ;

- date de fabrication et numéro de lot ;
- les conditions de conservation ;
- la mention : Pour application cutanée uniquement ;
- la mention : Eviter tout contact avec les yeux ;
- la mention : Maintenir hors de portée des enfants ;
- la mention : Liquide inflammable : tenir éloigné de la chaleur et de toute flamme ;
- le mode d'emploi : Remplir la paume d'une main avec la solution et frictionner toutes les surfaces des mains jusqu'à ce que la peau soit sèche .

CONSERVATION AVANT OUVERTURE

A température ambiante (15 °C à 25 °C) : 2 ans à partir de la date de réalisation.

LIBÉRATION DES LOTS

Préalablement à leur dispensation, les lots sont mis en quarantaine pendant 72 heures afin de permettre la destruction des spores éventuellement présentes dans l'alcool.

FORMULE/COMPOSITION N° 2

Composant	Quantité	Fonction	Référentiel
Isopropanol 99.8% V/V	751,5 mL	Substance active	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (2)
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3 pour cent	41,7 mL	Inactivateur de spores	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (2)
Glycérol (glycérine)	14,5 mL	Humectant	Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée américaine (ou USP) ou Pharmacopée japonaise (ou JP) ou conforme à l'article 19 alinéa 9 du Règlement (UE) n° 528/2012
Eau purifiée q.s.p.* Ou Eau desionisée microbiologiquement propre q.s.p.* Ou Eau distillée q.s.p.*	1000,0 mL	Solvant	Pharmacopée Européenne (pour l'eau purifiée uniquement)
*quantité suffisante pour			

(2) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/active-substance-suppliers>

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom de la solution : Solution hydro-alcoolique recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pour l'antisepsie des mains ;
- la composition : isopropanol - peroxyde d'hydrogène - glycérol ;
- la concentration en substance active exprimée en V/V au plus tard pour les lots fabriqués à partir du 31 mai 2020 ;
- nom du fabricant ayant réalisé la solution ;
- date de fabrication et numéro de lot ;
- les conditions de conservation ;
- la mention : Pour application cutanée uniquement ;
- la mention : Eviter tout contact avec les yeux ;

- la mention : Maintenir hors de portée des enfants ;
- la mention : Liquide inflammable : tenir éloigné de la chaleur et de toute flamme ;
- le mode d'emploi : Remplir la paume d'une main avec la solution et frictionner toutes les surfaces des mains jusqu'à ce que la peau soit sèche .

CONSERVATION AVANT OUVERTURE

A température ambiante (15 °C à 25 °C) : 2 ans à partir de la date de réalisation.

LIBÉRATION DES LOTS

Préalablement à leur dispensation, les lots sont mis en quarantaine pendant 72 heures afin de permettre la destruction des spores éventuellement présentes dans l'alcool.

FORMULE/COMPOSITION N° 3

Composant	Quantité	Référentiel
Ethanol à 98,7 pour cent V/V minimum OU	650 à 750 mL	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (3)
Ethanol à 96 pour cent V/V OU	675 à 777 mL	ou alcool éthylique d'origine agricole au sens de l'annexe 1 du règlement (CE) n° 110/2008
Ethanol à 95 pour cent V/V OU	681 à 786 mL	ou éthanol nature produit selon la norme EN 15376 : 2014
Ethanol à 90 pour cent V/V	720 à 830 mL	
Glycérol (glycérine)	50 mL	Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée américaine (ou USP) ou Pharmacopée japonaise (ou JP) ou conforme à l'article 19 alinéa 9 du Règlement (UE) n° 528/2012
Un polymère épaississant au choix parmi : 1. CARBOMER : 1,5 à 2 ml + AMINOMETHYL PROPANEDIOL : 0.26 - 0.35 ml 2. ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER : 1,5 à 2 ml + AMINOMETHYL PROPANEDIOL : 0.26 - 0.35 ml 3. WATER, ACRYLATES COPOLYMER, SODIUM LAURYL SULFATE : 50-60 ml + AMINOMETHYL PROPANEDIOL : 1 - 2 ml 4. AMMONIUM ACRYLOYLDIMETHYLTAURATE/VP COPOLYMER : 3,5 à 10 ml 5. HYDROXYETHYL ACRYLATE/SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER, POLYSORBATE 60, SORBITAN ISOSTEARATE, WATER : 10 à 20 ml 6. AMMONIUM POLYACRYLOYLDIMETHYL TAURATE 7 à 20 ml 7. HYDROXYPROPYL CELLULOSE : 1 -6 ml 8. METHYL HYDROXYPROPYL CELLULOSE : 1- 6ml 9. HYDROXYPROPYL GUAR : 1-3 ml		Conforme à l'article 19 alinéa 9 du Règlement (UE) n° 528/2012

Eau purifiée q.s.p.* Ou Eau desionisee microbiologiquement propre q.s.p.* Ou Eau distillée q.s.p.* *quantité suffisante pour	1000,0 mL	Pharmacopée Européenne (pour l'eau purifiée uniquement)
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	---------------------------------------------------------

(3) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/active-substance-suppliers>

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom du gel : Gel hydro-alcoolique pour l'antisepsie des mains - arrêté dérogatoire ;
- la composition : Ethanol - Glycérine - polymère épaississant utilisé ;
- la concentration en substance active exprimée en V/V au plus tard pour les lots fabriqués à partir du 31 mai 2020 ;
- nom du fabricant ayant réalisé le gel ;
- date de fabrication et numéro de lot ;
- les conditions de conservation ;
- la mention : Pour application cutanée uniquement ;
- la mention : Eviter tout contact avec les yeux ;
- la mention : Maintenir hors de portée des enfants ;
- la mention : Liquide inflammable : tenir éloigné de la chaleur et de toute flamme ;
- le mode d'emploi : Remplir la paume d'une main avec le gel et frictionner toutes les surfaces des mains jusqu'à ce que la peau soit sèche .

CONSERVATION AVANT OUVERTURE

A température ambiante (15 °C à 25 °C) : 2 ans à partir de la date de réalisation.

LIBÉRATION DES LOTS

Immédiate.

FORMULE/COMPOSITION N° 4

Composant	Quantité	Référentiel
Ethanol à 98,7 pour cent V/V minimum OU	56.5% à 65.1% p/p (soit 65 % à 75% volumique à 20°C)	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (4)
Ethanol à 96 pour cent V/V OU	58 % à 67% p/p (soit 65 % à 75% volumique à 20°C)	ou alcool éthylique d'origine agricole au sens de l'annexe 1 du règlement (CE) n° 110/2008
Ethanol à 95 pour cent V/V OU	59,1 % à 68,1% p/p (soit 65 % à 75% volumique à 20° C)	ou éthanol nature produit selon la norme EN 15376 : 2014
Ethanol à 90 pour cent V/V Glycérol (glycérine) OU Propylene glycol	63,7 % à 73,5% p/p (soit 65 % à 75%volumique à 20° C) 0,5 à 5% en poids	Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée américaine (ou USP)

OU Butylene glycol OU Propanediol OU Diglycerine OU Betaine		ou Pharmacopée japonaise (ou JP) ou conforme à l'article 19 alinéa 9 du Règlement (UE) n° 528/2012
Polyacrylate Crosspolymer-6 OU	0,4 à 0,8% en poids	Conforme à l'article 19 alinéa 9 du Règlement (UE) n° 528/2012
Ammonium Acryloyldiméthyltaurate/VP Copolymer *OU	0,4 à 1% en poids	
Carbomer neutralisé à l'aminométhylpropanol (AMP) ou à la soude ou à la triéthanolamine OU	0,2 à 1% en poids	
Acrylate copolymère neutralisé à la soude ou à l'aminopropanediol ou à l'acide citrique OU	1 à 5% en poids	
Hydroxyethyl Acrylate/ Sodium Acryloyldiméthyl Taurate Copolymer) OU	0,5 à 2% en poids	
Acrylamide/Sodium Acryloyldiméthyl Taurate & Isohexadecane & Polysorbate 80) OU	1 à 4% en poids	
Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer neutralisé à l'aminométhylpropanediol (AMPD) ou à la soude ou à la triéthanolamine OU	0,2 à 1% en poids	
Acide polyacrylamidométhyl propane sulfonique neutralisé à l'aminométhylpropanediol (AMPD) ou à la soude ou à la triéthanolamine ou à l'acide citrique OU	0,05 à 1% en poids	
Hydroxypropyl cellulose OU	0,1 à 5% en poids	
Acrylates/Beheneth-25 Methacrylate Copolymer et Eau et Sodium Lauryl Sulfate et Sodium Benzoate OU	1 à 5% en poids	
Acrylates/Vinyl Isodecanoate Crosspolymer neutralisé à l'aminométhylpropanediol (AMPD) ou à la soude ou à la triéthanolamine OU	0,1 à 1,5% en poids	
Methyl Hydroxypropyl Cellulose OU	0,1 à 3% en poids	
Hydroxypropyl Guar	0,1 à 1,5% en poids	
Eau purifiée q.s.p.* Ou Eau désionisée microbiologiquement propre q.s.p.* Ou Eau distillée q.s.p.*	100%	Pharmacopée Européenne (pour l'eau purifiée uniquement)

*quantité suffisante pour

(4) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/active-substance-suppliers>

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom du gel : Gel hydro-alcoolique pour l'antisepsie des mains - arrêté dérogatoire ;
- la composition : Ethanol - agent humectant utilisé - polymère épaississant utilisé ;
- la concentration en substance active exprimée en V/V au plus tard pour les lots fabriqués à partir du 31 mai 2020 ;
- nom du fabricant ayant réalisé le gel ;
- date de fabrication et numéro de lot ;
- les conditions de conservation ;
- la mention : Pour application cutanée uniquement ;
- la mention : Eviter tout contact avec les yeux ;
- la mention : Maintenir hors de portée des enfants ;
- la mention : Liquide inflammable : tenir éloigné de la chaleur et de toute flamme ;
- le mode d'emploi : Remplir la paume d'une main avec le gel et frictionner toutes les surfaces des mains jusqu'à ce que la peau soit sèche .

CONSERVATION AVANT OUVERTURE

A température ambiante (15 °C à 25 °C) : 2 ans à partir de la date de réalisation.

LIBÉRATION DES LOTS

Immédiate.

ANNEXE 3

Lettre de saisine

2020-SA-0067



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

MINISTÈRE DE LA TRANSITION
ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE

Direction générale de la santé

Direction générale de la prévention des risques

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE
ET DES FINANCES

Direction générale de la concurrence,
de la consommation et de la répression des fraudes

Paris, le 18 MAI 2020

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général de la prévention des risques

La Directrice générale de la concurrence, de la
consommation et de la répression des fraudes

à

**Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du
travail (Anses)**

14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort cedex

Objet : Demande d'appui scientifique et technique concernant les critères d'efficacité des désinfectants hydroalcooliques pour l'hygiène humaine et la garantie de cette efficacité tout au long de leur cycle de vie

La lutte contre la propagation du coronavirus SARS-CoV-2 a entraîné une augmentation importante de l'utilisation de produits désinfectants, en particulier des produits hydroalcooliques utilisés pour l'hygiène des mains, fortement mis en avant dans les recommandations sanitaires. Afin de prévenir toute pénurie de ces produits, le gouvernement a facilité la production et la mise sur le marché des gels et solutions hydroalcooliques, notamment par des dispositions adaptées au titre du règlement sur les produits biocides, en accordant des dérogations pour certaines formulations, et en permettant un approvisionnement plus large en substances actives de l'ensemble des désinfectants au-delà des sources listées par l'agence européenne des produits chimiques.

Quatre formulations bénéficient du dispositif dérogatoire, qui se traduit en pratique par:

- Pour les trois formulations à base d'éthanol : une tolérance aux exigences du régime transitoire national (déclarations SIMMBAD et SYNAPSE, étiquetage complet),
- Pour la formulation à base d'isopropanol : une exemption à l'obligation de disposer d'une autorisation de mise sur le marché.

Deux formulations correspondent aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé. Elles sont également autorisées à la production par les pharmaciens (pharmacies d'officine, pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, textes en cours de finalisation pour les facultés de pharmacie) par dérogation au code de la santé publique par arrêté du ministère en charge de la santé. Deux formulations ont été proposées par les représentants de l'industrie cosmétique.

Vos services ont été associés à la rédaction de ces arrêtés dérogatoires, comme prévu par le code de l'environnement.

La phase de déconfinement devrait maintenir un niveau de demande très important, sans doute en augmentation, en désinfectants d'hygiène humaine et de surface.

La disponibilité en contenants pour les désinfectants hydro-alcooliques a été identifiée comme un facteur limitant, et il convient donc de favoriser la réutilisation des contenants. Des pistes sont à l'étude comme le développement de la vente en vrac, déjà pratiquée par certaines pharmacies, et le recours aux reconditionnements les plus utiles et les plus sûrs.

Nous vous demandons d'apporter votre expertise et vos recommandations sur les questions suivantes :

- 1) **Les critères d'efficacité virucide, et en particulier contre le virus sars-cov-2, des produits désinfectants pour l'hygiène humaine** en matière de concentration en substances actives et de respect de normes de référence, en particulier pour les produits à base d'alcool (éthanol, propan-1-ol et propan-2-ol) :

Sur la base des différents avis scientifiques en particulier du Haut Conseil de la santé publique et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé¹, et comme vous l'avez indiqué lors des travaux préparatoires aux arrêtés dérogatoires précités, il est estimé qu'un produit hydro alcoolique est efficace si le titre en alcool est supérieur à 60%. Cependant, divers avis récents ont formulé des recommandations différentes (70, 75%). Ces avis font tantôt référence au besoin de se conformer à la norme virucide EN 14476, tantôt présentent la concentration minimale en substance active comme une alternative au respect de la norme, suffisante pour garantir l'efficacité.

En raison des différents avis sur l'efficacité des produits hydroalcooliques en général, et notamment des formulations autorisées par les arrêtés dérogatoires, nous vous demandons également de tester l'efficacité de quatre formulations dérogatoires selon la norme EN 14476 sur virus enveloppés et/ou sur toute autre souche virale jugée pertinente pour évaluer une efficacité contre le SARS-CoV-2.

- 2) **Les conditions de stockage, reconditionnement et utilisation pour garantir l'efficacité des produits et la maîtrise des risques à tous les stades de leurs cycles de vie :**

Ces recommandations porteront en particulier sur l'impact de l'évaporation de l'alcool lors des phases d'ouverture des contenants, de reconditionnement ou d'utilisation et sur les pratiques à privilégier pour assurer une concentration minimale suffisante pour garantir l'efficacité des produits, en lien avec vos recommandations issues du point 1). Une attention particulière sera portée au cas de la vente en vrac et de la réutilisation de contenants.

1

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61e214a666eb691596a04b75393bcb29.pdf
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=811>
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=806>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidelines-use-non-pharmaceutical-measures-delay-and-mitigate-impact-2019-ncov>
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/election-polling-locations.html>

2

Vous formulerez également des recommandations pour maîtriser la contamination microbienne des produits lors du stockage de grands conditionnements et lors des phases de remplissage des conditionnements réutilisés.

Afin de préciser les recommandations sur les conditions de stockage et d'utilisation des produits, vous proposerez un protocole permettant de suivre, dans des conditions normales d'utilisation, l'évolution du titre alcoolique tout au long du cycle de vie d'un produit. Vous mettrez ensuite en œuvre ce protocole et, le cas échéant, vous vous appuyerez sur les résultats obtenus pour préciser les recommandations formulées.

L'ensemble de ces recommandations seront rendues publiques sur votre site internet.

Compte tenu de l'urgence associée à la situation actuelle, votre réponse à la présente demande est attendue dans un délai de trois semaines. La mise en œuvre des tests d'efficacité des formulations dérogatoires selon la norme EN 14476 et la mise en œuvre du protocole de suivi du titrage alcoolique pourront être communiqués ultérieurement et faire l'objet de rapports séparés.

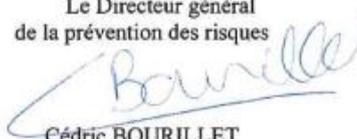
Le Directeur général
de la santé

Pr. Jérôme SALOMON



Le Directeur général
de la prévention des risques

Cédric BOURILLET



La Directrice générale de la concurrence,
de la consommation et de la répression des fraudes



Virginie BEAUMEUNIER