HAL
open science

Le cuivre sur les surfaces en milieux de santé pour lutter contre les infections nosocomiales

Julien-Luc Masson

To cite this version:

Julien-Luc Masson. Le cuivre sur les surfaces en milieux de santé pour lutter contre les infections nosocomiales. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733809

HAL Id: hal-01733809

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733809v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 juin 2015, sur un sujet dédié à :

LE CUIVRE SUR LES SURFACES EN MILIEUX DE SANTE POUR LUTTER CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Julien-Luc Masson**

né le 25 janvier 1986

Membres du Jury

Président, Directeur:	Pr R. Duval.	Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy.
Juges :	Dr H. Litzenburger,	Docteur en pharmacie, grand Sauvoy, Maxéville.
	Dr M. Llorens,	Praticien Hospitalier, CHR Metz-Thionville.
	Mr A. Pofilet,	Marketing and Technical Support Manager, Le Bronze Industriel, Suippes.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*

Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse,

Professeur R. Duval, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté la présidence et la direction de cette thèse, mais aussi et surtout pour votre disponibilité et vos précieux conseils lors de la rédaction de ce document.

A mes juges,

Docteur H. Litzenburger, Docteur en Pharmacie, grand Sauvoy, Maxéville

Docteur M. Llorens, Docteur en Pharmacie, Praticient Hospitalier, CHR Metz-Thionville

Monsieur A. Pofilet, Marketing and Technical Support Manager, Le Bronze industriel, Suippes

Je vous suis reconnaissant de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

A mes parents,

Qui ont toujours cru en moi, et je sais qu'il y a des moments où ça n'a pas été facile.

Vous m'avez soutenu toutes ces années et m'avez permis d'aller au bout de mes entreprises.

Je vous aime.

A ma famille,

Vous avez tous été un exemple pour moi. Vous avez fais la personne que je suis. Merci pour votre présence et votre gentillesse.

A mon amour,

Toutes ces années tu as été ma lumière pour avancer, prendre les bonnes directions.

Je t'aime.

A mon petit frère,

Pour tous les bons moments que l'on passe ensemble. Bientôt à ton tour, mais en mieux.

A ma petite sœur, et Marine

Les moments où l'on est ensemble sont parfaits. Vous êtes formidables.

A ma belle famille,

Pour leur soutient et leur gentillesse.

A Marion,

C’est beaucoup grâce à toi que j’en suis là maintenant. Merci pour ta patience et ton amitié.

A Adrien, Hakim, Loïc, Maxime, Mourad, Sammi, Sandrine, Simon, The King, et aux autres,

Merci pour cette enfance merveilleuse à vos côtés et à notre amitié future.

A Aurélie, Arnaud, Camille, Claire Pratelli, Claire Stanek Cyprien, Ed, Eline, Eric, Farah, Julie, Laurence, Lucie, Marc, Marcus, Marine, Marthe, Mehdi, Nathalie, Pauline, Pierre, Romain, Sabrina, Sophie Barbeul, Sophie Witt, Stéphane, Thibaut, Yacine, Zoé,

Merci les copains pour ces belles années étudiantes. Tous les moments à vos côtés n’étaient que du bonheur.

A Audrey, Diana, Lucas, et Yoann,

Aux moments ensemble et à votre soutient. Merci.

A la pharmacie du marché,

Merci pour l’ambiance que nous arrivons à créer tous les jours. Ca ne pourrait être mieux. Vous êtes tous géniaux, ça me fait plaisir de travailler à vos côtés tous les jours.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction 8
1.1. Généralités sur le cuivre 9
1.1.1. Les besoins 9
1.1.2. Historique de l'utilisation du cuivre en tant qu'antimicrobien 10
2. Point sur les infections nosocomiales et influence des surfaces environnementales 12
2.1.1. Définition 14
2.1.1.1. Des origines multiples 15
2.1.1.2. Des facteurs favorisants 15
2.1.2. Prévalence des infections nosocomiales dans les établissements de santé 16
2.1.2.1. En Europe 16
2.1.2.2. En France 19
2.1.2.2.1. A l'hôpital : 19
2.1.2.2.2. Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPADs) 23
2.2. Rôle des surfaces de contact dans leur dissémination 26
2.2.1. Développement des microorganismes sur l'inox 27
2.2.2. Hygiène des surfaces de contact à l'hôpital 28
2.2.3. Surveillance microbiologique des différentes surfaces en France 29
3. Analyse de l'efficacité du cuivre 33
3.1. Techniques d'évaluation *in vitro* : deux principales techniques 33
3.1.1. Une technique d'inoculation en milieu humide 33
3.1.2. Une technique d'inoculation en milieu sec 34
3.1.3. Comparaison des deux méthodes pour un entérocoque vancomycine-résistant 34
3.2. Résultats des études *in vitro* 35
3.2.1. Efficacité du cuivre sur les champignons 35
3.3. Efficacité du cuivre sur les virus 37
3.3.1. Virus Influenza A 37
3.3.2. Norovirus 39
3.3.3. Vaccine et Monkeypox virus 41
3.4. Efficacité du cuivre sur les bactéries 42
3.4.1. Escherichia coli 42
3.4.2. Entérocoques 43
3.4.3. SARMs 48
3.4.3.1. Efficacité d'un alliage contenant du cuivre comparé à un métal contenant des ions argent. 49
3.4.3.2. Influence du pourcentage en cuivre, de la souche de SARM étudiée et de la température d'incubation sur l'efficacité antibactérienne du cuivre 50
3.4.4. Pseudomonas aeruginosa 51
3.4.5. Klebsiella pneumoniae 52
3.4.6. Clostridium difficile 53

3.4.7. Acinetobacter 54
3.5. Résultats d'études *in vivo* : cas pratiques d'installations en cuivre contre la propagation des maladies nosocomiales..... 55
3.5.1. Etude du Pr. Tom Elliot à l'hôpital Selly Oak de Birmingham 56
3.5.2. Etude du professeur F. Marais, Afrique du Sud, dans un établissement de soins de santé primaires..... 58
3.5.3. Etude du professeur Jorg Braun à l'hôpital Asklepios d'Hambourg 59
3.5.4. Etude du professeur Karpanen dans un service de soins intensifs de l'hôpital universitaire de Birmingham 60
3.5.5. L'étude du docteur Cassandra D. Salgado regroupant les données de trois centres médicaux différents..... 62
3.5.6. L'étude du docteur Schmidt dans un hôpital de 660 lits de Caroline du Sud. ……63
3.5.7. L'étude du professeur Rai sur les fauteuils de phlébotomie en hôpital de jour ……63
3.5.8. Etude dans une unité de soins intensif au Chili 64
3.5.9. Etude de l'hôpital de Rambouillet en France..... 65
3.6. Autres applications du cuivre en tant qu'antibactérien 66
3.6.1. Une application au niveau des systèmes de distrbution d'eau dans les milieux de santé..... 66
3.6.2. Sur les stylos utilisés par les infirmières..... 66
3.6.3. Filtres antiviraux 67
3.6.4. Gants antiviraux 68
3.6.5. Sur les fibres textiles..... 68
3.6.6. Sur les masques de protection contre le virus influenza 69
3.6.7. Sur les chaussettes contre les mycoses plantaires..... 69
4. Mécanisme antimicrobien du cuivre..... 72
4.1. Mécanismes de base 72
4.1.1. Le cuivre catalyseur d'oxydation..... 72
4.1.2. La dépolarisation des membranes cytoplasmiques 74
4.1.3. La désintégration de l'ADN..... 75
4.1.3.1. La thèse de la désintégration de l'ADN en mécanisme d'action principal ……...75
4.1.3.2. L'antithèse de la désintégration de l'ADN en mécanisme d'action principal ……...76
4.2. Mécanisme le plus probable 77
5. Les questions à se poser avant une installation généralisée de cuivre..... 79
5.1. Acquisition de mécanismes de résistance au cuivre..... 79
5.1.1. Le gène tcrB..... 79
5.1.2. *E. coli* et le plasmide Pco..... 80
5.1.3. Acquisition naturelle de résistance au cuivre..... 80
5.2. Toxicité du cuivre au niveau humain 81
5.2.1. Après ingestion 81
5.2.2. Après contact cutané 81
5.3. L'installations..... 82

5.3.1. Quel alliage utiliser ? 82
5.3.2. Entretien des surfaces en cuivre 84
6. Conclusion 86
Bibliographie 89

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau I : Prévalence d'IAS en fonction des différents services..... 17

Tableau II : Nombre et pourcentage d'IAS en fonction des différents type d'infection sur un nombre total de patients de 19888..... 18

Tableau III : Nombre et pourcentage des patients porteurs d'au moins une infection nosocomiale active et infections nosocomiales nationales. (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013)..... 20

Tableau IV : Nombre d'infections en fonction des différents types de séjours et le nombre de micro-organismes isolés parmi ces infections. (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013)..... 21

Tableau V : Nombre d'infections, et résultats de recherche de micro-organismes en fonction des différents sites infectieux où a lieu l'infection. (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013)..... 22

Tableau VI : Taux de prévalence régionaux des infections tous sites confondus..... 24

Tableau VII : Nombre de CFU/cm^2 à ne pas dépasser en fonction des différentes zones de risques (ARECLIN, 2001)..... 30

Tableau VIII : Liste des différents secteurs risques (ARECLIN, 2001). 30

Tableau IX : Méthodologie pour l'évaluation du nombre de CFU/cm^2 (ARECLIN, 2001).... 31

Tableau X : Temps de survie cellulaire de différents champignons microscopiques en fonction du temps et de leur type de surface de contact..... 35

Tableau XI : Composition des différents alliages étudiés sur les norovirus 41

Tableau XII : Survie d'Entérocoque résistant à la vancomycine et de *Pseudomonas aeruginosa* en fonction du temps de contact sur différents matériaux utilisés en revêtements de surface. 45

Tableau XIII : Survie d'Entérocoque résistant à la vancomycine (EVR) et de *Pseudomonas aeruginosa* tout deux mis en contact sur différents matériaux utilisés en revêtements de surface avant et après nettoyage..... 46

Tableau XIV : Composition en pourcentage des différents alliages utilisés lors de cette étude (Michels H.T, Noyce J.O, Keevil C.W, 2009). 49

Tableau XV : Moyenne de la charge bactérienne des objets contrôles et des objets en cuivre (Casey A.L, Adams D, Karpanen T.J, *et al.*, 2010). 57

Tableau XVI : Nombre de CFU/stylos détectés sur les deux types de stylos 67

TABLE DES FIGURES :

Figure 1 : Evolution de la consommation globale d'antibiotiques en secteur ville, en France, de 2003 à 2013 12

Figure 2 : Evolution de la consommation globale d'antibiotiques dans les Etablissements de Santé (ES), en France, de 2003 à 20012..... 13

Figure 3 : Part relative des différents microorganismes isolées des infections nosocomiales. (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013)..... 23

Figure 4 : Ecart entre le nombre observé et le nombre attendu de décès durant les différentes saisons de grippe de 2006 à 2015 (InVS, 2015)..... 38

Figure 5 : Structure Norovirus..... 39

Figure 6 : Efficacité du cuivre sur les différentes surfaces testées (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012). 61

Figure 7 : *Tinea pedis* (Simple-health-secrets, 2012)..... 70

Figure 8 : Schéma du mécanisme du cuivre sur un microorganisme (Solioz M, 2011). 77

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARECLIN : Association Régionale des Comités de Lutte Contre Les Infections Nosocomiales

ASTM : “American Society for Testing and Material“

BCS : bathocuproine disulfonate

BHRC : Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques et Emergentes

BLSE : Bêta-Lactamases à Spectre Etendu

BMR : Bactérie Multi-Résistante

C3G : Céphalosporine de Troisième Génération

CDC : “Centre for Disease Prevention and Control“

CFU : “Colonie Forming Unit“

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHR : Centre Hospitalier Régional

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

Cu : Cuivre

DDJ : Doses Définies Journalières

ECDC : “European Centre for Disease Prevention and Control“

ECI : “European Copper Institute“

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique (acide éthylène diamine tétraacétique)

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMS : Etablissement Médical-social

EPA : Environmental Protection Agency

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases

ES : Etablissement de Santé

ERV : Entérocoque Résistants à la Vancomycine

HL : Hôpital Local

IAS : Infections associées aux soins

IN : Infections nosocomiales

InVS : Institut de Veille Sanitaire

ISO : “International Organization for Standardization“

LTCF : “Long-Term Care Facilities“

MO : Micro-Organismes

MPXV : Monkeypoxvirus

OPV : Orthopoxvirus

ORIG : Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie

PBS : “Phosphate Buffered Saline“

PCV : Polychlorure de Vinyle

PDA : “Potatoes Dextrose Agar“

PFU : “Plaque Forming Unit“

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Réduite à la Pénicilline

Raisin : Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales

RDA : “Recommended Dietary Allowance“

ROS : “Reactive oxygen species“

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline

SASM : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méthicilline

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise

SLD : Soins de Longue Durée

SRC : Staphylocoque résistant à la ciprofloxacine.

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

VACV : Vaccinia virus

VIH : Virus de l’Immunodéficience Humaine

WNV : “West Nile virus“ ou virus du Nil occidental

1. INTRODUCTION

Depuis l'Antiquité, des métaux lourds sont utilisés pour leur propriété anti-infectieuse. Plus de 30 d'entre eux sont potentiellement capables à une haute concentration de diminuer la charge des micro-organismes, nous pouvons citer, l'argent (Ag), le bismuth (Bi), le cobalt (Co), le cuivre (Cu), le fer (Fe), le mercure (Hg), le manganèse (Mn), le nickel (Ni), le plomb (Pb), le platine (Pt), l'antimoine (Sb), l'étain (Sn), et le zinc (Zn) (Weber D.J, Rutala W.A, 1994).

Parmi les utilisations des métaux lourds pour prévenir ou traiter des proliférations de microorganismes, on peut citer le cuivre, utilisé dans le domaine maritime pour recouvrir les cargos et lutter contre l'accumulation de bernacles ; les mélanges de mercure, de dérivés d'arsenic et de bismuth, utilisés dans le domaine médicale pour lutter contre la syphilis ; le nitrate d'argent, administré en cas de conjonctivites néonatales à gonocoques et les mélanges à base d'argent utilisés comme topiques pour prévenir des infections chez les brûlés (Weber D.J, Rutala W.A, 1994).

Bien que les antibiotiques modernes aient largement remplacés les thérapeutiques à base de métaux lourds dans le traitement des infections, des recherches intenses ont été menées pour l'utilisation de complexes contenant des métaux lourds (Platine, cuivre, zinc et argent) dans le traitement des cancers, mais aussi pour l'utilisation de médicaments à base de métaux (antimoine, ruthénium, or, platine et zinc), par exemple dans le traitement de la malaria, de la trypanosomiase, et de la leishmaniose (Navarro M, Gabbiani C, Messori I, *et al.*, 2010).

Comme nous le savons, l'éradication des microorganismes pathogènes est devenu un enjeu important de Santé Publique. Au vu de l'augmentation des résistances aux antibiotiques, la simple utilisation de ceux-ci n'est plus suffisante. Il faut donc jouer sur la prévention et diminuer les risques d'exposition aux pathogènes.

Les domaines dans lesquels nous pouvons agir pour diminuer le risque d'infections nosocomiales sont vastes. Nous pouvons citer le traitement de l'air, le traitement de l'eau, la stérilisation du matériel médical, l'antisepsie du personnel et des visiteurs et pour ce qui nous intéresse la désinfection des surfaces environnementales.

Les surfaces environnementales sont toutes surfaces pouvant être touchées par le patient, le personnel d'un établissement ou d'une personne entrant dans un établissement ; il peut être cité le mobilier, le sol, les accessoires comme les barres de maintient ou encore les murs. Celles-ci jouent un rôle important dans la transmission de pathogènes. C'est pourquoi les améliorations au niveau du nettoyage et de la désinfection ont pu diminuer le nombre de transmissions de ces microorganismes (Weber D.J, Rutala W.A, 2013).

Dans ce domaine des efforts ont été faits. En effet, l'antisepsie des mains, le screening des patients, leur isolation si besoins et le nettoyage des surfaces sont toutes les solutions d'ores et déjà mises en œuvre pour contenir la fréquence et l'acquisition d'infections nosocomiales. Dans la réalité, cela se traduit par l'augmentation de chambres d'hospitalisations individuelles, d'installation de distributeurs de solution hydro-alcoolique qui facilitent l'antisepsie des mains (Sharpe P.A et Schmidt M.G, 2011).

Afin de diminuer encore le risque d'exposition aux microorganismes pathogènes, de nouvelles techniques de désinfection telles que l'utilisation de rayonnement UV ou encore de peroxyde d'hydrogène en pulvérisation sont peu à peu appliquées. On voit aussi apparaître de nouvelles surfaces auto-désinfectantes (Rutala W.A, Weber D.J, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2009).

Ces surfaces auto-désinfectantes contenant des métaux sont à l'étude. Nous pouvons citer le titane, pour les surfaces imprégnées, le triclosan ou encore d'autres bactéricides activés par la lumière comme la toluidine bleue O photosensible (TBO) (Weber D.J, Anderson D, Rutala W.A, 2013). En effet, sous l'effet de la lumière visible certains composés comme la TBO incluse dans un polymère produisent des substances cytotoxiques telles que des radicaux libres ou des espèces réactives de l'oxygène. Ces substances cytotoxiques vont tuer les microorganismes en contact (Wilson M, 2003).

Dans ce mémoire, nous allons nous intéresser au cuivre. Nous allons nous poser la question à savoir si l'utilisation du cuivre comme surface auto-désinfectante pourrait être une solution efficace pour compléter les autres stratégies mises en œuvre contre la prolifération d'infections.

Dans un premier temps, nous allons nous nous intéressons au cuivre, à ses utilisations en physiologie et en médecine. Puis nous définirons le terme d'infection nosocomiale et étudierons l'état actuel des infections nosocomiales en Europe, aux Etats-Unis et en France dans différents établissements de santé.

Dans un deuxième temps, nous étudierons les alternatives pour une meilleure prévention de ces infections, en particulier l'utilisation du cuivre comme matière couvrante des différentes surfaces environnementales.

Dans un troisième temps, une sélection d'études *in vitro* de l'efficacité antimicrobienne du cuivre sur différents microorganismes et des études *in vivo* à travers le monde dans différentes établissements de santé sera présenté.

Enfin et pour conclure nous verrons les différents aspects liés à l'utilisation du cuivre dans les milieux de santé mais aussi nous élargirons notre enquête à son utilisation dans d'autres domaines.

1.1. GENERALITES SUR LE CUIVRE

1.1.1. LES BESOINS

Le cuivre est un élément essentiel impliqué dans un grand nombre de réactions physiologiques et métaboliques de l'organisme (O'Gorman J, Humphreys H, 2012).

L'importance du cuivre fut établie en 1928 lorsqu'il fut démontré qu'un déficit de cuivre induisait une anémie chez des rongeurs (Hart E.B, Steenbock H, Waddell J, *et al.*, 1928). Depuis ces dix dernières années, de nombreuses études se sont intéressées aux déficiences marginales de cuivre. Son potentiel redox lui permet de jouer un rôle important dans les

réactions avec transfert d'électrons. Dans le cas d'une déficience en cuivre, différentes conséquences peuvent être observées.

Au niveau métabolique apparaissent des altérations de production d'énergie, des modifications du métabolisme du glucose et du cholestérol. Une augmentation des dommages oxydatifs et une augmentation de concentration en fer dans les tissus sont également observées. (Uriu-Adams J.Y et Keen C.L, 2005)

Au niveau cellulaire, il y a une altération de la structure et de la fonction du sang et des cellules immunitaires, mais aussi des synthétisations et des transformations anormales de neuropeptides (Harris E.D, 2003).

Sur le plan physiologique, une électrophysiologie cardiaque non contrôlée, une détérioration de la contractilité myocardique, et des effets persistants sur le comportement neuronale et le système immunitaire finissent par arriver (Uriu-Adams J.Y et Keen C.L, 2005).

Au final, des déficiences pourraient contribuer au développement et à la progression d'un grand nombre de maladies tel que des maladies cardiovasculaires et du diabète (Keen C.L, Hanna L.A, Lanoue L, *et al*, 2003).

Pendant la grossesse, le déficit de ce nutriment peut aboutir à des malformations structurelles, et à des anomalies neurologiques et immunologiques persistantes dans l'enfance (Uriu-Adams J.Y et Keen C.L, 2005).

L'ensemble de ces modifications explique que l'actuelle "US-Canadian Recommended Dietary Allowance" (RDA) préconise une consommation de cuivre de 9mg/jour pour les adultes, avec une tolérance d'augmentation de prise à 10mg/jour (Uriu-Adams J.Y et Keen C.L, 2005).

L'importance physiologique du cuivre peut aussi être mise en évidence lors d'infections microbiennes. En effet, les phagosomes des macrophages accumulent du cuivre, qui va jouer un rôle important dans l'éradication des bactéries bien que ces dernières aient développées des moyens de lutte contre ce mécanisme tels que l'export de cuivre et une détoxification (Petris M.J et Hodgkinson V, 2012).

Le cuivre est donc physiologiquement très important pour son potentiel redox. Au delà de cela, il peut aussi être utilisé pour lutter contre les infections par administration orale ou locale.

1.1.2. Historique de l'utilisation du cuivre en tant qu'antimicrobien

L'utilisation du cuivre par l'Homme a commencé entre le cinquième et le sixième millénaire av J-C. Ce fut le premier métal utilisé, vraisemblablement parce qu'il peut être trouvé sous une forme métallique brute et ne requière pas d'extraction (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

Concernant son utilisation médicale, la première utilisation antimicrobienne connues du cuivre est décrite dans un papyrus Egyptien intitulé « Le Smith Papyrus » écrit entre 2600 et 2200 ans avant J-C. Il détaille l'utilisation du cuivre pour stériliser les blessures au niveau du torse et pour purifier l'eau buvable. Les grecques, romains, aztèques et bien d'autres civilisations utilisaient le cuivre ou des composants en contenant pour le traitement de beaucoup de maux. Parmi ceux-ci, nous pouvons noter les maux de tête, les brûlures, les vers intestinaux, les infections auriculaires… Il était aussi utilisé tout simplement pour l'hygiène en général (Dollwet H.H et Sorensen J.R.J, 1985).

Un autre exemple historique du 19ème siècle montre le fort potentiel antibactérien de ce métal. Lors des épidémies de choléra survenues à Paris en 1832, 1849 et 1852, les scientifiques ont pu observer que les travailleurs du cuivre ne développaient pas cette maladie (Dollwet H.H et Sorensen J.R.J,1985).

Plus proche de nous, à partir de 1885 avec le physicien français Luton ou avec Kobert en 1895 et sa revue des actions pharmacologiques des composés de cuivre, des préparations à base de cuivre ont été largement utilisées dans le traitement d'inflammation chronique des ganglions, d'eczéma, d'impétigo, de scrofulose, de tuberculose, de lupus, de syphilis, d'anémie, de chorée, ou encore de névralgie faciale (Dollwet H.H et Sorensen J.R.J, 1985).

Cette utilisation a continué jusqu'à la commercialisation de la pénicilline G en 1945.

Les antibiotiques ont révolutionné la Médecine et la prise en charge des patients. Malheureusement, aujourd'hui, dû à une trop grande utilisation et souvent inappropriée, les bactéries rencontrées dans les différents milieux de santé comme les hôpitaux, les maisons de repos, mais encore dans l'alimentation deviennent résistantes aux antibiotiques (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

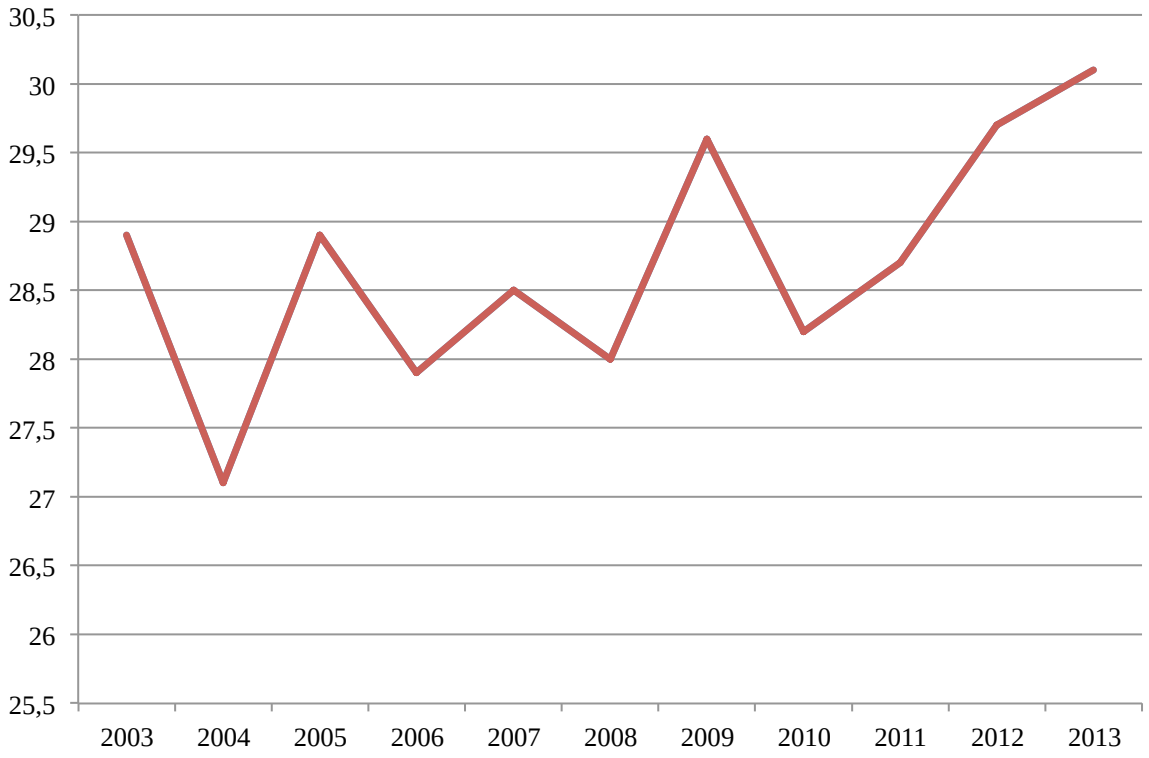
Ceci fait apparaitre le besoin de nouvelles approches pour maintenir les micro-organismes pathogènes sous contrôle. Une des alternatives pour y arriver serait d'utiliser le cuivre pour recouvrir les surfaces de contact dans les aires d'hygiène stricte. Cette approche n'est cependant pas nouvelle, comme nous l'avons vu, le cuivre a longtemps été utilisé mais a été délaissé pour d'autres techniques de désinfection ou de prévention. Elle est petit à petit remise au goût du jour par diverses études (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

2. Point sur les infections nosocomiales et influence des surfaces environnementales

Chaque gramme d'antibiotique consommé induit une pression de sélection sur les bactéries de la flore commensale (digestive, vaginale, etc.). La prise répétée ou ponctuelle, peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces d'abord pour le patient chez qui elles apparaissent, mais également pour la collectivité quand elles diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients (Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2014).

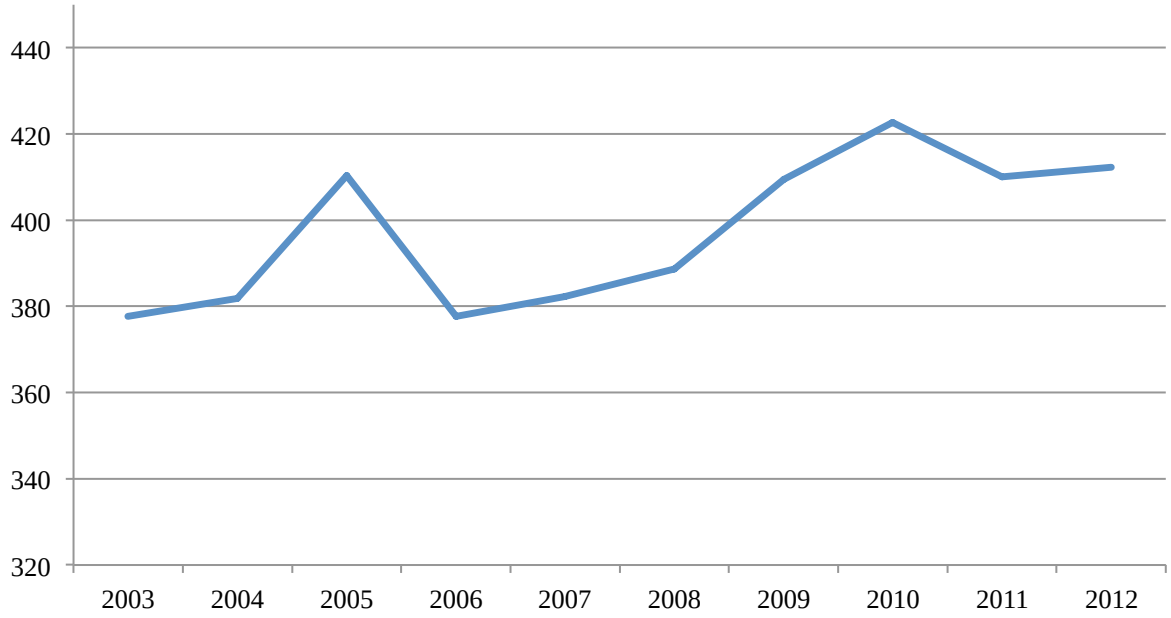
En France, de 2001 à 2005, La consommation d'antibiotiques a inscrit un mouvement de baisse. Entre 2005 et 2009, l'évolution est irrégulière, mais globalement stable. Par contre depuis 2010, la consommation s'inscrit dans une tendance à la hausse pour ce qui est du secteur ville (cf figure 1). En secteur hospitalier, en rapportant le nombre de journées d'hospitalisation à la consommation d'antibiotiques, celle-ci est en augmentation de 2006 à 2010, puis en stagnation (cf figure 2).

Figure 1 : Evolution de la consommation globale d'antibiotiques en secteur ville, en France, de 2003 a 2013



Ce graphique nous montre l'évolution de la consommation d'antibiotiques représentée par le nombre de Dose Définies Journalières (DDJ) en fonction de l'année.

FIGURE 2 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION GLOBALE D'ANTIBIOTIQUES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE (ES), EN FRANCE, DE 2003 A 20012



Ce graphique nous renseigne sur la consommation d'antibiotiques en établissements de santé exprimée en DDJ pour 1000 Journées d'Hospitalisation (JH) en fonction de l'année.

Pour l'Europe, la France se situe au 5e rang des pays les plus consommateurs, avec une consommation de 2,1 DDJ/1 000 habitants/jour.

Les pénicillines à large spectre sont de plus en plus utilisées. L'amoxicilline en association avec l'acide clavulanique est l'antibiotique le plus utilisé. Elle représente plus du tiers des consommations. La progression est d'autant plus préoccupante que cette association fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances (InVS, ANSM, 2014).

En revanche, la consommation des céphalosporines diminue.

Les quinolones représentent la seconde classe la plus consommée. La consommation des céphalosporines de 3ème et de 4ème génération ainsi que celle des carbapénèmes progressent fortement sur l'ensemble de la période.

Pour les carbapénèmes, il y a une augmentation de102,9% entre 2003 et 2013.

En France une diminution constante a été observée depuis plus de 10 ans de la proportion de *Staphylococcus aureus* Résistant à la méticilline (SARM) dans les prélèvements d'infections invasives. La résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est aussi en diminution constante (InVS, ANSM, 2014).

À l'opposé, pour les Entérobactéries, en France il y a une très nette augmentation de la résistance aux C3G pour les souches de *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* isolées d'infections invasives et ce depuis 2005. En 2013, 68 % et 76 % de ces souches résistantes aux C3G sont productrices de BLSE (InVS, ANSM, 2014).

Les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) sont des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques et Emergentes (BHRE). Les carbapénémases conduisent à une

inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes qui sont des antibiotiques que l'on utilise que si aucun autre ne peut convenir (InVS, ANSM, 2014).

La diffusion des EPC en France reste à ce jour encore limitée (<1 % des souches *K. pneumoniae* isolées d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes en 2013). Mais dans certains pays tels que la Grèce ou l'Italie, les proportions de résistance atteignaient en 2013, 59,4 % et 34,3 % respectivement (InVS, ANSM, 2014).

Les préoccupations portent sur l'augmentation des consommations, notamment pour des antibiotiques fréquemment prescrits en ville comme à l'hôpital tels que l'amoxicilline-acide clavulanique, ou encore les C3G (dont la ceftriaxone) et les carbapénèmes en secteur hospitalier (InVS, ANSM, 2014).

Si des progrès ont été observés dans la diffusion de certaines bactéries résistantes comme les staphylocoques résistants à la méticilline, les pneumocoques de sensibilité réduite à la pénicilline (PSRP), etc. La situation s'aggrave en revanche pour d'autres comme les entérobactéries avec une diffusion croissante de souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et l'émergence de souches productrices de carbapénémases (InVS, ANSM, 2014).

Les plans mis en place par les autorités visant à la diminution d'apparition de souches résistantes aux antibiotiques a montré une bonne efficacité en France. Les antibiotiques sont moins utilisés sans analyse biologique préalable. Mais le constat reste tout de même alarmant puisque de nouvelles souches résistantes continuent d'apparaître et de se disperser pour des antibiotiques comme les carbapénèmes. Pour enrayer cette prolifération, de nouvelles approches doivent être envisagées, et un meilleur contrôle de prolifération par les surfaces de contact en fait partie. Moins il y aura de microorganismes susceptibles de se développer via les surfaces environnementales, moins il y aura de chance pour que ceux-ci se propagent et se transmettent aux personnes.

2.1.1. DEFINITION

Les infections nosocomiales (IN) sont les infections contractées dans un établissement de santé.

L'infection nosocomiale est désormais intégrée dans les Infections Associées aux Soins (IAS). Une infection est considérée comme IAS si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

Lorsque que l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS. Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention.

Le critère principal définissant une IAS est constitué par la délivrance d'un acte ou d'une prise en charge de soins au sens large (à visée diagnostique, thérapeutique, de dépistage ou de prévention primaire) par un professionnel de santé ou le patient ou son entourage, encadrés par un professionnel de santé. Aucune distinction n'est faite quant au lieu où est réalisée la prise en charge ou la délivrance de soins, à la différence de l'infection nosocomiale qui garde son sens de "contracté dans un hôpital".

Les IAS concernent les patients, malades ou non, mais également les professionnels de santé et les visiteurs (Ministère de la santé et des sports, 2009).

2.1.1.1. DES ORIGINES MULTIPLES

Ces infections peuvent être directement liées aux soins dispensés au patient ou simplement survenir lors de l'hospitalisation, indépendamment de tout acte médical. Il existe plusieurs types d'infections nosocomiales relevant de modes de transmission différents:

- Les infections d'origine "endogène" : le malade s'infecte avec ses propres micro-organismes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière.
- Les infections d'origine "exogène" : les micro-organismes ont pour origine les autres malades (transmission croisée entre malades ou par les mains ou matériels des personnels), les personnels ou la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, équipements, alimentation...) (Ministère de la santé et des sports, 2009).

2.1.1.2. DES FACTEURS FAVORISANTS

Quel que soit son mode de transmission, la survenue d'une infection nosocomiale est favorisée par la situation médicale du patient qui dépend de :

- Son âge et sa pathologie: les personnes âgées, les personnes immunodéprimées, les nouveaux-nés, en particulier les prématurés, les polytraumatisés et les grands brûlés sont particulièrement réceptifs.
- Certains traitements comme les antibiotiques qui déséquilibrent la flore bactérienne des patients et sélectionnent les bactéries résistantes, ou encore traitements immunosuppresseurs.
- La réalisation d'actes invasifs nécessaires au traitement du patient: sondage urinaire, pose d'un cathéter, ventilation artificielle ou intervention chirurgicale...

Les progrès médicaux permettent de prendre en charge des patients de plus en plus fragiles qui cumulent souvent de nombreux facteurs de risque. Cela impose de prendre en compte ces facteurs de risque lors de l'interprétation des taux d'infections nosocomiales mesurés dans les enquêtes épidémiologiques (Ministère de la santé et des sports, 2009).

Un établissement de santé est une structure dans laquelle des malades, des blessés, des femmes enceintes peuvent prétendre à un diagnostique et à un traitement. Ils participent aux actions de santé publique et aux actions d'éducation pour la santé. Ils peuvent être de nature communale, intercommunale, départementale, régionale, interrégionale ou nationale.

2.1.2. PREVALENCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE

2.1.2.1. EN EUROPE

En 2008, l' "European Center for Disease prevention and Control" (ECDC) a proposé au niveau de l'Europe de mesurer régulièrement et de façon standardisée le taux d'infections liées aux soins (Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, *et al*, 2012).

En 2010, 23 pays entrèrent dans une étude pilote avec pour chaque pays au moins deux hôpitaux et dans ceux-ci au moins un service de médecine intensive étudié. Lors de cette étude pilote menée dans 66 hôpitaux de 23 pays de l'Union Européenne, la prévalence d'IAS était en moyenne de 7,1% sur un total de 19 888 patients surveillés (Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, *et al*, 2012). Cependant comme elle est conduite sur un nombre restreint de services, on ne peut pas dire que cette étude soit représentative au niveau européen du taux d'infections associées aux soins, mais elle donne une idée de la situation générale européenne.

Le nombre d'hôpitaux étudiés par pays : Belgique (7), Bulgarie (2), Croatie (2), Chypre (3), République Tchèque (2), Estonie (2), Finlande (16), France(3), Allemagne (1), Grèce (1), Hongrie (2), Italie (4), Lettonie (3), Lituanie (3), Luxembourg (1), Malte (1), Pologne (1), Portugal (2), Roumanie(1), Slovaquie (2), Slovénie (2), Espagne (5), Ecosse (1) (Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, *et al*, 2012).

Dans les services de soins intensifs, la prévalence atteignait son maximum avec 28,1% de patients présentant une infection associée aux soins (cf tableau I) (Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, *et al*, 2012).

TABLEAU I : PREVALENCE D'IAS EN FONCTION DES DIFFERENTS SERVICES

Ce tableau montre la différence en nombre et en pourcentage des IAS en fonction des différents services en 2010.

N : Nombre de patients présents dans les services.

N (IAS) : Nombre de patient ayant présentés une IAS dans les différents services.

%N (IAS) : Pourcentage de patients ayant présentés une IAS dans les différents services.

Service	N	N (IAS)	%N (IAS)
Chirurgie	6653	518	7,8
Médecine	7833	505	6,4
Pédiatrie	1024	38	3,7
Soins intensifs	915	257	28,1
Gynéco-obstétrique	1711	32	1,9
Gériatrie	502	33	6,6
Psychiatrie	828	2	0,2
Autres	422	23	5,5
Total	**19888**	**1408**	**7,1**

Les pneumonies et les infections du tractus respiratoire bas sont les types d'infections liées aux soins les plus souvent rencontrées au niveau européen. Elles représentent 25,7% du total des infections nosocomiales rapportées. Puis suivent par ordre décroissant, les infections sur site chirurgical (18,9%), les infections urinaires (17,2%), les septicémies (14,2%) et les infections gastro-intestinales (7,8%) (cf tableau II) (Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, *et al*, 2012).

TABLEAU II : NOMBRE ET POURCENTAGE D'IAS EN FONCTION DES DIFFERENTS TYPE D'INFECTION SUR UN NOMBRE TOTAL DE PATIENTS DE 19888.

Nous voyons dans ce tableau qu'en fonction des sites d'infection, le risque d'acquisition d'une infection nosocomiale varie fortement.

N (IAS) : Nombre d'infections associées aux soins en fonction du site infectieux.

%N (IAS) : Part relative d'infections associées aux soins en fonction du site infectieux.

Type infection	N (IAS)	%N (IAS)
Pulmonaire	394	25,7
Sur site opératoire	290	18,9
Urinaire	264	17,2
Septicémie	217	14,2
Gastro-intestinale	119	7,8
Cutanée	59	3,9
Articulaire ou osseuse	39	2,5
ORL	47	3,1
Systémique	40	2,6
Cardiovasculaire	26	1,7
Système nerveux central	15	1,0
Liées aux cathéters intravasculaire	11	0,7
Tractus génital	10	0,7
Autres	NA	NA
Totaux	**1531**	**100**

D'après une autre enquête de prévalence menée à l'échelle européenne dans des services de long séjour, il a été estimé qu'au moins 2,6 millions de cas d'IAS surviennent chaque année. Selon des estimations antérieures de l'ECDC, plus de 4,1 millions de patients contractent une IAS dans les services hospitaliers de soins intensifs (Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, *et al*, 2012) (European centre for disease prevention and control, 2013).

2.1.2.2. EN FRANCE

2.1.2.2.1. A L'HOPITAL :

Rappelons qu'en France, 1 patient sur 20 contracte à l'Hôpital, une infection qu'il n'avait pas en arrivant, soit environ 750 000 cas chaque année. Dans l'Union Européenne, les maladies nosocomiales tuent 37 000 personnes par an (European Academies Science Advisory Council, 2009).

Dans une étude française de 2012 visant 1938 établissements de santé en France, et regroupant différents types d'établissements (publics, privé collectifs, privés lucratifs) et différents types de séjours (longues durées, courtes durées, soins de suite et de réadaptation, psychiatrie…), 15 180 des 300 330 patients avaient une ou plusieurs infections nosocomiales (IN) actives, soit une prévalence nationale des patients infectés de 5,1% (cf tableau III); 16 024 IN étaient recensées, soit une prévalence nationale des IN de 5,3% en tenant compte qu'un patient peut avoir plusieurs infections nosocomiales (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013).

Nous pouvons distinguer plusieurs origines aux infections nosocomiales. Certaines sont directement acquises dans l'établissement de santé dans lequel le patient est placé, d'autres ont été importées par le patient d'autres établissements de santé. Il existe également des infections nosocomiales pouvant être d'origine indéterminée.

TABLEAU III : NOMBRE ET POURCENTAGE DES PATIENTS PORTEURS D'AU MOINS UNE INFECTION NOSOCOMIALE ACTIVE ET INFECTIONS NOSOCOMIALES NATIONALES. (RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES (RAISIN), 2013)

On remarque qu'en plus des infections auxquelles les soignants d'un établissement doivent faire face, des infections rapportées augmentent la propagation et la transmission des différentes souches.

ES : Etablissement de Santé ; SSR : Soins Suite et de Réadaptation ; SLD : Soins de Longue Durée ; EMS : Etablissement Médico-Social.

	N	**%**
Patients porteurs d'au moins une infection	15 180	5,1
- Acquise dans l'établissement	11 027	3,7
- Importée d'un autre établissement	3 472	1,2
- D'origine indéterminée	772	0,3
Infections nosocomiales	16 024	5,3
- Acquises dans l'établissement	11 626	3,9
- Importées d'un autre établissement	3 605	1,2
Importées d'un ES de court séjour	2 585	0,9
Importées d'un ES SSR, SLD ou d'un EMS	1 020	0,3
- D'origine indéterminée	793	0,3

TABLEAU IV : NOMBRE D'INFECTIONS EN FONCTION DES DIFFERENTS TYPES DE SEJOURS ET LE NOMBRE DE MICRO-ORGANISMES ISOLES PARMI CES INFECTIONS. (RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES (RAISIN), 2013)

Comme nous le voyons, le type de séjour influe sur le nombre d'infections. Par exemple, les infections sont les plus nombreuses en médecine courts séjours, mais c'est aussi le type de séjour le plus fréquemment rencontré. SSR : Soins de Suite et de Réadaptation ; SLD : Soins de Longue Durée ; MO : MicroOrganisme.

Type séjour	**Infection**	**Au moins un MO identifié**		**Deux MO isolés**	
	(N)	N	%	N	%
Court séjour	9778	7037	72,0	1208	12,4
- Médecine	5100	3324	65,2	434	8,5
- Chirurgie	2859	2266	79,3	463	16,2
- Obstétrique	150	83	55,3	15	10,0
- Réanimation	1669	1364	81,7	295	17,7
SSR	4774	3220	67,4	365	7,6
SLD	1047	493	47,1	76	7,3
Psychiatrie	425	174	40,9	8	1,9
Ensemble	**16024**	**10924**	**68,2**	**1657**	**10,3**

Le type d'établissement de santé influe aussi sur la prévalence des patients infectés. La médiane s'établit à 4% (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013).

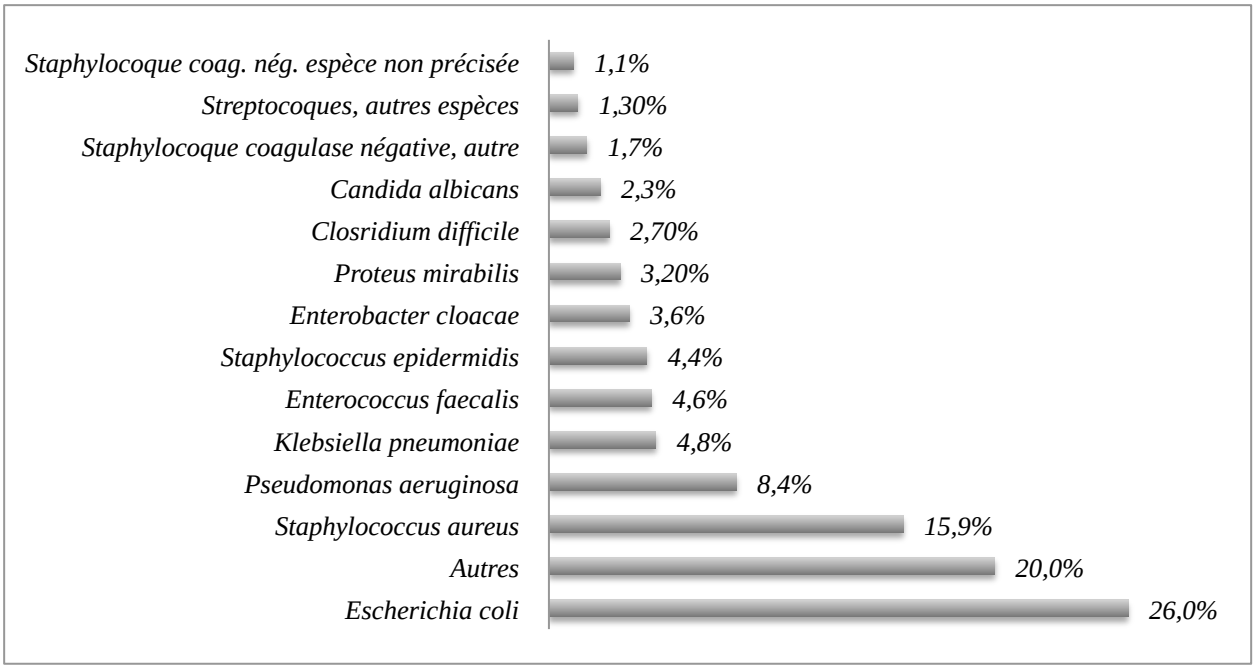
Comme nous pouvons le voir dans le tableau IV, cette prévalence variait selon la catégorie d'ES, de 1,3% dans les ES psychiatriques à 10,0% dans les CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer). De même que pour la prévalence des infections, la part des infections importées d'un autre ES était particulièrement importante dans les SSR (49,6% des infections dont l'origine est renseignée) et les HL (34,9%), alors qu'elle était bien plus basse dans les CHR/CHU (15,5%) et dans les SLD (10,3%) (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013). Il en est de même pour le site d'infection comme le montre le tableau V.

TABLEAU V : NOMBRE D'INFECTIONS, ET RESULTATS DE RECHERCHE DE MICRO-ORGANISMES EN FONCTION DES DIFFERENTS SITES INFECTIEUX OU A LIEU L'INFECTION. (RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES (RAISIN), 2013)

Ce tableau renseigne sur les différents sites ou services où est à privilégier une plus grande vigilance afin d'éviter la propagation de maladies nosocomiales. Les sites les plus fréquemment infectés sont les sites urinaires et pulmonaires. Ces voies sont facilement accessibles aux microorganismes. Les infections sur site opératoire sont aussi très souvent rencontrées, ceci est dû au fait de la mise en contact de l'intérieur de l'organisme avec l'extérieur.

Site infecté	N	Au moins un MO isolé	Recherche MO non effectuée	MO non isolé	Examen stérile	Nb de MO isolés	Deux MO isolés
		%	%	%	%	N	%
Urinaire	4784	89,8	4,4	4,3	1,5	4737	9,2
Pneumonie	2675	38,2	44,9	9,0	7,9	1262	9,0
Site opératoire	2169	79,1	10,2	6,9	3,8	2161	20,5
Bactériémie	1620	97,2	0,8	1,2	0,8	1729	9,5
Peau / tissus mous	1072	53,9	34,8	8,6	2,7	703	11,7
Infections respiratoire autre	981	24,7	62,5	9,2	3,7	285	4,4
Tractus gastro-intestinal	774	73,4	14,7	5,9	5,9	629	7,9
ORL/ stomatologique	444	20,3	69,8	7,7	2,3	97	1,6
Os et articulations	395	76,2	13,4	7,8	2,5	372	18,0
Sepsis clinique	311	19,9	21,9	16,7	41,5	71	2,9
Infection sur cathéter	199	58,3	23.1	11,6	7,0	133	8,5
Génital	196	66,8	19,4	10,2	3,6	150	9,7
Système cadio-vasculaire	156	73,1	10,3	9,0	7,7	127	8,3
Infection systémique	112	42,0	13,4	17,9	26,8	51	3,6
Ophtalmologique	87	34,5	52,9	8,0	4,6	32	2,3
Système nerveux central	49	75,5	4,1	12,2	8,2	42	10,2
Ensemble	16024	68,2	20,8	6,6	4,4	12581	10,3

FIGURE 3 : PART RELATIVE DES DIFFERENTS MICROORGANISMES ISOLEES DES INFECTIONS NOSOCOMIALES. (RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES (RAISIN), 2013)



Graphique portant sur les parts relatives des principaux microorganismes isolés des infections nosocomiales rencontrées dans les Hôpitaux français en 2012. Nous pouvons remarquer que les deux principales bactéries représentent pratiquement la moitié de la part des microorganismes isolés des infections nosocomiales.

Au vu de la figure 3, nous allons examiner entre autre dans ce document *E. coli*, *staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile* et les entérocoques pour ce qui est des bactéries.

2.1.2.2.2. LES ETABLISSEMENTS D'HEBERGEMENT POUR PERSONNES AGEES DEPENDANTES (EHPADS)

Les pays européens doivent assurer la prise en charge de personnes âgées en nombre croissant (Thiolet J.M, 2011). Dans ces établissements, un taux élevé d'infections est relevé et le risque épidémique est important au vu de la population de ces centres (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2010).

Aux Etats-Unis par exemple, on recense 1,5 million d'infections par an dans les "Long-Term Care Facilities" (LTCF) qui est notre équivalent de nos établissements de soins de longue durée. Celles-ci causeraient 27 à 63% des hospitalisations en "Nursing Home" qui correspond à une maison de retraite médicalisée ou encore EHPAD (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2010).

Pour prendre l'exemple des SARMs, ils colonisent 23,3% des résidents de LTCF et 7,3% des personnes en "Nursing Home" (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2010).

En France, en 2006 par exemple, 443 765 personnes étaient placées en EHPADs. Une étude de 2006 à 2007, menée par l'Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie (ORIG) portant sur 44 870 personnes répartis sur 577 EHPADs, a relevé un taux de prévalence de 11,2% des infections communautaires ou acquises. Ce taux de prévalence national était constitué de 4,6% de cas confirmés et de 6,6% de cas probables (Chami K, Gavazzi G, deWazières B, *et al*, 2009). Parmi ces infections, 41% étaient des infections respiratoires et 24% étaient des infections urinaires (Chami K, Gavazzi G, deWazières B, *et al*, 2009).

Au niveau régional, en France, le taux de prévalence pouvait varier en moyenne entre les régions de 4,4% à 16,6% sur une période de 9 mois. En fonction des périodes, les taux de prévalence changeaient dans les régions (cf tableau VI). Les régions avec les taux de prévalence d'infections nosocomiales les plus élevés se concentraient dans le centre de la France et dans le sud de la France (Chami K, Gavazzi G, deWazières B, *et al*, 2009).

TABLEAU VI : TAUX DE PREVALENCE REGIONAUX DES INFECTIONS TOUS SITES CONFONDUS.

Ce tableau vise à montrer qu'en fonction du moment de l'année, les taux de prévalence des infections rencontrées en EHPAD variaient fortement. Il n'y a pas une région qui ressort deux fois avec le taux de prévalence maximal ou minimal. Il n'y a pas forcément de proportionnalité des taux en fonction des saisons étudiées.

	Taux de prévalence minimum	**Taux de prévalence maximum**
Phase 1 (février-mars 2006)	0,0% (Franche-Comté)	7,5% (Lorraine)
Phase 2 (avril-mai 2006)	0,0% (Picardie)	12,3% (Auvergne)
Phase 3 (juin 2006)	0,0% (Basse-Normandie)	5,9% (Picardie)
Phase 4 (novembre-décembre 2006)	0,0% (Haute-Normandie et Nord-Pas-de-Calais)	12,1% (Provence-Alpes-Côtes d'Azur)
Phase 5 (janvier-février 2007)	0,5% (Auvergne)	9,8% (Limousin)

En 2010, le projet "Healthcare-associated infections in Long Term care facilities" HALT ayant pour objet d'élaborer et mettre en œuvre un protocole d'enquête de prévalence des infections associées aux soins (IAS) en établissements de soins de longue durée pour décrire ces IAS, évaluer les tendances dans le temps et identifier des axes d'amélioration. Sur la base du volontariat, deux à trois EHPAD par région ont été recrutées (Thiolet J.M, 2011). Au total, 65 EHPAD représentant 6 610 places ont participé à l'enquête. Le jour de l'enquête 6 255 résidents étaient inclus. Parmi ceux-ci, 53 % étaient âgés de plus de 85 ans, 59 % étaient désorientés dans l'espace ou dans le temps, 61 % étaient incontinents, et 60 % étaient atteints d'affections limitant leur mobilité. Près de 9,5 % présentait une plaie et 4,5 % une escarre. S'agissant des dispositifs invasifs, 1,5 % des résidents étaient porteurs d'une sonde urinaire et 0,2 % d'un cathéter vasculaire (Thiolet J.M, 2011).

Le jour de l'enquête, 231 résidents étaient infectés, soit une prévalence globale de résidents infectés de 3,9 % ; celle-ci variait selon l'EHPAD. Au total, 258 infections étaient recensées soit une prévalence globale des infections de 4,0 %. Les trois infections les plus fréquentes étaient celles de la peau et des tissus mous (31 %), les infections urinaires (30 %) et les infections respiratoires (23 %) (Thiolet J.M, 2011).

Le jour de l'enquête, 196 résidents recevaient un traitement anti-infectieux soit une prévalence de patients traités par traitements anti-infectieux de 3,1 %; celle-ci variait selon l'EHPAD. Parmi les 201 molécules prescrites, les plus fréquentes étaient les fluoroquinolones (19 %), l'association amoxicilline-acide clavulanique (18 %) et les céphalosporines de troisième génération (18 %) (Thiolet J.M, 2011).

Une équipe de prévention des infections était identifiée dans 68 % des EHPAD. La consommation annuelle de produits hydroalcooliques était en moyenne de 1,7 litres par place et par an soit 1,6 frictions par jour et par résident. Une liste restrictive d'antibiotiques pouvant être prescrits était établie dans moins d'un tiers (29 %) des EHPAD ayant fait l'objet de l'enquête (Thiolet J.M, 2011).

Cette enquête de prévalence a concerné 0,6 % des EHPAD et 0,9 % des résidents hébergés en France; ces résultats ne peuvent être généralisés. En effet, cet échantillon est restreint et non représentatif de la population cible (Thiolet J.M, 2011).

L'enquête fournit néanmoins une description, un jour donné, de la population des résidents, des infections et des traitements anti-infectieux qui leur sont prescrits, ainsi que des organisations en place en matière de prévention des infections et de politique de bon usage des antibiotiques. Elle a aussi permis de tester un protocole qui pourra être adapté pour répéter ultérieurement cette enquête au niveau national ou régional (Thiolet J.M 2011).

Ces taux élevés traduisent entre autre le manque de prévention et donc une gestion de l'hygiène à revoir dans les EHPAD. Des progrès pourraient venir de l'hygiène pendant les soins, lors des visites médicales ou personnelles mais aussi lors de l'entretient des chambres des patients.

Les taux élevés d'infections induisent une forte consommation d'antibiotiques en EHPAD. Dans ce type d'établissements, la classe la plus prescrite de médicaments est celle des antibiotiques. En effet les prescriptions d'antibiotiques atteignent 7 à 10% de l'ensemble des prescriptions (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2010).

Ces prescriptions sont souvent faites de manière empirique en EHPAD et elles sont de 22 à 89% du temps inappropriées (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2010). Malheureusement ce taux reflète le manque de recours aux examens complémentaires, ce qui pourraient être un point d'amélioration. Une augmentation d'examens complémentaires diminuerai le risque d'apparition d'infections à microorganismes multi-résistants.

Une trop forte consommation d'antibiotiques prescrits de façon empirique induit une augmentation de la résistance microbienne aux antibiotiques, une augmentation de risque d'effets indésirables, des risques d'interactions médicamenteuses plus grandes et un surcoût financier (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2010).

Même si peu d'études ont été réalisées en EHPAD, il est possible de transposer ce qui a été fait dans les unités de long séjour. On retrouve plusieurs recommandations ou études sur

le sujet qui démontrent que le fait de mettre à disposition des prescripteurs un guide de bon usage des antibiotiques, de suivre la consommation d'antibiotiques dans ces structures, de promouvoir des programmes de sensibilisation au bon usage des antibiotique, tout en se servant des nouvelles technologies de communication, permet d'améliorer la cohérence diagnostique et thérapeutique (European Academies Science Advisory Council, 2009).

2.2. ROLE DES SURFACES DE CONTACT DANS LEUR DISSEMINATION

Pendant plusieurs décennies, il y a eu une considérable controverse quant à savoir si les surfaces environnementales contaminées contribuaient à la transmission d'agents pathogènes dans les hôpitaux (Boyce J.M, 2007).

La transmission de microorganismes pathogènes pourrait se faire grâce à différents vecteurs : air, surfaces de contact, eau, nourriture et contacts humains.

De nombreuses preuves scientifiques démontrent que la colonisation des surfaces environnementales par des microorganismes dans les hôpitaux existe. De plus, elle joue un rôle important dans la transmission de nombreux pathogènes associés à des infections nosocomiales comme les SARMs, les Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV), *Clostridium difficile*, les Acinetobacters et les norovirus par exemples (Weber D.J et Rutala W.A, 2013). Il a été estimé que la source des pathogènes causant les infections nosocomiales provenaient de 40 à 60% de la flore endogène du patient lui-même, de 20 à 25% des changements de flore dues à l'utilisation d'antibiotiques et à 20% d'autres sources incluant l'environnement (Weber D.J, Anderson D et Rutala W.A, 2013).

Les surfaces peuvent être contaminées par les microorganismes issus du patient lui-même (infecté ou simplement colonisé) ou par sédimentation de particules présentes dans l'air (comme *Aspergillus*). II a été démontré par exemple, que l'environnement proche d'un patient porteur de Bactéries Multi-Résistantes aux antibiotiques (BMR) peut se retrouver à son tour contaminé et peut servir de réservoir secondaire.

La contamination des surfaces dépend, outre de la qualité des désinfections, de nombreux facteurs liés aux microorganismes :

- leur durée de vie sur un support inerte (qui varie en fonction de la matière, de la température, de la dessiccation),
- leur adhérence à la surface,
- leur capacité à produire un biofilm,
- leur capacité à résister aux conditions défavorables comme la sporulation.

Par exemple, la durée de survie *d'Enterococcus faecalis* est de 30 minutes sur une membrane de stéthoscope alors que celle de certains clones de *S. aureus* résistant à la méticilline peut aller jusqu'à plusieurs semaines. Et pour *Clostridium difficile* c'est encore plus surprenant puisqu'il peut persister plusieurs mois sur une surface grâce à sa forme sporulée (Barbut F et Neyme D, 2006).

Outre le fait que les microorganismes ne sont pas tous égaux vis à vis de leur potentiel de transmission, il faut aussi prendre en compte :

- la fréquence avec laquelle les surfaces peuvent être touchées et contaminées par les patients et le personnel de l'établissement.
- la quantité de pathogènes suffisante à une transmission (Boyce J.M, 2007).

Le problème majeur concerne le personnel soignant qui a des contacts fréquents avec les surfaces environnementales dans les chambres des patients. Ce qui induit une plus forte contamination des mains et gants. De plus, il a été observé qu'il y avait moins de régularité pour l'antisepsie des mains par le personnel soignant après contact avec l'environnement du patient qu'après contact direct avec le patient (Weber D.J et Rutala W.A, 2013).

Par exemple, la contamination des mains par des SARMs arrive aussi fréquemment lors du contact direct avec les patients ou qu'en touchant l'environnement du patient (Weber D.J et Rutala W.A, 2013).

Les surfaces dans les établissements de santé jouent donc bien un rôle important dans la dissémination d'agents pathogènes et ce risque réel est très souvent minimisé. Plus longtemps un microorganisme pathogène à capacité « nosocomial » persiste sur une surface, plus longtemps il sera source de transmission d'infection aux patients ou aux travailleurs médicaux. Aujourd'hui la plupart des surfaces dans les milieux de santé sont en acier inoxydable qui est à priori un matériau inerte, ne provoquant pas d'augmentation de dissémination de germes infectieux. Mais la réalité montre le contraire, une dissémination de microorganismes se fait facilement sur ce type de matériau comme nous allons le voir par la suite.

2.2.1. DEVELOPPEMENT DES MICROORGANISMES SUR L'INOX

L'inox est un matériau très répandu en tant que revêtement des surfaces de contact dans les milieux de santé essentiellement grâce à sa résistance à la corrosion et à sa facilité à être nettoyé et désinfecté (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

Des études ont démontré que les surfaces dures telles que l'inox peuvent être contaminées avec des *Staphylococcus aureus* méticilline-résistants, des entérocoques résistants à la vancomycine et des spores de *Clostridium difficile* qui peuvent rester viables pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois (O'Gorman J et Humphreys H, 2012). Ces micro-organismes pathogènes peuvent fréquemment à partir d'un patient infecté ou colonisé contaminer les différentes surfaces des chambres, pour être amenés *via* les mains du personnel soignant à d'autres patients. Et ceci peut se répéter jusqu'à pouvoir causer une épidémie au sein d'un établissement de santé. (Weber D.J et Rutala W.A, 2013).

En plus de cela, il a été démontré qu'une hospitalisation dans une chambre dans laquelle le patient précédent était colonisé ou infecté par des SARMs, ERV, *C.difficile*, ou des espèces

d'Acinetobacters, exposait le patient suivant à un risque supérieur d'être infecté par les mêmes micro-organismes (Weber D.J et Rutala W.A, 2013).

Même après décontamination, par la présence de striations microscopiques, des bactéries peuvent résister, même sur la plus lisse des surfaces (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011). Une augmentation de la fréquence et de l'efficacité des nettoyages, des désinfections ne règlerait donc pas totalement le problème de la dissémination de microorganismes pathogènes par les surfaces de contact.

2.2.2. HYGIENE DES SURFACES DE CONTACT A L'HOPITAL

Afin de procéder à la vérification et à la réduction du risque potentiel de dissémination des microorganismes par les différentes surfaces, il faut se fixer une limite de microorganismes par unité de surface.

Au Royaume-Unis par exemple, le standard quantitatif établissait un total des bactéries aérobies sur un site de contact devant être inférieur à 5 CFU/cm^2. Mais depuis, ce nombre a été réduit à 2,5 CFU/cm^2 au Royaume-Uni (O'Gorman J et Humphreys H, 2012). CFU pour "Colony-Forming Unit", une CFU représente une estimation du nombre de cellules viables dans un échantillon.

Les méthodes pour diminuer la fréquence et le taux de contamination des surfaces environnementales dans les chambres d'hôpitaux sont les désinfections de routine et les désinfections terminales avec des germicides chimiques.

Plus récemment, la tendance est d'utiliser des méthodes dite "sans toucher" pour la désinfection terminale des chambres grâce à des lumières UV ou au peroxyde d'hydrogène en pulvérisation (Weber D.J et Rutala W.A, 2013).

En effet, le nettoyage routinier et terminal des chambres par les agents de surface et la désinfection du matériel portable par les infirmières ne sont pas assez efficaces. De nombreuses études ont démontrées que moins de 50% des surfaces des chambres d'hôpitaux étaient adéquatement désinfectés lorsque des germicides chimiques étaient utilisés (Carling P.C, Parry M.F et Von Beheren S.M, 2008).

Cependant, avec des méthodes d"audit" sur les désinfections, des améliorations sur l'éducation du personnel et une augmentation de 71 à 77% de la fréquence de désinfections efficaces devraient être possibles. Il en est de même pour le matériel portable désinfecté par les infirmières (Carling P.C, Parry M.F, Rupp J.L, *et al.*, 2008).

Les méthodes "sans toucher" avec des instruments qui émettent des rayonnements ultra-violets ou qui utilisent du peroxyde d'hydrogène présentent tout de même certaines limites. En effet, ces nouvelles technologies ne peuvent être utilisées qu'en désinfection terminale car elles nécessitent une chambre vide de toute présence humaine. Il y a d'autres limites à ces méthodes qui sont le coût et l'augmentation du temps d'inutilisation entre deux patients (Weber D.J et Rutala W.A, 2013).

2.2.3. SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE DES DIFFERENTES SURFACES EN FRANCE

La surveillance microbiologique de l'environnement dans nos établissements de santé représente un des axes de la politique de lutte contre les infections nosocomiales. La stratégie de contrôle environnemental est définie par chaque Comité de Lutte contre l'Infection Nosocomiale (CLIN) en concertation avec l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et le laboratoire de microbiologie. Elle s'appuie sur des textes règlementaires et des recommandations (Barbut F et Neyme D, 2006).

Cependant, de nombreuses barrières entravent la bonne surveillance de l'environnement du fait des difficultés d'interprétation des résultats, de l'absence de standardisation des méthodes de prélèvements mais aussi du coût de ces analyses. De ce fait, les moyens consacrés par les hôpitaux dans la surveillance environnementale peuvent être très variables. Dans une étude réalisée auprès de 487 établissements hospitaliers, 80% déclaraient consacrer tous les ans moins de 7 600 euros, 17% entre 7 600 et 76 000 euros et 1% plus de 760 000 euros (Barbut F 2006). Ces données indiquent bien l'état de surveillance environnementale dans les établissements français. Celle-ci est largement insuffisante malgré le fait qu'une surveillance accrue pourrait améliorer les méthodes de nettoyage, diminuer la dissémination des microorganismes par les surfaces de contact, diminuer les infections et de ce fait faire des économies financières (ARECLIN, 2001).

La présence de microorganisme dans I'environnement n'est pas une condition suffisante pour impliquer ce réservoir dans la survenue d'une infection nosocomiale. L'interprétation du résultat devra tenir compte à la fois de la nature du microorganisme, de son inoculum, de sa virulence, de son mode de transmission, de la porte d'entrée (procédure invasive) et de la réceptivité de l'hôte (immunodépression) (ARECLIN, 2001). Weber et coll. ont proposé 7 critères permettant d'évaluer le degré d'imputabilité d'un réservoir environnemental dans la survenue d'une infection nosocomiale :

- Le microorganisme doit pouvoir survivre dans l'environnement inerte,
- Le microorganisme doit pouvoir s'y multiplier,
- Le microorganisme doit pouvoir être cultivé à partir de cet environnement,
- Aucune autre voie de transmission ne peut être identifiée,
- L'exposition à l'environnement contaminé est démontrée par des études prospectives comme étant la seule cause de relation entre l'exposition et l'infection,
- Une association entre l'exposition à la contamination environnementale et l'infection est démontrée par des études cas-témoin,
- La transmission est interrompue si l'on supprime le réservoir environnemental.

(Weber D.J et Rutala W.A, 1997)

En reprenant les études consacrées à des épidémies dont le réservoir environnemental était potentiellement impliqué, Weber et coll ont classé les réservoirs environnementaux en 4

niveaux d'implication (élevé, modéré, faible, non démontré) dans la survenue d'une infection nosocomiale (Weber D.J et Rutala W.A, 1997)

Les prélèvements pour le contrôle biologique des surfaces peuvent être classés en différentes zones à risque, qui sont au nombre de quatre. (cf tableau VII et VIII)

TABLEAU VII : NOMBRE DE CFU/CM^2 A NE PAS DEPASSER EN FONCTION DES DIFFERENTES ZONES DE RISQUES (ARECLIN, 2001)

L'interprétation de la bio-contamination des surfaces doit être réalisée au regard des valeurs indicatives définies dans le tableau ci-dessous.

Secteurs	1	2	3	4
Surfaces	< 5 CFU/cm^2	< 2 CFU/cm^2	< 0,2 CFU/cm^2	< 0,2 CFU/cm^2

Alors que les modes opératoires, des prélèvements en activité sont les mêmes qu'hors activité, les critères d'interprétation restent à définir.

TABLEAU VIII : LISTE DES DIFFERENTS SECTEURS RISQUES (ARECLIN, 2001).

Les services de risques minimes sont les services où les patients sont stables, non immunodéprimés et n'ont pas besoins de soins invasifs. Plus les patients sont dans des âges extrêmes, sont sujets à des actes invasifs, sont immunodéprimés, plus ils courront un risque important d'infection.

Secteur 1	Risques minimes : Maison de retraite, bureau…
Secteur 2	Risques moyens : Maternité, psychiatrie, service de long et moyen séjour, consultation externe
Secteur 3	Risques sévères : Pédiatrie, soins intensifs, urgences, sales de travail, médecine, radiologie, hémodialyse, réanimation, exploration fonctionnelle, hématologie, chimiothérapie, bloc opératoire septique et obstétrical, stérilisation centrale, salle d'eau, toilettes, cuisine, biberonnerie…
Secteur 4	Très haut risques : Néonatalogie, bloc opératoire aseptique, service de brulés, immunodéprimés, service de greffe, chimiothérapie, oncologie, onco-hématologie…

TABLEAU IX : METHODOLOGIE POUR L'EVALUATION DU NOMBRE DE CFU/CM^2 (ARECLIN, 2001)

Ce tableau n'est pas une référence dans le plan d'échantillonnage des établissements de santé. Un plan au niveau national ou européen devrait pourtant être mis en place pour avoir matière de comparaison entre les établissements. Il pourrait donc être un exemple d'une base pour comparaison.

Le plan d'échantillonnage	Etablir une liste des points critiques (points les plus salissables, les plus manipulés, les plus proches du patient) A titre indicatif, 8 points pour une salle de bloc opératoire, 5 points pour une chambre.
La fréquence	Zone à haut risque : 4 fois par an. Autre zone : fréquence à déterminer.
Les modalités	Préciser le secteur, le local, la date et l'heure du prélèvement ainsi que le nom du préleveur. Indiquer s'il s'agit d'un secteur en activité ou non, la date et l'heure du nettoyage, le type de nettoyage (courant ou après sortie) et le type de produit utilisé.
Le matériel	Gélose contact contenant 4 neutralisants (Lecithine, Polysorbate, Thiosulphate de sodium, L-Histamine) Applicateur ou poids de 500 grammes Ecouvillon stérile humidifié
Le mode de prélèvement	Par contact : A l'aide de gélose contact maintenue sous une pression de 500 grammes pendant dix secondes (à l'aide d'un applicateur ou d'un poids de 500 grammes) Après avoir réalisé le prélèvement, ne pas oublier de nettoyer la surface afin d'éliminer les traces de géloses résiduelles. Indirect (écouvillon) : Non recommandé si on peut utiliser la méthode précédente. Cette technique est réservée aux petites surfaces ne permettant pas l'utilisation de gélose contact ou les surfaces absorbantes ou irrégulières. Ecouvillonner approximativement 10 cm^2. Dans les deux cas, transmettre les prélèvements au laboratoire dans les meilleurs délais.

Après le mode opératoire d'écouvillonnage (cf tableau IX) un mode opératoire pour la culture de cet écouvillon pourrait être le suivant :

Il consisterait à rechercher les microorganismes pouvant être responsables d'infections nosocomiales et à dénombrer la flore totale selon la technique suivante :

- Les boîtes de contact doivent être ensemencées sur site.
- Si l'on utilise des écouvillons, les décharger dans 1ml d'une solution neutralisante comme du Phosphate Buffered Saline (PBS).

Ensemencer 0,1 mL sur une gélose d'un milieu équivalent à celui de la boîte de contact.

- Incuber 24 h à 37°C et relever la présence ou l'absence de germe de l'hospitalisme.

Incuber à nouveau 2 jours à température ambiante de façon à dénombrer la flore totale.

- Pour les écouvillons, dénombrer le nombre total de colonies et le ramener en densité pour 16 cm^2.
- Identifier les germes pathogènes par les méthodes standard.

(ARECLIN, 2001)

La restitution des résultats :

Rendre les résultats en CFU/cm^2. Si plus de 100 colonies ont été comptabilisées, rendre le résultat sous l'intitulé suivant : > 100 $CFU/16cm^2$. Rendre l'identification des microorganismes pouvant être responsables d'infections nosocomiales et d'une appréciation semi quantitative.

(ARECLIN, 2001)

Les qualités qu'une surface de contact en milieu hospitalier devrait :

- Réduire ou éviter de laisser se multiplier les microbes.
- Être résistant aux produits de nettoyage communément utilisé.
- Être résistant à l'épreuve du temps, tout en gardant ses propriétés.
- Être inerte vis à vis de l'être humain et de l'environnement.
- Être facilement malléable pour un design esthétique.

Nous avons fait le constat de la situation des infections nosocomiales. Nous avons vu qu'il était primordiale de trouver de nouvelles solutions afin de diminuer le risque d'infectons nosocomiales.

Une des solutions serait de diminuer la charge de microorganismes pathogènes sur les surfaces environnementales. Pour cela des matériaux "auto-désinfectants" sont étudiés.

Nous allons voir dans la partie suivante l'impact du cuivre sur différents microorganismes et dans différents établissements de santé.

3. ANALYSE DE L'EFFICACITE DU CUIVRE

3.1. TECHNIQUES D'EVALUATION *IN VITRO* : DEUX PRINCIPALES TECHNIQUES

Il existe deux différentes techniques d'évaluation d'efficacité, l'une par inoculation en milieu humide, l'autre par inoculation en milieu sec. Dans les deux techniques, les températures et l'humidité relative sont également modifiées pour mieux correspondre aux paramètres intérieurs (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

La norme ISO 22196 (Mesurage de l'action antibactérienne sur les surfaces en plastique et autres surfaces non poreuses), basée sur la norme japonaise JIS Z2801 (Produits antimicrobiens - tests d'activité et d'efficacité antimicrobiennes), est la plus couramment utilisée lors de la certification de l'efficacité antimicrobienne des matériaux rigides. Cependant, ce test est réalisé à une température et une humidité élevées et n'est donc pas un indicateur approprié de l'efficacité dans des conditions typiques en ce qui concerne les surfaces de contact à l'intérieur d'un bâtiment (O'Gorman J et Humphreys H, 2012). Un test plus approprié approuvé par l'"Environmental Protection Agency américaine" (EPA), réalisé à une température et une humidité ambiantes, est actuellement transposé dans la norme ASTM E2180 (Méthode d'essai standard de détermination de l'action d'agents antimicrobiens incorporés dans des matériaux polymères ou hydrophobe) par l' "American society for testing and material" (ASTM) (Copperalliance, 2013).

3.1.1. UNE TECHNIQUE D'INOCULATION EN MILIEU HUMIDE

Dans cette méthode, des petits volumes de suspensions liquides, la plupart du temps des volumes de 20µL de bactéries sont appliquées sur des échantillons de métaux. Les échantillons sont laissés à une humidité supérieure à 90% et à une température de 35°C. Mais ces volumes peuvent mettre plus de 30 minutes pour sécher (O'Gorman J et Humphreys H, 2012) (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011). Ce qui n'est pas souvent le cas *in situ*, les résultats ne peuvent donc pas refléter l'entière réalité des temps de destruction des microorganismes sur surfaces sèches.

L'accumulation de cuivre dans les cellules exposées à un surface en cuivre en milieu humide est de $(1{,}8\pm0{,}5)\times10^4$ atomes de cuivre/cellules à t_0 (concentration physiologique de *E.coli*), alors que cette concentration est plus de 10^5 fois plus élevée en milieu sec. La concentration dans les cellules en milieu humide atteint un maximum de $(1{,}5\pm0{,}3)\times10^8$ atomes de cuivre/cellules après 3h, temps pour lequel toutes les bactéries *E.coli* étaient morte (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

Les cellules dissolvent et accumulent activement des ions cuivre des surfaces en cuivre en milieu humide (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

3.1.2. UNE TECHNIQUE D'INOCULATION EN MILIEU SEC

Dans cette méthode, l'application de suspension de liquide cellulaire se fait via l'application d'un écouvillon (≈1µL) sur les échantillons de métaux. Ce qui assure une concentration plus élevée de l'inoculum sous la forme d'un film fin qui s'évapore en quelques secondes, ce qui permet un contact direct de toutes les cellules au métal (O'Gorman J et Humphreys H, 2012) (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011) (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

L'accumulation de cuivre dans les cellules exposées à une surface en cuivre en milieu sec est de $(3{,}8\pm1{,}3)\times10^9$ atomes de cuivre/cellules à t_0. Cette concentration n'augmente que très peu dans les *E.coli* après une minute de contact, ce qui montre que c'est la concentration maximale accumulée par les cellules avant la mort cellulaire. Dans cette expérience 99% des cellules sont détruite après une minute (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

3.1.3. COMPARAISON DES DEUX METHODES POUR UN ENTEROCOQUE VANCOMYCINE-RESISTANT

La majorité des études faites sur le sujet ont été effectuées en utilisant la technique en milieu humide ; on observe une grande variation des températures, de l'humidité relative et du contenu en cuivre des alliages testés dans les différentes incubations comme nous pourrons le voir dans la suite du ce document (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

La méthode en milieu humide apparaissait comme une approche valide en laboratoire, mais elle ne représente pas la réalité des environnements médicaux qui sont principalement des milieux secs (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

Dans une étude comparant les deux méthodes, deux espèces d'entérocoques ont été testées. Avec la technique d'inoculation en milieu humide, la mort cellulaire complète des 10^7 CFU pour 20µL, survient au bout de 1 à 2h. Avec la technique en milieu sec, la destruction cellulaire des 10^7 CFU arrive en moyenne au bout de deux minutes (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Il apparaît que les surfaces sèches entrainent plus rapidement la mort bactérienne que les surfaces humides, bien que le mécanisme pour ce phénomène ne soit pas encore élucidé (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

La norme ISO 22196, est certes la plus couramment utilisée lors de la certification de l'efficacité antimicrobienne des matériaux rigides. Cependant, d'après ce que l'on vient de voir précédemment ce test est réalisé à une température et une humidité élevées. Elle n'est donc pas un indicateur approprié de l'efficacité dans des conditions typiques en ce qui concerne les surfaces de contact à l'intérieur d'un bâtiment.

3.2. RESULTATS DES ETUDES *IN VITRO*

Les surfaces contaminées dans les établissements de santé sont une source d'infections nosocomiales. Certains pathogènes sont robustes et peuvent survivre pendant des mois sur les surfaces environnementales (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Ceci n'augmente pas seulement la transmission perpétuelle de microorganismes causant des infections, mais aussi l'augmentation du potentiel de transmissions d'informations génétiques entre les microorganismes, ce qui inclus évidemment la propagation de résistance aux antibiotiques (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

3.2.1. EFFICACITE DU CUIVRE SUR LES CHAMPIGNONS

TABLEAU X : TEMPS DE SURVIE CELLULAIRE DE DIFFERENTS CHAMPIGNONS MICROSCOPIQUES EN FONCTION DU TEMPS ET DE LEUR TYPE DE SURFACE DE CONTACT.

Dans cette étude où les champignons sont inoculés avec la méthode humide et exposés sur des échantillons de cuivre à une température et une humidité constante, il a été démontré que le cuivre affectait la survie de toutes les espèces testées à l'exception d'*Aspergillus niger*. Les espèces pour lesquelles les morts cellulaires arrivent le plus rapidement sont *Candida albicans, Fusarium culmonium, Fusarium oxysporium, Fusarium solani et Penicillium chrysogenum*. Pour ces espèces la mort totale apparaît après 24h d'exposition au cuivre. Les espèces d'*Aspergillus* sont plus résistantes. *A. flavus* et *A. fumigatus* requièrent 120 et 144h d'exposition pour une mort totale (Weaver L, Michels H.T, Keevil C.W, 2009).

Si l'on compare la survie des spores d'espèces *Aspergillus* sur l'aluminium et le cuivre, on remarque que leur survie est similaire sur les deux types d'échantillons. Malgré cette observation, il faut ajouter que sur l'échantillon de cuivre, les spores n'étaient plus en germination après la période de test ; alors que sur l'échantillon d'aluminium, une germination rapide était observée avec une propagation d'hyphes au delà de l'échantillon (Weaver L, Michels H.T, Keevil C.W, 2009).

Pour *A. niger*, après une incubation supérieure à 10 jours à 22°C (±2)°C, sur les échantillons de cuivre, la croissance était inhibée autour des échantillons de cuivre, alors que la croissance continue au delà de l'échantillon d'aluminium (Weaver L, Michels H.T, Keevil C.W, 2009).

Les espèces de *Fusarium* ont montré une plus forte réduction de survie des spores sur le cuivre par rapport à l'aluminium. Après 120h, il n'y avait plus de spores viables sur les échantillons en cuivre. Il n'y a plus de développement des spores après 24h sur le cuivre alors que sur l'aluminium, une croissance continue à être observée. Ces observations sont aussi exactes pour les espèces *Penicillium chrysogenum* et *Candida albicans* (Weaver L, Michels H.T, Keevil C.W, 2009).

PDA : "Potatoes Dextrose Agar"

		Aspergillus flavus		*Aspergillus fumigatus*		*Aspergillus niger*		*Fusarium culmonium*		*Fusarium oxysporium*		*Fusarium solani*		*Penicillium crysogenum*		*Candida albicans*	
Temps d'exposition (h)	**Echantillion**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**	**Nombre sur la plaque PDA**	**Nombre par cm2**
	Cuivre																
0		325 000	1 076	6 123 724	699	193 192	805	278 497	244	7 454 997	1 439	583 324	338	1 485 735	206	29 716 632	782
3								1 322 876	2 105	1 224 745	21 502	35 178	4 401	874 300	33 576	86 603	1 110
6								113661	5 344	100 871	6 791	4 330	24 460	610 533	26 609	5 000	898
24		200 000	1	2 329 968	5 295			0	89	0	2 187	0	2 326	0	0	0	0
48		6 124	6 089	932 309	3 459			0	134	0	32	0	141			0	7
96			1 640		3 319	91 108	8 569										
120		0	0	50	0	116 348	12 805	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
576						241 644											
	Aluminium																
0		325 000	3 443	6 123 724	535	193 192	805	278 497	244	7 454 997	1 439	583 324	338	1 485 735	206	29 716 632	782
3										3 872 983	36 777	750 000	10 154	7 232 738	32 768	22 660 538	71 842
6										3 992 180	5 996	612 372	11 666	5 645 795	17 015	26 720 778	41 777
24		264 575	11 440	2 050 598	1 114			50 000	1 260	1 085 703	19 938	117 017	3 389			5 972 437	21 576
48		158 114	8 302		10 707			335 410	557	2 554 408	15 703		2 093	162 019	915	4 225 961	5 151
96				2 550 000	9 872	164 851	3 735										
120		382 426	6 339	2 550 000	22 862			24 875	732	220 794	12 033	25 000	759	52 440	537	3 046 514	9 472
576						291 725											

L'efficacité du cuivre sur les champignons microscopiques est très différente en fonction des espèces (Weaver L, Michels H.T, Keevil C.W, 2009). Comme nous pouvons le voir dans le tableau X avec l'exemple d' *Aspergillus flavus* et d'*Aspergillus niger*. En effet le premier est totalement détruit au bout de 120 heures alors que le second persiste et continue même de croître après 576 heures.

Le cuivre montre un fort pouvoir antifongique qui pourrait être utilisé dans les circuits d'air puisque l'on sait que le véhicule le plus commun à ce type de pathogènes est l'air. Dans les résultats ci-dessus, l'inoculation des différentes souches de champignons a été effectuée par la technique en milieu humide. Mais comme le montre Gregor Grass en 2011, *Candida albicans* est éliminé en cinq minutes en milieu sec (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011) ; les résultats en milieu humide ne reflèteraient pas la pleine capacité du cuivre à éliminer les champignons ou leurs spores.

3.3. EFFICACITE DU CUIVRE SUR LES VIRUS

3.3.1. VIRUS INFLUENZA A

La grippe est une infection respiratoire aiguë, contagieuse, due aux virus *Influenzae*. Les virus grippaux se répartissent entre différents types : A, B et C.

Les virus A et B sont à l'origine des épidémies saisonnières chez l'homme mais seul le virus A est responsable de pandémies. Le virus C, quant à lui, occasionne des cas sporadiques (InVS, 2015).

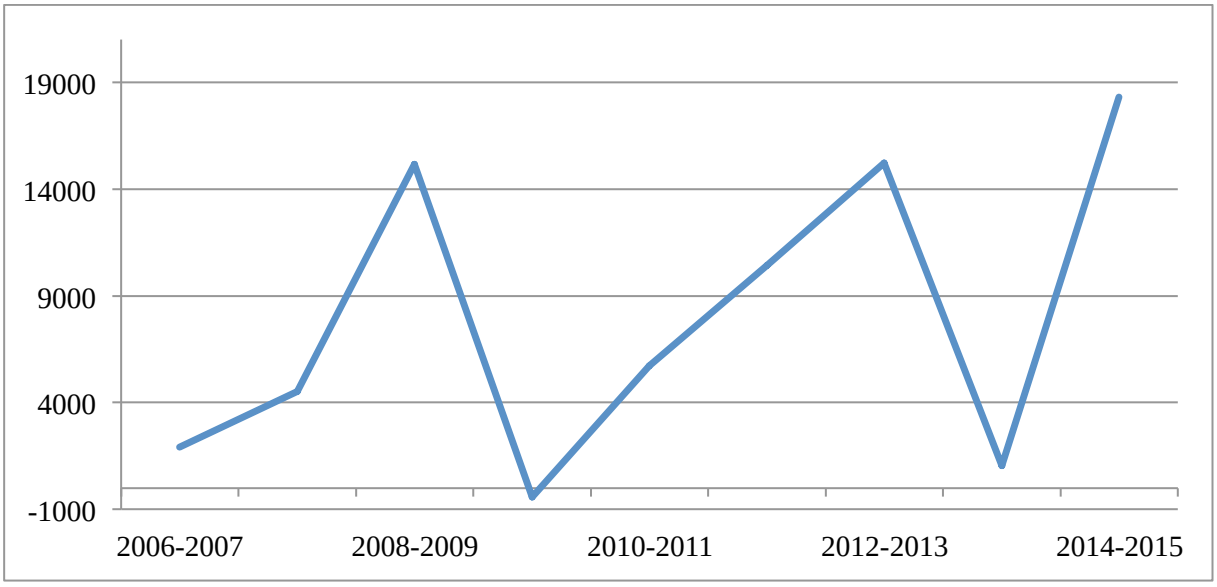
Nous n'allons ne nous intéresser qu'au Virus *Influenza* de type A.

La grippe est une maladie présente dans le monde entier. En Europe, elle est responsable d'épidémies saisonnières hivernales impliquant la circulation d'une à plusieurs souches du virus *Influenza*. Elle peut également se manifester sous la forme d'épidémies mondiales appelées pandémies qui se produisent lors de l'apparition d'un nouveau virus grippal de type A, contre lequel la population mondiale n'est pas protégée (InVS, 2015).

Au Etats-Unis, durant la saison des grippes de l'année 2005-2006, le pourcentage de décès dues à des pneumonies et à des grippes étaient de 7,8%. La grippe est principalement transmise de personne à personne via des gouttelettes fortement charger de virus ou via des contacts directs ou indirects avec des sécrétions respiratoires (Noyce J.O, Michels H, Keevil C.W, 2007).

En France, en prenant l'exemple de cette saison 2014-2015, il y a eu 9 semaines d'épidémie, 2,9 millions de consultations pour syndrome grippal, 30 000 passage aux urgence pour grippe, 3 133 hospitalisations, 1 558 cas graves admis en réanimation (InVS, 2015). Et comme on peut le voir dans la figure 4, l'excès de décès a été au plus haut durant la saison 2014-2015 et ce depuis la saison 2006-2007.

FIGURE 4 : ECART ENTRE LE NOMBRE OBSERVE ET LE NOMBRE ATTENDU DE DECES DURANT LES DIFFERENTES SAISONS DE GRIPPE DE 2006 A 2015 (INVS, 2015)



L'axe des ordonnées représente l'écart entre le nombre observé et le nombre de décès attendu, extrapolé à l'échelle nationale à partir d'un redressement fondé sur les données issues des 1000 communes participant à la surveillance en routine. Cet écart peut être en majorité imputable aux infections par le virus *Influenza* A.

D'un intérêt clinique, le virus Influenza A apparaît être facilement transféré des mains aux surfaces et *vice versa*. Il a en effet été montré qu'une fois les surfaces contaminées, les doigts peuvent transférer des virus jusqu'à sept autres surfaces propres (Noyce J.O, Michels H, Keevil C.W, 2007).

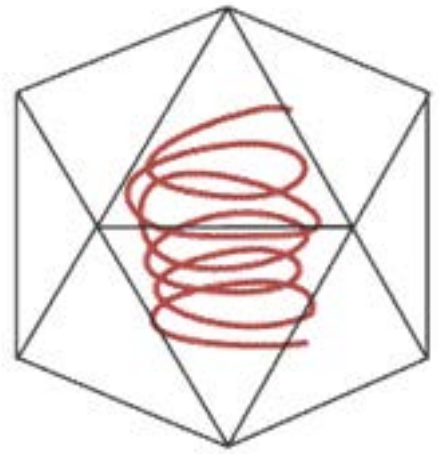
Une étude a été menée en utilisant une détection de virus par technique de fluorescence sur une monocouche de cellules mises en présence de cuivre ou d'acier inoxydable. Un inoculum de 2.10^6 particules virale d'*Influenza* A est placé à t_0. Cette étude a montré qu'après 60 minutes sur du cuivre, le nombre de particules de virus infectieux (Virus Influenza A) a été réduit à 5×10^5, ce qui est l'équivalent de la réduction après 24h d'exposition sur l'acier inoxydable. Après 6h de contact sur une surface de cuivre, ce nombre est réduit à 5×10^2, représentant approximativement une diminution de 4-log, alors que sur de l'acier inoxydable, après 6h de contact, le nombre de particules virale viable était de 10^6 (Noyce J.O, Michels H, Keevil C.W, 2007).

Contre les propagations des infections virales aux virus *Influenza*, surtout pendant les périodes de grippes et de pneumonies, remplacer les matériaux utilisés communément sur les surfaces à haut taux de contact par du cuivre semblerait être un complément nécessaire (Noyce J.O, Michels H, Keevil C.W, 2007).

3.3.2. NOROVIRUS

Les Norovirus sont des virus à ARN monocaténaire, sans enveloppe et à capside icosaédrique symétrique (cf figure 5) qui sont connus comme étant des pathogènes communs à l'espèce humaine. Ils sont responsables, à l'échelle mondiale d'environ 267 millions d'infections chaque année. Les symptômes d'une infection à norovirus sont ceux d'une gastro-entérite, nausées (79%), vomissements (69%), diarrhées (66%), fièvre (37%) et crampes abdominales (30%). Seuls des traitements symptomatiques peuvent être utilisés dans ces infections, et il n'y a pas de vaccins connus (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

FIGURE 5 : STRUCTURE NOROVIRUS



Sur ce schéma, nous pouvons voir la structure icosaédrique du norovirus, le filament en rouge représente son ARN monocaténaire.

Les modes de transmission sont multiples, il y a la transmission interhumaine par voie orale-fécale (transmission directe), la transmission par contact avec des surfaces contaminées (transmission indirecte) et la transmission par consommation d'eau ou de nourriture contaminée (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Les norovirus humains ne peuvent être mis en culture, c'est pourquoi, la plupart des données sur la survie environnementale sont basées sur des études dans lesquelles sont utilisées des calcivirus comme le calcivirus félin ou le norovirus murin ou encore d'autres virus sans enveloppe comme le bactériophage MS2 (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

L'ARN du norovirus humain a montré qu'il restait viable sur l'inox, le formica et la céramique pendant plus de 7 jours après son dépôt (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Il a été démontré que le norovirus humain pouvait être facilement transféré d'une peau contaminée aux différentes surfaces environnementales telles que les cuvettes de toilettes, les

poignées de portes et les combinés de téléphones. En plus de cela, les doigts contaminés pourraient successivement transférer ce virus jusqu'à 7 surfaces propres norovirus (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Lors d'épidémie dans les hôpitaux, il a été mis en évidence une contamination générale des surfaces environnementales par le norovirus (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Contre le développement de ces virus, l'efficacité de germicides a été évaluée. L'éthanol et l'ammonium quaternaire ne sont pas très efficaces, alors que l'hypochlorite de sodium à haute concentration (3 g/L d'eau) s'est montré très efficace (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Le "Center for Disease prevention and Control" (CDC) a recommandé l'utilisation d'une solution d'eau de javel (1 g/L d'eau à 5g/L d'eau) ou d'autres agents désinfectants contre les norovirus approuvés par "the Environmental Protection Agency". Les experts ont aussi recommandé des nettoyages plus fréquents de l'environnement avec désinfection des surfaces à haut taux de contact (comme par exemple les boutons de porte, les interrupteurs, les tables, les claviers d'ordinateurs) à chaque changement d'équipe et la désinfection des chambres toutes les 24 heures (R Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Nous avons vu précédemment que malgré les désinfections des surfaces à haut taux de contact dans les établissements de santé, celles-ci présentent encore des concentrations en microorganismes trop élevés. Il faudrait donc en effet augmenter l'efficacité et la fréquence des nettoyages, mais surtout trouver des matériaux propices à limiter la dissémination des microorganismes.

Dans une étude où des norovirus murins sont mis en contact avec différents alliages de cuivre et de l'inox afin d'étudier l'activité du cuivre sur les norovirus humain, les virus sont inactivés rapidement sur les différents alliages de cuivre. Un inoculum de 5.10^4 PFU (plaque-forming unit) en milieu humide est déposé sur différents types de surfaces. Après 30 minutes sur du cuivre, aucun virus infectieux n'était détecté, sur le cupronickel (cf tableau XI), l'inactivation apparaissait après 60 minutes. Sur le bronze, le laiton et le maillechort (cf tableau XI), après 2 heures de contact, une réduction de 2 à 4 log était observée. Aucune diminution n'apparaissait après 2 heures de contact sur l'inox. En utilisant un inoculum de même taille, mais cette fois en milieu "sec", ce qui correspondrait à une contamination de surface après un contact avec une personne porteuse, tous les virus sont inactivés après 5 minutes sur les échantillon de cuivre et de cupronickel. Sur les échantillons de bronze et de laiton, les temps d'inactivation sont respectivement de 10 et 30 minutes. Sur l'inox, une légère diminution de PFU de norovirus présents était observée, ce qui montre qu'un séchage rapide de l'inoculum a un effet sur l'inactivation des virus.

Nous pouvons remarquer une proportionnalité entre le pourcentage en cuivre des échantillons testés et la rapidité d'inactivation des virus, excepté pour le cupronickel et le bronze (Warnes S.L et Keevil C.W, 2013).

TABLEAU XI : COMPOSITION DES DIFFERENTS ALLIAGES ETUDIES SUR LES NOROVIRUS

Métaux	Cu	Zn	Sn	Ni	Fe	Cr
Cuivre	100%					
Bronze	95%		5%			
Cupronickel	89%	30%		10%	1%	
Laiton	70%	17%				
Maillechort	65%			18%		
Inox				8%	74%	18%

Au vu du grand potentiel infectieux de ces virus, une solution à ce problème doit être trouvé. Le potentiel infectieux s'exprimant fortement par transmission de contact avec l'environnement montre qu'une installation de cuivre de surface serait nécessaire et complémentaire aux actions de nettoyage.

3.3.3. VACCINE ET MONKEYPOX VIRUS

Lors d'une autre étude, la survie de virus de la famille des *poxviridae* et du genre orthopoxvirus (OPV) comme les monkeypox (MPXV) ou le virus vaccinia (VACV) ont été étudiés sur des surfaces de cuivre. Le virus le plus connu de cette famille est le virus de la variole. La variole a été éradiqué alors que la maladie causée par les monkeypox symptomatiquement très semblables à la variole est toujours rapporté chez l'Homme (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, *et al.*, 2014).

Ces agents causent des zoonoses, ils sont classifiés par le CDC comme agents pouvant être un risque sévère pour la santé publique (Bleichert P 2014).

A t0, chaque plaque de métal portent environ 10^6 PFU ("plaque-forming units" qui est une unité de mesure représentative du nombre de virus capable d'être infectant) de virus.

Ces plaques sont incubées pendant différentes périodes (entre 30s et 20min) (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, *et al.*, 2014).

Sur des surfaces de cuivre, les VACVs sont inactivés en 3 minutes. Le MPVX pathogène est aussi inactivé en 3 minutes (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, *et al.*, 2014).

Lors d'une exposition de ces virus à une surface d'acier inoxydable, ces deux virus ne subissent qu'une légère diminution que ce soit à 5, 10 ou 20 minutes (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, *et al.*, 2014).

En utilisant le vaccinia virus et le monkeypox virus comme jumeaux du virus de la variole, on a pu constaté une forte efficacité du cuivre comme virucide des orthopoxvirus (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, *et al.*, 2014).

Même pour des virus à forte pathogénicité, le cuivre a un pouvoir virucide beaucoup plus prononcé que l'acier inoxydable (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, *et al.*, 2014).

Ces virus ne sont plus fréquemment rencontrés, comme la variole qui a été éradiquée. Malgré tout, des virus de cette famille continuent de provoquer des infections comme la vaccine par exemple. C'est pour cela qu'il faut continuer de se battre contre la dissémination de ces virus. Ceux-ci peuvent survivre sur des matériaux comme de l'inox pendant plusieurs heures, alors que comme nous venons de voir, sur du cuivre, leur survie est de quelques minutes.

3.4. EFFICACITE DU CUIVRE SUR LES BACTERIES

Suite à l'importance de certaines bactéries dans l'apparition de maladies nosocomiales, nous allons nous concentrer plus spécifiquement sur *E. coli*, les entérocoques, les SARMs, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *C. difficile* et Acinetobacters.

3.4.1. ESCHERICHIA COLI

La part relative des infections nosocomiales à *E. coli* en France était en 2012 de 26% (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013).

E. coli est une entérobactérie. C'est une des plus rencontrée dans les pathologies humaines. Elle peut être responsable d'infections des voies urinaires mais aussi des voies digestives (cholécystites, appendicites, entérites), respiratoires et génitales.

Elle est naturellement résistante aux glycopeptides, à la pénicilline G, et peut acquérir d'autres mécanismes de résistance.

Lors d'une inoculation par méthode humide sur une surface en cuivre, les 2×10^7 *E. coli* sont inactivées entre 75 et 90 minutes (Espirito Santo C, Taudte N, *et al.*, 2008).

Lors d'une inoculation par méthode sèche sur une surface de cuivre à 99% pure, l'inactivation complète de toutes les bactéries présentes arrive au bout de 1 minute à 23°C, et au bout de 5 minutes à 5°C Pour *E. coli* comme pour d'autre bactéries comme *Statphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, une température plus basse augmente leur temps de survie (Espirito Santo C, Taudte N, *et al.*, 2008).

Sur une surface d'alliage à 62% de cuivre, 18% de nickel et 21% de zinc, l'inactivation complète des bactéries arrive au plus tard après 5 minutes d'exposition. En fonction des différentes souches étudiées, le temps de destruction cellulaire peut varier. Pour la souche

“sauvage“, elle arrive après 5 minutes d’exposition. Pour des souches mutantes comme celle comportant le plasmide Pco qui devrait conférer une protection supplémentaire au cuivre ou encore celle amputée au niveau des gènes copA qui transporte Cu (I) du cytoplasme au péripplasme et cueO qui est un système de détoxification, la destruction cellulaire apparaît respectivement après 4 minutes et 1 minute. Le plasmide Pco qui confère normalement une protection supplémentaire aux bactéries n’a rien changé aux résultats, par contre les bactéries amputées des gènes cop1 et cueO ont montré une résistance beaucoup moins élevée au cuivre (Espirito Santo C, Taudte N, *et al.*, 2008).

En contraste, la viabilité des cellules misent en contact à de l’inox par la méthode d’inoculation sèche ne souffre pas d’une grande diminution. Cette faible diminution est due à leur dessiccation ou au stress osmotique (Espirito Santo C, Taudte N, *et al.*, 2008).

L’accumulation de cuivre dans les cellules en contact à des surfaces de cuivre sèches est très grande et très rapide. Ce qui confère au cuivre un pouvoir antibactérien très puissant sur toutes les espèces d’*E. coli*, y compris celles comportant le plasmide Pco (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al*, 2011).

Au vu de la forte part des infections nosocomiales causées par *E. coli* et de sa forte sensibilité aux surfaces en cuivre, l’installation de surfaces en cuivre dans les hôpitaux pourrait fortement diminuer le nombre des infections à *E. coli*. Tout du moins de la part des infections due à une transmission environnementale.

3.4.2. ENTEROCOQUES

Les entérocoques sont des bactéries à métabolisme anaérobie, dites cocci à Gram positif, se présentant habituellement sous forme de chaînettes. L’infection due à l’ERV (Entérocoque Résistant à la Vancomycine) se produit quand la bactérie envahit une partie du corps et se multiplie dans les tissus. Selon la région infectée, la personne peut présenter divers signes et symptômes de maladie tels que fièvre, infection de plaies, inflammation/rougeur, infection des voies urinaires, pneumonie.

La part relative des infections nosocomiales à *E. faecalis* était de 4,6% en France en 2012 (Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013).

Quelques espèces d’entérocoques, incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* qui sont des espèces commensales de l’intestin sont maintenant responsables d’un grand nombre de maladies nosocomiales dans le monde. Ceci est entre autre dû à la robustesse de ces bactéries, qui leur assure une longue survie dans l’environnement en comparaison à d’autres bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa* par exemple (cf tableau XII). Ces bactéries ont aussi une capacité de transmission génétique qui augmente le nombre de bactéries de leur espèce résistantes aux antibiotiques et qui le transmettent aussi à d’autres espèces bactériennes (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

La contamination environnementale par les ERV apparaît aussi souvent, voire même plus qu’avec les SARMs. Dans une étude, il a été démontré que 46% des échantillons étaient

contaminés dans les chambres de patients présentant des infections à ERV avec diarrhées. Dans les chambres de patients présentant des infections à ERV sans diarrhées, 15% des surfaces étaient contaminées (Boyce J.M, 2007). Dans un service de soins intensifs, il a été trouvé que 12% de 1294 cultures environnementales étaient positives à ERV (Boyce J.M, 2007). L'environnement est un véritable réservoir à ERV.

Mais plus spécifiquement, dans les hôpitaux, les sites les plus souvent contaminés avec des EVR sont les barrières de lits, les tables de chevet, les bracelets de pressions artérielles et les sols. Ceux qui le sont un peu moins sont les containers à urine, les pompes intraveineuses, les boutons de commande de lit, les boutons d'appel d'infirmière et les oxymètres de pouls (Boyce J.M, 2007).

Les ERV sont capables de survivre sur des surfaces environnementales pendant de longues périodes. Ces pathogènes ont montré une survie allant d'une semaine à deux mois sur des comptoirs, pendant plus de sept jours sur une chaise, pendant sept jours à quatre mois sur une surface sèche de polychlorure de vinyle (PCV), et pendant quelques jours à plus de trois mois sur les vêtements et les surfaces plastiques (Boyce J.M, 2007) (cf tableau XII et XIII).

Même lorsque la surface est désinfectée, ERV continue de croître (cf tableau XIII). Par la suite, nous allons donc voir ce qu'il en est de leur croissance sur des surfaces de cuivre.

TABLEAU XII : SURVIE D'ENTEROCOQUE RESISTANT A LA VANCOMYCINE ET DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN FONCTION DU TEMPS DE CONTACT SUR DIFFERENTS MATERIAUX UTILISES EN REVETEMENTS DE SURFACE.

Les entérocoques vancomycine-résistants se développent plus facilement sur toutes les surfaces en comparaison à *Pseudomonas aerginosa*. Ce qui est important de voir dans ce tableau, c'est que sur des matériaux très souvent utilisés dans les établissements de santé, ces bactéries peuvent rester vivantes et donc potentiellement transmissibles par contact environnemental pendant plus d'une semaine pour ERV. C'est pour cela que de nouveaux matériaux doivent être mis en place petit à petit pour palier à ce problème.

CC, croissance confluente ; CNC, croissance non confluence ; CN, croissance nulle

Surfaces	Entérocoque résistant à la vancomycine				*Pseudomonas aeruginosa*			
	5 min	24h	72h	7 jours	5 min	24h	72h	7 jours
Papier plastifié mural	CC	CC	CC	CC	CC	CNC	CNC	CNC
Carreaux de vinyle composite	CC	CC	CC	CC	CC	CNC	CN	CN
Vinyle perforé mural	CC	CC	CC	CC	CC	CNC	CN	CN
Peinture latex	CC	CC	CC	CNC	CC	CNC	CN	CN
Vinyle mural à base non tissé	CC	CC	CC	CNC	CC	CNC	CN	CN
Linoleum	CC	CC	CNC	CNC	CC	CNC	CNC	CNC
Planches de vinyle pour plancher	CC	CC	CNC	CNC	CC	CNC	CN	CN
Carreaux de caoutchouc pour plancher	CC	CC	CNC	CNC	CC	CNC	CN	CN
Moquette synthétique	CC	CNC	CNC	CNC	CC	CNC	CNC	CNC
Moquette vinyle	CC	CNC	CNC	CNC	CC	CNC	CN	CNC
Tissus d'ameublement	CC	CNC	CNC	CNC	CC	CNC	CNC	CNC
Revêtement meuble en polyester et acrylique	CC	CNC	CNC	CNC	CC	CN	CN	CN
Revêtement meuble en vinyle	CC	CNC	CNC	CNC	CC	CNC	CN	CN
Revêtement meuble 100% polyester	CC	CNC	NT	CNC	CC	CNC	CNC	CNC

(Lankford M.G, Collins S, Youngberg L, *et al.*, 2006)

TABLEAU XIII : SURVIE D'ENTEROCOQUE RESISTANT A LA VANCOMYCINE (EVR) ET DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* TOUT DEUX MIS EN CONTACT SUR DIFFERENTS MATERIAUX UTILISES EN REVETEMENTS DE SURFACE AVANT ET APRES NETTOYAGE.

Comme nous l'avons vu dans le tableau XII, les bactéries se développent sur la plupart des matériaux lorsqu'elles ne sont pas nettoyées. Après nettoyage, il reste toujours des bactéries en croissance surtout pour ERV sur la moitié des matériaux testés. Sur le linoleum, par exemple, cela peut choquer puisque dans les hôpitaux c'est le revêtement de sol le plus utilisé, mais pour ERV, après un nettoyage, il y a toujours un croissance non confluente. Cette matière ne devrait plus être utlisée dans les établissements de santé malgré ses multiples avantages, d'usage et de pose.

CC, croissance confluente ; CNC, croissance non confluente ; CN, croissance nulle

Surfaces	ERV		*Pseudomonas aeruginosa*	
	Avant nettoyage	Après nettoyage	Avant nettoyage	Après nettoyage
Papier plastifié mural	CC	CNC	CC	CNC
Carreaux de vinyle composite	CC	CNC	CC	CNC
Vinyle perforé mural	CC	CNC	CC	CNC
Peinture latex	CC	CNC	CC	CNC
Vinyle mural à base non tissé	CC	CNC	CC	CNC
Linoleum	CC	CNC	CC	CN
Planches de vinyle pour plancher	CC	CNC	CC	CN
Carreaux de caoutchouc pour plancher	CC	CN	CC	CN
Moquette synthétique	CC	CN	CC	CN
Moquette vinyle	CC	CN	CC	CN
Tissus d'ameublement	CC	CN	CC	CN
Revêtement meuble en polyester et acrylique	CC	CN	CC	CN
Revêtement meuble en vinyle	CC	CN	CC	CN
Revêtement meuble 100% polyester	CC	CN	CC	CN

(Lankford M.G, Collins S, Youngberg L, *et al.*, 2006)

Lors d'une étude, des soignants ont contaminé 151 sites négatifs à ERV après avoir touché des sites contaminés. Les ERVs ont contaminé 10,6% des sites non contaminés. La transmission par les surfaces environnementales est donc aussi fréquente que la contamination après avoir touché un patient contaminé. Les ERVs ont aussi été directement et fortement propagés par des équipements contaminés, par exemple les thermomètres à sondes électroniques rectales et auriculaires ont été des sources de beaucoup d'infections généralisées à ERV. La transmission d'ERV par des sources environnementales autres que les équipements médicaux a aussi été documentée. Dans une étude prospective dans une unité de soins intensifs, il a été montré que 3 patients parmi 13 non contaminés l'ont été après que leur chambre le soit. Il a aussi été montré que 2 patients parmi 10 non contaminés l'ont été par la même souche d'ERV mises en évidence auparavant sur les barrières de lit (Boyce J.M, 2007). En plus d'être un réservoir, l'environnement transfert de manière efficace les ERVs aux patients.

Sur de l'acier inoxydable, la durée de vie des espèces *E. faecalis* et *E. faecium* montre une réduction de 1-log par inoculation en milieu humide à 22°C durant les premières 48h. La viabilité des bactéries pourrait durer plusieurs mois dans ces conditions (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Par inoculation en milieu humide, les temps de survie d'*E. faecium* et d'*E. faecalis* étaient significativement moins élevés sur les différentes surfaces contenant de 60% à 95% de cuivre que sur l'inox (Warnes S.L, Green S.M, Michels H.T, *et al.*, 2010).

Après deux jours pour *E. faecium* résistant à la vancomycine et six jours pour *E. faecalis* résistant à la vancomycine, par inoculation en milieu humide de 10^6 CFU/cm^2 sur de l'acier inoxydable, une diminution de seulement 1-log était observée. Et des bactéries viables étaient toujours détectées après 60 jours (Warnes S.L, Green S.M, Michels H.T, *et al.*, 2010).

Avec la même inoculation, pour *E. faecium* résistant à la vancomycine, aucune bactérie viable n'était détectée après 1h de contact sur les surfaces de cuivre. Pour *E. faecalis* résistant à la vancomycine, la destruction cellulaire totale apparaissait après 3h (Warnes S.L, Green S.M, Michels H.T, *et al.*, 2010). Plus le pourcentage en cuivre des surfaces était élevé, plus la destruction cellulaire totale apparaissait tôt (Warnes S.L, Green S.M, Michels H.T, *et al.*, 2010).

Des études récentes ont montré qu'avec une mort rapide et l'inhibition de mécanismes respiratoires, la destruction d'acides nucléiques d'entérocoques pathogènes multi-résistants apparait de la même façon que pour les lignées de contrôle sur des surfaces de cuivre ou d'alliages de cuivre et non sur des surfaces en acier inoxydables (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

3.4.3. SARMs

Les SARMs (*Staphylococcus aureus* méticilline-résistants) sont résistants à tous les antibiotiques de la famille des ß-lactamine qui comprennent la pénicilline. Ceci est dû à la présence du gène *mecA* qui rend la protéine liant la pénicilline de faible affinité pour celle-ci (Noyce, J.O, Michels H, Keevil C.W, 2006).

La part relative des infections nosocomiales à *S. aureus* était de 15,9% en France en 2012 (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013). Dans une étude de janvier à juin 2013, où 213 services de réanimation ont été inclus dont 34 278 patients, 12,2% des microorganismes isolés étaient des souches de *S. aureus* (Raisin, 2015).

En 2005, aux Etats-Unis il a été estimé que 94 650 patients ont présenté une infection invasive à SARM. Ces infections ont causé 18 650 morts. Le "Centers for Disease Control and Prevention" indique que ce nombre était supérieur au nombre de morts dus au VIH. Les SARMs sont un problème majeur de Santé Publique qui n'est plus réduit uniquement aux services de soins intensifs.

Même si, il est généralement accepté que les SARMs sont véhiculés par les mains des patients et du personnel médical, il y a de plus en plus d'études qui montrent que les différentes surfaces de contact peuvent aussi servir comme un important réservoir pour les bactéries infectieuses. Ceci contribue fortement à leur dissémination (Michels H.T, Noyce J.O, Keevil C.W, 2009).

Une étude a démontré que *S. aureus* peut rester virulent et être capable d'être une source d'infections pendant au moins 10 jours après son inoculation sur une surface sèche (Colbeck JC, 1960). Il a été également prouvé que 1 à 27% de la surface d'un service hospitalier est contaminé par des SARMs. Dans les services de dermatologie où sont présents des patients infectés par des SARMs, ce pourcentage peut aller jusqu'à 67% (Weber D.J, Anderson D, Rutala W.A, 2013).

La transmission des SARMs des surfaces environnementales aux gants des soignants a été documentée par de nombreuses études. Dans une étude de 1997, Il a été démontré que 42% des infirmières qui n'avaient pas eu de contact directs avec les patients ont contaminé leurs gants en touchant des objets dans les chambres de patients contaminés par des SARMs présent au niveau d'une blessure ou au niveau urinaire (Boyce J.M, 1997). Dans une autre étude, 31% de bénévoles qui ont touché les barrières de lit et les tables de chevet dans les chambres de patients ont contaminé leurs mains avec *S. aureus* (dont 35% de SARMs). Et lorsqu'ils touchèrent les barrières de lits et les tables de chevet dans des chambres inoccupées et nettoyées, 7% d'entre eux contaminèrent leurs mains avec *S. aureus* (Boyce J.M, 2007).

La plus courante des voies de transmission des SARMs est le contact avec les mains du personnel soignant. En conséquence, la stratégie la plus efficace pour prévenir de la contamination entre patients est l'hygiène des mains par lavage ou par désinfection. Mais ceci ne suffit pas, des stratégies additionnelles pour la prévention peuvent être mises en place, et notamment par l'introduction d'accessoires et de surfaces de contact en cuivre (Weaver L, Noyce J.O, Michels H.T, *et al.*, 2010).

3.4.3.1. EFFICACITE D'UN ALLIAGE CONTENANT DU CUIVRE COMPARE A UN METAL CONTENANT DES IONS ARGENT.

Dans une expérience, il a été comparé l'efficacité antibactérienne de différents matériaux sur une souche de SARM. Nous pouvons citer les huit matériaux (cf tableau XIV) comparés :

- Deux matériaux contenant des ions argent.
- Cinq alliages de cuivre différents.
- De l'acier inoxydable.

TABLEAU XIV : COMPOSITION EN POURCENTAGE DES DIFFERENTS ALLIAGES UTILISES LORS DE CETTE ETUDE (MICHELS H.T, NOYCE J.O, KEEVIL C.W, 2009).

	Cu	Zn	Sn	Ni	Fe	Cr	P	Ag
Cuivre	99-90							
Bronze	95		5				0-2	
Cupronickel	90			10				
Laiton	70	30		18				
Maillechort	65	17						
Inox				8	74	18		2-5
Argent								2-5

Pour cette étude, 2×10^7 CFU de SARMs sont inoculés sur chaque matériau étudié en carré de 1×1cm ou de 2,54×2,54cm (Michels H.T, Noyce J.O, Keevil C.W, 2009).

Les matériaux inoculés sont exposés à différentes températures et % d'humidité (Michels H.T, Noyce J.O, Keevil C.W, 2009).

A une température approximative de 22°C et à un pourcentage d'humidité approximativement de 50%, sur le cuivre pur à 99,9%, il a été observé une diminution de 7 log au bout de 75 minutes alors que pour les deux matériaux contenant des ions argent et sur l'acier inoxydable, il n'y a pas eu de diminution significative de SARMs après 360 minutes (Michels H.T, Noyce J.O, Keevil C.W, 2009).

Cette expérience indique que l'alliage contenant les ions argent est efficace sous de hautes températures et de hauts pourcentages d'humidité après 24h, mais cette efficacité diminue avec la diminution de température et le pourcentage d'humidité. Alors que pour les différents alliages de cuivre, la diminution de température et d'humidité n'influent pas de manière

significative sur l'efficacité antibactérienne même pour l'alliage de cuivre qui ne contient que 65% de cuivre (cf tableau XIV) (Michels H.T, Noyce J.O, Keevil C.W, 2009).

3.4.3.2. Influence du pourcentage en cuivre, de la souche de SARM etudiee et de la temperature d'incubation sur l'efficacite antibacterienne du cuivre

Pour rechercher si le pourcentage en cuivre et si la souche de SARM influe sur l'efficacité antibactérienne du cuivre, une étude est a été menée en utilisant trois souches différentes de SARMs et trois alliages différents (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

Les souches de SARMs :

- Souche SARM-1 qui est la première souche de SARM isolée en Angleterre en 1961.
- La deuxième souche étudiée est désignée SARMe-1. C'est une souche épidémique SARM, première souche épidémique isolée en 1981 qui est restée confinée à une seule région.
- La troisième souche étudiée est appelée SARMe-16. C'est une souche épidémique de SARM isolée dans les années 1990 et qui a été retrouvée dans plusieurs pays d'Europe et aux Etats-Unis (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

Les échantillons de chaque métal mesurent 1x1cm de côté et 0,5mm d'épaisseur. Ces échantillons sont inoculés avec chaque souche et incubés à 22±2°C ou à 4°C entre 15minutes et 6h. Le pourcentage d'humidité relative étant de 50±10% (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

Puis les bactéries sont mise à incubation sur de l'agar-agar à 37°C pendant 18h pour que le nombre de CFU/échantillon sur chaque échantillon soit calculé (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

Dans cette étude, même après 6h à 22°C, on peut voir que sur l'acier inoxydable, le nombre de CFU/échantillon pour la souche SARM-1 ne présentait pas de diminution significative ($P>0,05$) (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

En comparaison, l'exposition sur du cuivre et du laiton (contient 60% de cuivre) à 22°C montre des diminutions significatives ($P<0,05$) du nombres de bactéries vivantes pour les trois souches de SARMs étudiées. Sur le cuivre, la mort complète des bactéries inoculées est observée en 45, 60 et 90 minutes respectivement pour SARM-1, les SARMe-1 et les SARMe-2. Pour les SARM-1 et les SARMe-1, des réductions significatives des bactéries ont été observées après seulement 30 minutes sur le cuivre pur à 100% respectivement de 10^4 et de 100. Les résultats montre une plus grande tolérance de l'effet antibactérien du cuivre des

souches SARMe-1 et SARMe-2 en comparaison à la souche SARM-1 (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

Les résultats à 22°C sur le laiton montre toujours une diminution significative de la viabilité des bactéries, mais tout de même moins conséquente en comparaison aux résultats sur cuivre pur. Après trois heures d'exposition, il est observé qu'il reste pour les SARM-1, les SARMe-1 et les SARMe-2, respectivement 333, 733 et $3{,}9x10^5$ CFU. La mort complète des bactéries des souches SARM-1 et SARMe-1 est observée après 4,5 heures, mais il reste $2{,}8x10^5$ CFU de bactérie de la souche SARMe-2. Ceci indique que les souches de SARM possèdent une tolérance croissante au cuivre (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

A 4°C, ce qui représente les aires de stockage réfrigérées comme les chambres froides et les chambres mortuaires, le nombre de bactéries reste inchangé sur l'acier inoxydable après 6 heures. Sur le cuivre, on observe la mort totale des bactéries, pour les souches SARM-1, SARMe-1 et SARMe-2 à respectivement 3h, 4,5h et 6h (Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W, 2006).

Le cuivre présente un effet toxique sur les SARM qui sont une des espèces bactériennes des plus virulentes et pathogènes.

Ce que nous apprend cette étude est très important, puisqu'il a été observé que dans une même espèce de bactérie, des différences de résistance au cuivre entre souches apparaît. Un approfondissement pourra être apporté ultérieurement dans une nouvelle partie.

3.4.4. PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Ce sont des bacilles fins à Gram négatif, non capsulés, mobiles et aérobies strictes. Dans les infections nosocomiales, elle est impliquée dans les pneumopathies chez les malades sous respirateur, les infections urinaires chez les malades sondés, les infections cutanées secondaires à des brûlures, les infections ostéo-articulaires sur matériel (Clave D, 2011).

Les études concernant *P. Aeruginosa* sont de plus en plus importantes depuis qu'elle est identifiée dans de nombreux cas de maladies nosocomiales opportunistes, responsables de sévères types d'infections (Elguind J 2009). En France, la part relative des infections nosocomiales où cette bactérie fut isolée était de 8,4% (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013).

Dans une étude, *Pseudomonas aeruginosa* est mis en contact avec trois types d'alliages de cuivre contenant des concentrations en cuivre différentes (Elguind J, Wagner J, Rensing C, 2009).

Pseudomonas aeruginosa est tué avec une grande efficacité sur des surfaces d'alliages de cuivre en comparaison à de l'acier inoxydable qui n'a aucun effet bactéricide (Elguind J, Wagner J, Rensing C, 2009).

Sur l'acier inoxydable, après 4 heures de contact, il y avait $2{,}6.10^8$ CFU, alors qu'au début de l'inoculation, il y avait $3{,}5.10^7$CFU (Elguind J, Wagner J, Rensing C, 2009). Donc en plus

de ne pas avoir d'effet bactéricide sur *Pseudomonas aeruginosa*, l'inox n'a pas non plus d'effet bactériostatique sur cette espèce.

En fonction de la concentration en cuivre, les bactéries sont plus ou moins rapidement tuées. Pour les échantillons de cuivre contenant de 99,9% à 88,6% de cuivre, le temps de mort cellulaire est pratiquement le même. Pour ces deux métaux, une destruction bactérienne totale apparaît après 120 minutes de contact, alors qu'à t_0, $4{,}4.10^6$CFU était présent sur l'échantillon de cuivre à 100% et $2{,}5.10^7$ pour l'échantillon de cuivre à 88,6%. Par contre pour l'échantillon contenant 94,8% de cuivre, la destruction totale de toutes les bactéries n'était observée qu'à 240 minutes de contact. Sur cet échantillon, après 120 minutes, il restait encore $3{,}2.10^4$CFU des $1{,}9.10^7$CFU de départ. (Elguind J, Wagner J, Rensing C, 2009)

De par ce dernier résultat, nous ne pouvons pas tirer de conclusion sur un rapport de proportionnalité entre pourcentage de cuivre et rapidité de destruction cellulaire. Mais nous ne pouvons pas non plus dire qu'il n'y a pas de rapport entre ces deux variables puisque dans cette étude la technique d'inoculation en milieu humide a été pratiquée. Comme nous l'avons vu précédemment, cette technique en plus de ne pas refléter la réalité des conditions en milieu hospitalier, n'est pas précise, puisque le temps de séchage de la gouttelette déposée sur l'échantillon peut influer sur la rapidité de destruction cellulaire.

Par contre l'efficacité antimicrobienne des alliages de cuivre sur *Pseudomonas Aeruginosa* en comparaison à l'efficacité de l'inox sur cette même souche ne fait pas débat.

3.4.5. KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Ce sont des bacilles gram négatif, immobiles, à métabolisme respiratoire aérobie-anaérobie facultatif. Elles présentent une résistance naturelle à ampicilline et à ticarcilline par production d'une pénicillinase (Clave D, 2013).

Klebsiella pneumoniae a une part importante dans la transmission de maladies nosocomiales. Cette bactérie représente 4,8% des bactéries isolées lors d'infections nosocomiales. (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), 2013)

Les souches bactériennes utilisées pour une étude ont été isolées au niveau de plaies et au niveau endotrachéale de patients en soins intensifs. Différents échantillons de métaux ont été testés, parmi eux, du cuivre à 99%, du laiton à 70% de cuivre, un alliage de cuivre/nickel à 70% de cuivre, un alliage d'argent/nickel contenant quand même 55% de cuivre, du laiton contenant 62% de cuivre, de l'inox et du PCV utilisé comme control (Mehtar S, Wiid I, Todorov S.D, 2008).

Cette étude a été menée à température ambiante et à une température de 4°C pour chaque matériau (Mehtar S, Wiid I, Todorov S.D, 2008).

Lors d'une inoculation de $2{,}5.10^5$ CFU par méthode humide, à température ambiante et à la température de 4°C, *K. pneumoniae* est totalement tuée sur les échantillons d'alliages de cuivre de composition supérieure à 60% de Cu. Une diminution faible du nombre de bactéries

présentes est observée sur le laiton à 62% et sur l'alliage argent/nickel sur une durée de 360 heures et à une température de 4°C. A température ambiante, une destruction cellulaire totale arrive à 60 minutes de contact sur le cuivre à 99%, sur le laiton à 70% et sur le laiton à 62%. A température ambiante, sur l'alliage argent/nickel, la destruction cellulaire totale est observée après 270 minutes de contact. Que ça soit sur du PCV ou sur de l'acier inoxydable, cette bactérie survie aux deux températures. (Mehtar S, Wiid I, Todorov S.D, 2008).

Pour *K. pneumoniae*, il y a une relation de proportionnalité entre la rapidité de mort cellulaire et le pourcentage de cuivre présent dans les échantillons. En effet que ça soit à 4°C ou à température ambiante, plus le pourcentage en cuivre dans les échantillons était élevé plus la mort cellulaire était rapide. Donc même si pour cette expérience la technique d'inoculation en milieu humide a été utilisée, la proportionnalité est respectée.

3.4.6. CLOSTRIDIUM DIFFICILE

C. difficile est une bactérie anaérobie, Gram-positif, formant des spores, produisant des toxines. Elle fait partie de la flore commensale de l'intestin et est portée par 3% d'adultes sains et par 20-30% d'adultes hospitalisés. Dans le colon, *C. difficile* existe sous forme végétative alors qu'à l'extérieur, elle est sous forme de spores.

C. difficile est l'agent causant les colites associées aux antibiotiques. Les infections à *C. difficile* arrivent lorsque la thérapie par antibiotiques détruit la microflore colique qui amène à la prolifération de la bactérie avec la libération de ses toxines A (entérotoxines) et/ou de ses toxines B (cytotoxines) et donc à l'inflammation et à des lésion de la muqueuse colique (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

C. difficile est vite devenue une cause majeure de maladies nosocomiales dans le monde entier, ce qui est due en partie à la transmission du pathogène fécal entre des mains contaminées et les surfaces de contact. *C. difficile* produit des exotoxines pathogènes pour les êtres humains, ces exotoxines peuvent être à l'origine de symptômes allant de la diarrhée légère à la colite fulminante et dans certains cas au décès (Weaver L., Michels H.T, Keevil C.W, 2008).

De nombreuses études ont démontré la contamination généralisée environnementale par *C. difficile* dans les chambres de patients infectés avec des valeurs allant de 2,9% à 75%. En plus de cela, *C.difficile* fut isolé des surfaces de chambres de patients non contaminés ou infectés par celle-ci avec évidemment une moindre fréquence (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

La forme végétative de *C. difficile* survie pendant seulement 15 minutes sur une surface sèche à l'air ambiant, mais peut survivre jusqu'à 6 heures sur une surface humide. Par contre, les spores de cette même bactérie sont très résistantes à la dessiccation, à la chaleur et aux agents chimiques et physiques. Une étude de 1981 montre que des *C. difficile* inoculés sur le sol d'un hôpital peuvent persister pendant 5 mois (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Différentes institutions pour l'hygiène ont indiqué que lors de situations endémiques ou de routine, l'hypochlorite dilué à 1/10 devait être utilisé (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, *et al.*, 2010).

Les alliages de cuivre contenant une concentration supérieure à 70% de cuivre montrent une forte réduction dans la survie des spores et des cellules végétatives de *C. difficile* en comparaison avec l'acier inoxydable. Après inoculation par méthode humide à 22°C, la destruction complète des spores a été observée après 24h sur du cuivre à 100%. Sur du cuivre à 95%, la destruction arrive après 48h. Sur l'alliage à 89% de cuivre, la destruction arrive après 72h. Alors qu'aucune diminution significative ne fut observée sur l'acier inoxydable, même après 168h de contact. Avec les alliages de cuivre comprenant moins de 70% de Cu, il n'y a pas de différence significative avec l'efficacité de l'acier inoxydable (Weaver L., Michels H.T, Keevil C.W, 2008).

Ceci amène à penser que l'utilisation d'alliages de cuivre dans les hôpitaux et dans les autres établissements de santé pourrait diminuer la propagation de *C. difficile* sur les surfaces contaminées (Weaver L., Michels H.T, Keevil C.W, 2008). Cependant, la destruction complète des cellules et des spores de *C. difficile* est tout de même assez lente, ce qui amène à se demander si pour cette bactérie, l'utilisation d'alliages de cuivre pourrait faire fortement diminuer sa propagation.

3.4.7. ACINETOBACTER

Acinetobacter est un genre comprenant des bactéries aérobie stricte, Gram-négatif, non fermentante, de type coccobacille. Depuis quelques temps, la fréquence des Acinetobacter spp multi-résistantes est en hausse, et de nombreuses épidémies ont été reportées (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B,*et al.*, 2010).

Le taux de mortalité attribuable à Acinetobacter varie de 8% à 23% pour les patients hospitalisés et de 10% à 43% pour les patients en soins intensifs (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B,*et al.*, 2010).

Le taux de contamination environnementale dans le cadre d'épidémies était de 3% à 50% (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B,*et al.*, 2010).

Une des causes des épidémies est la capacité d'Acinetobacter à survivre dans l'environnement sur des surfaces sèches mais aussi dans l'eau pendant de longues périodes. Des expériences *in vitro* ont démontré qu'Acinebacter peut survivre sur de multiples surfaces comme le formica, la céramique, l'inox, le caoutchouc et le polychlorure de vinyle (PCV). Pour *A. baumannii*, 50% des bactéries inoculées sur ces matériaux restaient viables après 2 semaines et dans certains cas, une survie bactérienne jusqu'à 16 semaines a été démontrée (Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B,*et al.*, 2010) .

Dans une étude, une souche d'*Acinetobacter baumannii* multirésistante a été isolée sur les patients en service de soins pour grand brulés. Cette souche de $2{,}5.10^7$ CFU inoculée par méthode humide fut inhibée sur du cuivre ou sur des alliages de cuivre après 180 minutes à température ambiante. Alors que lors d'un contact sur de l'inox ou le PVC, il n'y avait qu'une

faible diminution non significative de la charge bactérienne (Mehtar S, Wiid I, Todorov S.D, 2008).

Dans une autre étude, cette fois par inoculation par méthode sèche d'approximativement 10^9 bactéries , la survie d'une souche d'*Acinetobacter johnsonii* était de moins d'une minute (Espirito Santo C, Morais P.V, Grass G, 2010).

Les résultats des études *in vitro* sur les différentes bactéries étudiées dans ce document montrent un réel pouvoir antibactérien du cuivre. Cependant certaines bactéries comme *C. difficile* restent viables sur des alliages en concentration basse en cuivre (inférieure à 70%). Mais pour la plupart des bactéries, une concentration supérieure à 60% est suffisante pour voir un effet antibactérien significatif du cuivre.

3.5. RESULTATS D'ETUDES *IN VIVO* : CAS PRATIQUES D'INSTALLATIONS EN CUIVRE CONTRE LA PROPAGATION DES MALADIES NOSOCOMIALES

Les résultats d'études *in vivo* sont encore limitées en nombre, mais de nombreuses sont en cours.

Une des premières étude est celle du médecin américain, Docteur Phyllis Kuhn, qui en 1983 a publié une étude réalisée "Hamot Medical Center" en Pennsylvanie, montrant l'efficacité d'un alliage de cuivre à 67% sur des poignées de porte en laiton (alliage constitué de cuivre et de zinc) dans la réduction du nombre des bactéries (Kuhn P.J,1983). Dans cette étude, les cultures provenant des poignets de porte en cuivre montre qu'il y a présence de quelques souches de streptocoques et de staphylocoques. Sur les poignets en acier inoxydables, les cultures montrent de fortes concentrations d'organismes variés dont le genre *Proteus* (Kuhn P.J, 1983).

En décembre 2005, le Professeur Keevil a présenté les conclusions de ses recherches en laboratoire au Ministère de la Santé britannique : les preuves irréfutables obtenues en laboratoire devaient se poursuivre par un essai visant à démontrer l'efficacité dans un environnement hospitalier. La "Copper Development Association" a alors octroyé une bourse d'étude aux hôpitaux universitaires du "NHS Foundation Trust" de Birmingham, où le professeur Tom Elliott a mis sur pied un des premiers essais cliniques portant sur le cuivre (Sasahara T, Niiyama N et Ueno M, 2007).

3.5.1. Etude du Pr. Tom Elliot a l'hopital Selly Oak de Birmingham

Cette étude fut un essai de 10 semaines dans un service de maladies aigues de l'hôpital Selly Oak de Birmingham au Royaume Uni (O'Gorman J, Humphreys H, 2012) (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

Un siège de toilette recouvert avec du cuivre pur contenu dans une résine composite, contenant au final approximativement 70% de cuivre, un ensemble de manches de robinet (60% de cuivre) et un poussoir d'ouverture de porte d'entrée de service (70% de cuivre) ont été comparés avec leurs équivalents de compositions habituelles. Ces objets ont été placés six mois avant le début de l'étude pour que le personnel s'y habitue et pour avoir une idée sur l'efficacité du cuivre vieillissant. Le siège de toilette est localisé dans la salle d'eau d'un patient ; les manches de robinets sur les lavabos à chaque entrée/sortie principale du service et les poussoirs d'ouverture de porte à l'entrée principale du service. L'équipe de nettoyage a suivi son emploi du temps habituel de nettoyage du service. Elle travaille de 07h00 à 17h00 et réalise la désinfection des robinets et des poussoirs de portes quatre fois par jour et les deux côtés de la lunette des toilettes environ toutes les deux heures grâce à un dérivé chloré. Un prélèvement sur les objets est fait hebdomadairement pendant 10 semaines à 7h00 et à 17h00 (Casey A.L, Adams D, Karpanen T.J, *et al.*, 2010). Afin de réduire la possibilité de partialité, l'étude est un essai contrôlé par placebo en chassé-croisé avec les objets en cuivre inter changés après cinq semaines. Une valeur de référence pour l'ensemble des bactéries a été fixée conformément aux standards de l'époque, soit à une valeur inférieure à 5 CFU/cm^2 (O'Gorman J, Humphreys H, 2012) (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

Les résultats de l'étude montrent que, basés sur la moyenne totale des colonies aérobies comptabilisées, 5/10 des contrôles (lunettes de toilettes et robinets) et 0/10 des échantillons prélevés sur les objets en cuivre ont été supérieurs à la valeur de référence de 5 CFU/cm^2 (cf tableau XV) (Casey A.L, Adams D, Karpanen T.J, *et al.*, 2010). Même si depuis, cette valeur de référence fut diminuée à 2,5 CFU/cm^2, l'ensemble de l'expérience montre que la moyenne des micro-organismes présents sur les objets en cuivre était 90 à 100% plus basse que celle de leurs contrôles équivalents. En plus de ceci, il a été démontré que même si aucune des surfaces ne contenait de MRSA et de *Clostridium difficile*, des *Staphyloccocus aureus* non résistants à la méthicilline, des Entérocoques vancomycine-résistants et des *Escherichia coli* ont été isolés sur les surfaces de contrôles (O'Gorman J, Humphreys H, 2012) (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

TABLEAU XV : MOYENNE DE LA CHARGE BACTERIENNE DES OBJETS CONTROLES ET DES OBJETS EN CUIVRE (CASEY A.L, ADAMS D, KARPANEN T.J, *ET AL.*, 2010).

Dans ce tableau nous voyons une réelle diminution de la charge bactérienne sur les objets en cuivre en comparaison aux objets contrôles. Nous pouvons aussi remarquer que la charge bactérienne pour les deux types d'objets est moindre après désinfection.

Objets	Heure d'échantillonnage	Moyenne en CFU/cm^2	
		Objets contrôles	Objets cuivre
Face supérieure des sièges des toilettes	7h	87,6	2,1
	17h	64,5	1,2
Face inférieure des sièges des toilettes	7h	10,8	0
	17h	1,5	0
Poussoirs de porte	7h	1,8	0
	17h	0,6	0
Robinet chaud	7h	6,6	0
	17h	3	0
Robinet froid	7h	7,5	0
	17h	4,5	0

Lors de la seconde phase, plus étendue, de nouveaux éléments ont été introduits tels que chariots, interrupteurs électriques, commande de chasse d'eau, tables de lit, chariots à pansements et poignées de maintien. Des échantillons ont été prélevés sur ces éléments durant deux périodes de trois mois. Les éléments ont été inter-changés à mi-parcours. Les résultats ont montré un nombre de micro-organismes inférieur sur le cuivre par rapport aux surfaces de contrôle (Casey A.L, Adams D, Karpanen T.J, *et al.*, 2010).

En moyenne 8 des 14 surfaces en cuivre présentaient une charge bactérienne significativement moindre que les contrôles tandis que les 6 autres affichaient une tendance vers une réduction mais toutefois non significative. En outre, les éléments en cuivre étaient moins souvent colonisés par les ERV, les SASM, les SARM et les bactéries coliformes, par rapport aux éléments de contrôle (non significatif en ce qui concerne le SARM). Afin d'évaluer l'éventuel développement d'une résistance spécifique au cuivre, des isolats d'ERV, de SASM, de SARM et de coliformes survivants ont été évalués au moyen d'un essai spécifique. Aucune résistance au cuivre n'a été rapportée (Casey A.L, Adams D, Karpanen T.J, *et al.*, 2010).

Cette étude a procédé de manière sérieuse et a tout mis en œuvre pour que les résultats soient le moins orienté possible. Comme exemple de cette volonté, nous pouvons citer le fait que les objets soient inter-changés ou que du temps ait été laissé avant le début des prélèvements pour qu'aucune différence dans l'efficacité du nettoyage n'interfère avec les données finales.

Au finale, une réelle efficacité antibactérienne des objets en cuivre se dégage dans les résultats des prélèvements. Par contre aucune donnée n'est présentée en ce qui concerne la différence du nombre d'infections acquises dans ce service avant et pendant l'étude.

En conclusion à cette étude, nous pouvons dire qu'une efficacité partielle du cuivre a été prouvée, par contre l'affirmation d'une non-acquisition de mécanismes de résistance au cuivre ne peut être posée avec une durée de prélèvement assez réduite.

3.5.2. Etude du professeur F. Marais, Afrique du Sud, dans un etablissement de soins de sante primaires

Une deuxième étude, cette fois comparative entre deux chambres mitoyennes de patient fut conduit dans un établissement de soins de santé primaires à Grabouw, une région rurale de Western Cape en Afrique du Sud. Une des chambres a été recouverte de feuilles de cuivre pure à 99.9% au niveau des surfaces de contact fréquent (bureau et desserte), mais aussi où les contacts sont moins fréquents (haut d'armoires et rebords de fenêtre). L'autre chambre a gardé ces éléments d'origine (bureau en bois vernis, desserte en inox, haut d'armoires en en bois et rebords de fenêtre en carrelage). Aucun désinfectant n'est utilisé. Pour le nettoyage de l'environnement ; un chiffon imbibé d'eau chaude savonneuse est passé tous les matins à 7h00. Pendant 6 mois, des échantillons étaient prélevés toutes les six semaines pendant un période de 4 à 5 jours plusieurs fois par jour (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011) (Marais F, Mehatar S, Chalkley L, 2010). Ces six mois d'étude ont été pensés pour s'étaler durant l'hiver, le printemps et l'été pour examiner l'effet de l'humidité sur l'efficacité du cuivre contre les micro-organismes (Marais F 2010).

Pour que les résultats soient les plus fiables possibles, des patients avec des diagnostiques probables similaires allant de maladies dermatologiques à des maladies respiratoires étaient installés dans les deux chambres à l'étude (Marais F 2010). De même que les températures s'étalant de 15°C en hiver à 33°C en été ne variaient que d'un demi degré Celsius entre les deux chambres (Marais F, Mehatar S, Chalkley L, 2010).

La moyenne générale du nombre de colonies était de $5{,}9.10^4$ cfu/dm^2 pour les prélèvements de la chambre "cuivre" et de $2{,}0.10^5$ cfu/dm^2 pour la chambre contrôle. Ce qui fait une diminution globale de 71% du nombre de bactéries des surfaces cuivrées en comparaison aux surfaces non-cuivrées (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011) (Marais F, Mehatar S, Chalkley L, 2010).

Ce qui est intéressant dans cette étude est le fait qu'il a été relevé que le nombre de bactéries par unité de surface était plus faible lorsque les surfaces n'étaient pas nettoyées lors des weekend. Mais il faut prendre en compte que les nettoyages étaient réalisés grâce à un

chiffon humide imbibé de savon et non de désinfectants conventionnels habituellement utilisés dans les milieux de santé.

Cette étude est intéressante du fait de la durée de sa mise en œuvre. Mais plusieurs choses amènent à penser qu'elle ne peut pas faire référence sur ce sujet. Parmi celles-ci, l'utilisation de savon pour le nettoyage, le fait qu'il n'y ait pas d'identification des bactéries et seulement une quantification, mais aussi qu'il n'y ait que deux chambres étudiées.

3.5.3. ETUDE DU PROFESSEUR JORG BRAUN A L'HOPITAL ASKLEPIOS D'HAMBOURG

L'hôpital Asklepios d'Hambourg en Allemagne a utilisé deux alliages de laiton, un à 76% et un à 72-75% de cuivre. Ces alliages ont été utilisé pour 48 poignées de portes, l48 plaques d'ouverture de portes et 48 interrupteurs dans les chambres, les toilettes des patients, et dans les salles du personnel. Ces changements ont été effectués dans les services d'onco/pneumologie et de gériatrie (Mikolay A 2010).

L'étude a durée 32 semaines réparties en été (Juin à Août 2008) et en hiver (Novembre à Janvier 2008). Un échantillonnage relevant le nombre total de bactéries aérobies était effectué une à deux fois par semaine. Chaque matin, des échantillons étaient prélevés avant désinfection grâce à un dérivé de substances aminées, le glucoprotamin® et 3h, 6h et 9h après. Sur ceux-ci, seule la présence de Staphylocoques résistants à la ciprofloxacine (SRC) étaient étudiée comme signe de présence de microorganismes pouvant être responsables d'infections nosocomiales (Mikolay A, Huggett S, Tikana L, *et al.*, 2010).

Une différence significative de 63% en moyenne fut observée sur la quantité totale de bactéries présentes entre les surfaces en cuivre et les surfaces en matériaux habituels. Sur les poignet de portes, une différence fortement significative apparaissait sur le nombre total de CFUs, par contre sur les interrupteurs et les plaques d'ouverture de portes aucune différence significative n'était observée. Pour bien analyser ces résultats, il faut cependant prendre en compte le fait que sur les poignées de portes le nombre totale de bactéries présent était fortement supérieur à celui présent sur les interrupteurs et sur les plaques d'ouverture ; ce qui pourrait conduire à une meilleure comparaison du nombre de bactéries pour les poignées de portes (Mikolay A, Huggett S, Tikana L, *et al.*, 2010).

Sur la survie des SRC entre les surfaces cuivrées ou non-cuivrées, aucune différence significative n'a été observée ; mais une moyenne de cellules totales plus basse a été observée pour les surfaces cuivrées (Mikolay A, Huggett S, Tikana L, *et al.*, 2010).

Pour ce qui est de la repopulation. Avant la désinfection, la différence entre les deux surfaces était significativement plus faible pour les surfaces cuivrées. Juste après désinfection, aucune différence n'était observée. La différence tendait à augmenter en fonction du temps après désinfection entre les deux surfaces. Dans les heures après la désinfection elle était de 12,4CFU/h pour les surfaces en cuivre, alors qu'elle était de 22,5 CFU/h sur les autres surfaces (Mikolay A, Huggett S, Tikana L, *et al.*, 2010).

Alors que l'étude du professeur Tom Elliot de l'hôpital de Selly Oak démontrait une très grande efficacité du cuivre en comparaison aux surfaces habituelles, cette étude montre une efficacité en demi-teinte du cuivre entant qu'antibactérien de surface. Ces deux études sont pourtant ressemblantes par leur protocole d'étude. Les différences notoires entre celles-ci est l'utilisation de différents produits désinfectants et une utilisation d'alliages de cuivre différents.

On peut donc se demander si l'efficacité du cuivre ne serait pas dépendante des produits d'entretien utilisés. C'est une piste que nous suivrons donc dans une autre partie.

3.5.4. Etude du professeur Karpanen dans un service de soins intensifs de l'hopital universitaire de Birmingham

L'étude a été faite dans un service de soins intensifs de 19 lits. Durant l'étude, un nettoyage normal continu d'être fait. Les éléments en cuivre et les éléments normaux sont répartis dans les chambres et dans le reste du service (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

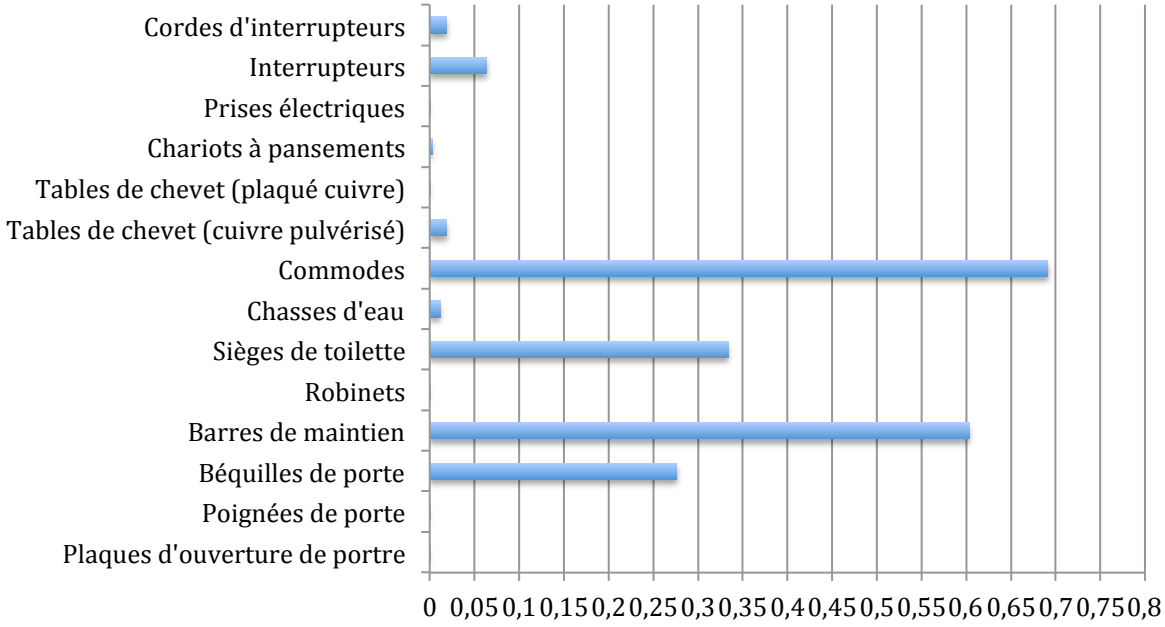
Durant l'étude, le nettoyage était effectué comme habituellement de 7h30 à 12h30 et de 17h à 20h. Les désinfectants utilisés étaient des dérivés chlorés (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

Les éléments étaient installés au minimum 3 mois avant le début de l'étude pour que le personnel ne fasse pas de distinction entre les différents éléments. Le taux de cuivre présent dans les alliages utilisés allait de 60% pour les poignées à 99,9% pour les tables de lits par exemple. L'échantillonnage s'effectuait une fois par semaine, mis à part pour certains objets, pour lesquels il était effectué une semaine sur deux. Les éléments étaient inter-changés au bout de 12 semaines d'étude, puis les échantillonnages reprenaient pendant 12 semaines après 4 mois d'attente. L'échantillonnage s'effectuait ente 14h et 17h (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

Lors des deux périodes d'étude, la moyenne de nombre de lits occupés dans le service était identique. Lors de l'étude, 29 patients ont été diagnostiqués porteurs de SARMs, dont 20 lors de la première période puis neuf lors de la deuxième période. Un patient lors de la semaine 6 et un patient lors de la semaine 10 étaient infectés par des SARMs. Deux patients étaient infectés par des SASMs lors de la semaine 7, dont l'un avec une bactériémie. Lors des semaines 1, 3, 4, 5, 6 et 24, un patient par semaine était infecté par *E. coli*. Aucune infection à EVRs n'a été relevée pendant l'étude (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

Huit des quatorze objets ont montré une diminution significative dans le nombre de CFUs détectés sur les objets cuivrés en comparaison aux objets non cuivrés. Les autres objets ont certes montré une différence dans le nombre de CFUs, mais qui n'était pas significative (cf tableau XVI) (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

FIGURE 6 : EFFICACITE DU CUIVRE SUR LES DIFFERENTES SURFACES TESTEES (KARPANEN T.J, CASEY A.L, LAMBERT P.A, *ET AL.*, 2012).



L'axe des abscisses représente les indices statistiques de la différence du nombre de CFU entre les surfaces ordinaires et les surfaces cuivrées. Un indice statistique supérieur à 0,05 montre une différence non significative du nombre de CFU détectés entre les deux différentes surfaces.

Les objets ne présentant pas de différence significative étaient pour la plupart des objets peu fréquemment en contact avec le personnel ou les patients. Nous pouvons citer les béquilles de portes, les commodes (nettoyées de plus après chaque utilisation) et les barres de maintien (cf tableu XVI) (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

Cinq types de micro-organismes indicateurs qui sont les SARMs, les SASMs les EVRs, les coliformes et *C. Difficile* ont été relevés sur les deux types d'objets. Mais une diminution du nombre de contaminations apparaît significative sur les objets en cuivre pour les EVRs, les SASMs et les coliformes (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

Aucune des souches isolées n'est apparue résistante au cuivre (Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, *et al.*, 2012).

Dans cette étude, il apparaît une réelle utilité à l'utilisation du cuivre dans la prévention d'infections nosocomiales puisque la plupart des objets étudiés en cuivre montrent une diminution significative dans leur nombre de bactéries présentes par rapport aux objets non-cuivrés. Mais il reste à démontrer tout comme l'étude du Pr. Tom Elliot à l'hôpital Selly Oak qu'une diminution du nombre de bactéries par le cuivre sur des surfaces de contact influe sur le nombre d'infections nosocomiales.

Comme pour l'étude de Jorg Braun de l'hôpital Asklepios, la fréquence de contact sur les objets étudiés apparaît être un facteur important pour la comparaison entre les objets cuivrés ou non-cuivrés. On pourrait se poser la question de l'utilité du cuivre pour recouvrir toutes les surfaces et essentiellement les surfaces à forte fréquence de contact.

3.5.5. L'ETUDE DU DOCTEUR CASSANDRA D. SALGADO REGROUPANT LES DONNEES DE TROIS CENTRES MEDICAUX DIFFERENTS

L'étude est conduite dans des chambres de soins intensifs de trois centres médicaux : l'université médicale de Caroline du Sud, un centre hospitalier académique de 660 lits comportant 17 lits médicaux de soins intensifs ; le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, un hôpital académique dédié au cancer de 460 lits avec 20 lits médico-chirurgicaux de soins intensifs ; et le Ralph H. Johnson Veterans Affairs Medical Center, un hôpital de 98 lits comportant 8 lits dans le service de soins intensifs.

Au total, ce sont 650 admissions dans 16 chambres d'étude (8 chambres-cuivre et 8 chambres standards) des services de soins intensifs qui ont été étudiées du 12 juillet 2010 au 14 juillet 2011 (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013).

Pour se rendre compte de l'impact de l'introduction d'objets en alliages de cuivre sur l'apparition de maladies nosocomiales, 6 types d'objets différents en cuivre ou non ont été placés dans les chambres, puis chaque semaine des échantillons sont prélevés et analysés. Le taux d'infections et/ou de colonisations nosocomiales à SARMs ou EVRs dans les deux types de chambres a été comparé (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient identiques dans les deux types de chambre (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013). Les nettoyants utilisés étaient les même pour les deux types de surfaces. Une solution de virex 256®, un dérivé d'ammonium quaternaire était utilisé quotidiennement ou en nettoyage terminal (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013).

Lors de l'étude, quarante six patients (7,5%) ont développé une infection nosocomiale (36 une infection simple, 10 une infection accompagnée d'une colonisation) et 26 (4,2%) ont été colonisés par des SARMs ou des EVRs (dont 16 seulement colonisés) (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013).

La proportion d'infections et/ou de colonisations à SARMs ou EVRs lors de la période d'étude a été significativement plus faible chez les patients admis dans les chambres cuivrées. La proportion de patients ayant présentés une infection ou une colonisation était de 0,128 dans les chambres standards alors qu'elle était diminuée à 0,071 dans les chambres cuivrées (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013).

Lors des échantillonnages hebdomadaires, ce sont au total 4.450.545 bactéries qui ont été collectées. Seulement 17% de ce total a été isolé dans des chambres aux objets en cuivre (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013).

Cette étude in vivo montre que le fait de remplacer des objets couramment touchés par leurs jumeaux en cuivre, diminuerait de 50% le risque d'apparition de maladies nosocomiales (Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, *et al.*, 2013).

Cette étude est très intéressante puisqu'en comparaison avec celles citées précédemment, qui ne comparaient que les microorganismes présents sur les surfaces, celle-ci compare l'incidence du cuivre sur le nombre d'infections nosocomiales. En plus de diminuer le nombre de bactéries présentes sur les surfaces, la présence de cuivre diminue le nombre d'infections. Cela paraissait logique, mais cette étude en apporte une preuve. Mais aussi la preuve que les surfaces de contact sont un vecteur important de transmission d'infections nosocomiales.

3.5.6. L'ETUDE DU DOCTEUR SCHMIDT DANS UN HOPITAL DE 660 LITS DE CAROLINE DU SUD.

Cette étude a été menée dans un service de soins intensifs de 17 lits. Les lits standards comportent 4 rails en plastique, trois lits ont été recouverts de cuivre à la surface des rails (Schmidt M.G, Attaway H.H, Fairey S.E, *et al.*, 2013).

Durant l'étude, le nettoyage des objets et des surfaces était fait tous les jours, et un nettoyage terminal spécial à chaque sortie de patients était réalisé. Les agents de surface avaient pour ordre de traiter les surfaces en cuivre de la même manière que les autres surfaces (Schmidt M.G, Attaway H.H, Fairey S.E, *et al.*, 2013).

Les échantillonnages ont été pris à 5 reprises durant une période de trois mois. Ils ont été faits juste avant le nettoyage effectué grâce à des dérivés d'ammonium quaternaire, puis 30 minutes, 2,5h, 4,5h et 6,5h après le nettoyage (Schmidt M.G, Attaway H.H, Fairey S.E, *et al.*, 2013).

Dans cette étude, il a été démontré qu'à tout moment, la charge bactérienne sur les rails de cuivre était bien moins élevée que sur les rails en plastique. Par exemple, juste avant nettoyage, sur le cuivre ont été isolés 6,98 CFU/cm^2 alors que sur le plastique, cela s'élevait à 61,02 CFU/cm^2. 30 minutes après nettoyage, il n'avait plus que 3,62 CFU/cm^{2}sur le cuivre pour 11,12 CFU/cm^2 sur le plastique (Schmidt M.G, Attaway H.H, Fairey S.E, *et al.*, 2013).

Si l'on veut se rapprocher au maximum du standard qui est de 2,5CFU/cm^2 de surface, il faudrait nettoyer les rails de lit en plastique toute les 2,5-4,5h alors que pour le cuivre un nettoyage quotidien reste suffisant (Schmidt M.G, Attaway H.H, Fairey S.E, *et al.*,2013).

3.5.7. L'ETUDE DU PROFESSEUR RAI SUR LES FAUTEUILS DE PHLEBOTOMIE EN HOPITAL DE JOUR

Pour cette étude, un alliage de cuivre à 90% et de nickel à 10% fut utilisé sur les accoudoirs en remplacement du bois original et sur les tablettes en remplacement du plastique original sur deux fauteuils de phlébotomie. Un total de 437 patients en 15 semaines utilisèrent ces fauteuils (Rai S, Hirsch B.E, Attaway H.H, *et al.*, 2012).

Les fauteuils étaient nettoyés tous les jours grâce à un chiffon imprégné de germicide et à une solution d'ammonium quaternaire. Les fauteuils étaient inter-changés toutes les trois semaines et le nombre de patients sur chaque fauteuil répertorié (Rai S, Hirsch B.E, Attaway H.H, *et al.*, 2012).

Les tablettes, accoudoirs et côtés d'accoudoirs étaient échantillonnés deus fois par semaines en milieu d'après-midi (Rai S, Hirsch B.E, Attaway H.H, *et al.*, 2012).

Les résultats montrent un effet bactéricide sans appel du cuivre en comparaison aux autres matériaux utilisés dans cette étude. Il fut noté une réduction moyenne de 88% du nombre total des bactéries aérobies sur les tablettes et une réduction de 90% sur les accoudoirs. De plus, la plupart des échantillons prélevés sur l'alliage de cuivre ne dépassait pas 2,5CFU/cm^2, alors que sur les matériaux originaux, seulement 10% des échantillons étaient en dessous de cette limite (Rai S, Hirsch B.E, Attaway H.H, *et al.*, 2012).

Il a pu être remarqué que les patients utilisant les tablettes en cuivre couraient 15 fois moins de risques que les patients utilisant les tablettes en plastique ; de même pour les accoudoirs où le risque est 17 fois moins important (Rai S, Hirsch B.E, Attaway H.H, *et al.*, 2012).

3.5.8. ETUDE DANS UNE UNITE DE SOINS INTENSIF AU CHILI

Cette étude fut menée en 2009 à l'hôpital de del Cobre à Calama. Trois paires de chambres ont été étudiées et comparées, trois comprenant des objets en cuivre et les trois autres ne comprenant que des objets en matières couramment utilisées. Les chambres à l'étude ne restaient pas les mêmes et étaient choisies de manière aléatoire. Parmi les objets étudiés, il y avait des barres de lits, des tables de chevet, des accoudoirs de chaises, des potences, des manettes de réglage de lits et des stylos d'écrans tactiles (Prado V, Durán C, Crestto M, *et al.*, 2010).

Les procédures de nettoyage pour les deux types de chambres étaient identiques (Prado V, Durán C, Crestto M, *et al.*, 2010).

Sur les 30 semaines d'échantillonnage, 54 chambres « cuivrées » et 54 chambres « non-cuivrées » ont été étudiées. Une réduction significative de la charge microbienne par rapport aux objets courants (de 49% pour les stylos à 93% pour les tables de chevet) fut observée sur les objets en cuivre. En moyenne les échantillonnages des chambres « cuivrées » révélaient 2142 CFU/100cm^2, alors que dans les chambres « non-cuivrées » une moyenne de 13215 CFU/100cm^2 était observée. Cette réduction fut observée sur toutes les classes de microorganismes étudiées, en particulier pour les Staphylocoques (Prado V, Durán C, Crestto M, *et al.*, 2010).

Cette étude a été réalisée dans un climat très aride où le taux d'humidité dans le service n'a pas dépassé les 19,7%. Ce qui peut être un avantage supplémentaire pour le cuivre qui comme nous l'avons vu dans les études *in vitro*. Le cuivre apparaît être un meilleur bactéricide à température élevée et à pourcentage d'humidité bas. Les températures et

pourcentages d'humidité dans les milieux de santé pourraient être un facteur dans la gestion des infections nosocomiales.

3.5.9. ETUDE DE L'HOPITAL DE RAMBOUILLET EN FRANCE

Dans cette étude menée par le professeur Pina, il a été observé la différence de transmission de BMR avant et après installation d'éléments en cuivre. (Hayaud S, Fadel N, Gumy A, *et al.*, 2014)

Pour ce qui est des différents alliages utilisés, Rambouillet est un mix d'élément. Il a été installé dans le service de réanimation des poignées de porte, de la robinetterie, des barres de déambulation, des interrupteurs, des prises électriques et des tables servant à la préparation de soins (Hayaud S, Fadel N, Gumy A, *et al.*, 2014).

Plusieurs BMR ont été étudiées : SARMs, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae* producteurs de BLSE (Hayaud S, Fadel N, Gumy A, *et al.*, 2014).

La période d'étude sans cuivre s'échelonnait de janvier 2010 à juillet 2011 (P1) et la période avec cuivre d'août 2011 à juin 2013 (P2). Durant ces périodes, des échantillonnages sur patient étaient effectués à l'admission pour vérifier le portage initial puis une fois par semaine. Les échantillonnages étaient effectués par écouvillonnage rectal pour les entérobactéries BLSE et par écouvillonnage nasal pour les SARMs (Hayaud S, Fadel N, Gumy A, *et al.*, 2014).

Au total, ce sont 100 admissions qui ont été étudiées durant les deux périodes. Les incidences d'acquisition et d'importation des quatre BMR étudiées ont été rapportées par des statistiques (Hayaud S, Fadel N, Gumy A, *et al.*, 2014).

Le taux d'importation a augmenté dans la période P2 pour les BMR étudiées. Le taux d'acquisition a augmenté pour SARM et *E. cloacae* dans la période P2 (différences non statistiquement significatives) mais a diminué pour *E. coli* et *K. pneumoniae* (différence statistiquement significative pour *K. pneumoniae*, test de Fisher – $p < 0,001$). Les caractéristiques des patients (âge, sexe, durée d'hospitalisation, IGS2) n'ont pas été modifiées dans les deux périodes, et la consommation de solution hydro-alcoolique est restée sensiblement identique : 99,3 vs 100,0 litres/1000 respectivement pour P1 et P2 (Hayaud S, Fadel N, Gumy A, *et al.*, 2014).

Malgré son efficacité *in vitro* sur les BMR étudiées, dans cette étude, le cuivre ne semble pas avoir le même effet sur l'acquisition nosocomiale selon la BMR. La diminution de l'acquisition de *K. pneumoniae* semble intéressante, d'autant que l'environnement est connu pour jouer un rôle plus important dans la transmission de cette espèce à l'hôpital. Ces résultats semblent encourageants (Hayaud S, Fadel N, Gumy A, *et al.*, 2014).

La plupart des études *in vivo* présentées ci-dessus montrent une grande efficacité antibactérienne des surfaces de cuivre dans les milieux de santé. Certaines montrent même

une efficacité des surfaces de cuivre sur le nombre d'infections en comparaison aux surfaces ordinaires.

3.6. AUTRES APPLICATIONS DU CUIVRE EN TANT QU'ANTIBACTERIEN

Comme vu précédemment, il y a bien des bénéfices à utiliser du cuivre sur les surfaces de contact. Mais qu'en est-il des autres surfaces ou objets? De multitudes d'applications pourrait en découler, certaines sont déjà à l'étude avec plus ou moins d'intérêts.

3.6.1. UNE APPLICATION AU NIVEAU DES SYSTEMES DE DISTRBUTION D'EAU DANS LES MILIEUX DE SANTE

Dans les actions du système de santé contemporain, une des application les plus répandue et réussie de l'effet antimicrobien du cuivre est le contrôle de légionnelles et d'autres bactéries dans les systèmes de distribution d'eau par l'utilisation d'une technique de ionisation de cuivre et d'argent (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

3.6.2. SUR LES STYLOS UTILISES PAR LES INFIRMIERES

Dû à leur emplacement et leur utilisation, les stylos utilisés par les infirmières peuvent être rapidement contaminés par de multiples microorganismes dans l'environnement hospitalier. Par la suite, les stylos contaminés peuvent contaminer les mains des autres infirmiers et propager ces microorganismes (Casey A.L, Karpanen T.J, Adams D, *et al.*, 2011).

D'après l'expérience menée par le Docteur Casey, aucun micro-organisme responsable d'infections des patients présents au moment de l'étude n'était sur les stylos (inox et cuivre). Lorsqu'ils sont examinés après 12h d'utilisation, il n'y a pas de différence significative entre le nombre de stylos contaminés qu'ils soient en cuivre ou en inox. Par contre, après 11 heures de stockage, il y a significativement moins de stylos en cuivre contaminés que de stylos en inox contaminés. Les stylos en cuivre sont composés de laiton à 85% de cuivre (Casey A.L, Karpanen T.J, Adams D, *et al.*, 2011).

Pour le nombre de CFU collectés, il y en a significativement moins sur les stylos en cuivre (cf tableau XVI) (Casey A.L, Karpanen T.J, Adams D, *et al.*, 2011).

TABLEAU XVI : NOMBRE DE CFU/STYLOS DETECTES SUR LES DEUX TYPES DE STYLOS

Le nombre minimal de CFU détecté par la méthode utilisée était de 4 CFU/stylos. Une différence significative correspondait à p<0,0005.

Horaire d'échantillonnage	Moyenne de CFU/stylos		Pourcentage de réduction sur stylos en laiton	Valeur significative
	Inox	Laiton		
Après 12,5h d'utilisation	12	0	87,3	Non
Après 11h de stockage	8	0	94,8	Oui

Il y a donc une moins grande charge bactérienne sur les stylos en laiton (cf tableau XVI). Cela montre une activité antibactérienne des stylos en laiton pendant les périodes de changement d'équipe (Casey A.L, Karpanen T.J, Adams D, *et al.*, 2011).

Les stylos contenant du cuivre pourraient donc être un outil contre la contamination des mains aseptisées. Et donc réduire le risque de transmission d'infections aux soignants et aux patients (Casey A.L, Karpanen T.J, Adams D, *et al.*,).

3.6.3. FILTRES ANTIVIRAUX

Une des applications des matériaux imprégnés de cuivre pourrait aussi aider à la réduction du risque de transmission de bactéries et de virus lors de transfusions de produits sanguins ou de produits dérivés du sang (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Des résultats préliminaires montrent une neutralisation des virus VIH-1 (Virus de l'Immunodépression Humaine) et WNV "Western Nil Virus" lorsqu'ils passent à travers des seringues contenant du cuivre. Ceci permettrait de produire un filtre antiviral fabriqué à partir de fibres polyester imprégnées de cuivre (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Cependant il faudrait que ces filtres ne dégradent pas les produits injectés et soient inertes pour les patients perfusés (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Ces filtres ne peuvent pas encore être mis en place, mais ils pourraient fournir une sécurité supplémentaire contre les risques d'infections par transfusion par exemple.

3.6.4. GANTS ANTIVIRAUX

Des gants en latex ont été imprégnés d'ions cuivre lors de leur conception. Les concentrations en cuivre allaient de 0% à 3%. Ce procédé ne modifie pas les propriétés mécaniques et physiques des gants (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Des inoculations de 50 µl d'une souche virale de VIH ont été appliquées sur les gants latex stérilisés par UV contenant différentes concentrations en cuivre (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Ces mêmes inoculations étaient appliquées sur des gants ne contenant pas de cuivre comme contrôle positif (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Après 20 minutes d'incubation à température ambiante, les 50 µl étaient analysés et la quantité de virus présents quantifiée (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

La quantité finale de VIH présente était réduite de manière proportionnelle en fonction du pourcentage de cuivre présent dans les gants en latex (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

3.6.5. SUR LES FIBRES TEXTILES

Les fibres textiles ont été mises en contact avec approximativement 2.10^5 CFU/plaque normalisée.

Pour des produits contenant 20% de fibres traitées (fibres de cotons plaqués avec du cuivre cationique (CuII et CuI)) au cuivre et 80% de fibres non-traitées, il apparaît une réduction de plus de 2 logs du nombre de bactéries *S. aureus* après deux heures d'exposition sur ce produit. Le résultats est le même pour *S. aureus* après 35 lavages industriels à 85°C du produits. Pour *E. coli*, il apparaît une diminution de plus de 2 logs après 20 minutes d'exposition au produit contenant du cuivre. Sur ces fibres textiles, *Candida albicans* était totalement éliminé au bout de 60 minutes. Des résultats similaires sont obtenus avec des SARMs et des entérocoques résistants à la vancomycine (Borkow G.G, et Gabbay J, 2004).

Ce type d'innovation pourrait être bénéfique aux personnes immunodéprimées ou en contact avec celles-ci, afin de diminuer le risque de transmission et d'infection. Comme on le sait, ces personnes ont un fort risque infectieux et le fait de diminuer le risque de transmission ferait diminuer le taux de morbidité et de mortalité.

3.6.6. SUR LES MASQUES DE PROTECTION CONTRE LE VIRUS INFLUENZA

Les masques de protection sont étudiés afin de protéger le nez et la bouche de celui qui le porte des gouttelettes extérieures. Celles-ci contiennent de fortes concentrations de virus et d'autres agents pathogènes. Cependant, une mauvaise utilisation pourrait devenir un risque plus qu'une protection.

Comme vu précédemment, des études ont d'or et déjà démontré les propriétés antivirales des oxydes de cuivre. Grâce à la technologie d'introduction d'oxydes de cuivre dans des polymères, on confère à ces matériaux des propriétés antimicrobiennes (Borkow G.G, Zhou S.S, Page T, *et al.*, 2010).

Dans une étude, il a été démontré que l'imprégnation de masques de protection par des oxydes de cuivre ajoute un effet biocide en addition de leur propriété de filtration. En effet, que ça soit les masques test ou les masques imprégnés, la filtration sous respiration simulée atteignait 99,85% des virus d'H1N1 et H9N2 contenus dans l'air.

Par contre, sur la surface des masques imprégnés de cuivre, la concentration en virus après 30 minutes n'était pas suffisante pour faire risquer une contamination virale au porteur. Sur les masques contrôles, la concentration virale était beaucoup plus importante et une mauvaise utilisation pourrait causer des infections virale aux porteurs (Borkow G.G, Zhou S.S, Page T, *et al.*, 2010).

En conclusion, tout en gardant les propriétés de résistance, de filtration des masques de protection couramment utilisés, les masques imprégnés d'oxyde de cuivre pourraient significativement diminuer le risque de contamination du porteur et de l'environnement, et des infections dû à une mauvaise utilisation de ces masques (Borkow G.G, Zhou S.S, Page T, *et al.*, 2010).

3.6.7. SUR LES CHAUSSETTES CONTRE LES MYCOSES PLANTAIRES

La mycose plantaire, aussi appelées "pieds d'athlètes" ou *tinea pedis*, est une infection commune à champignons microscopiques qui touche 15 à 20% de la population. La majorité de celles-ci sont causées par des dermatophytes (Richard C. Zatcoff, Michael S. Smith, et al., 2008).

Dans une étude, des chaussettes composées d'une fibre de coton imprégnée à 20% de cuivre sont mises en contact avec des souches de *Candida albicans* (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Une inhibition complète des 50 000 *C. albicans* est observée in vitro après seulement 60 minutes d'exposition à un textile contenant 20% de fibres recouvertes de cuivre. Alors qu'en contact avec un textile contrôle, la viabilité de *C. albicans* n'est pas affectée (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

L'effet biocide des chaussettes imprégnées de cuivre non lavées ou lavées plus de 30 fois fut démontrée hautement efficace contre *Tricophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* et *Candida albicans*. Ces micro-organismes font partis des souches les plus souvent responsables des *tinea pedis* (Richard C. Zatcoff, Michael S. Smith, et al., 2008).

In vivo, l'utilisation de chaussettes contenant des fibres imprégnées de cuivre peut être très utile contre ces infections mycosiques, sans même avoir recours à des traitements complémentaires conventionnels (Richard C. Zatcoff, Michael S. Smith, et al., 2008).

En effet, dans une étude menée sur 50 personnes souffrant d'une infection mycosique au niveau des pieds, tous ont observé une diminution de l'impression de brulure et de démangeaison après 1 à 2 jours d'utilisation de chaussettes imprégnées au cuivre (Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

Et après 2 à 6 jours d'utilisation, les cloques et les fissures caractéristiques des "pieds d'athlète" (cf figure 7) ont disparu pour laisser place à de la peau saine.

Chez les diabétiques qui ont souvent des soucis à ce niveau, l'utilisation de ces chaussettes pourrait réduire significativement le risque de *tinea pedis (*Borkow G.G et Gabbay J, 2004).

FIGURE 7 : *TINEA PEDIS* (SIMPLE-HEALTH-SECRETS, 2012)

Photographie d'un pied présentant une infection fongique.

Des applications diverses sur des textiles ou du matériel médical diminueraient les risques d'infections tout en gardant leurs propriétés et leurs utilisations intacts.

Nous avons analyser l'efficacité du cuivre *in vitro*, *in vivo*, mais nous n'avons pas parlé de son mécanisme. Pourquoi le cuivre, un matériau qui est connu depuis l'antiquité aurait plus qu'un autre des capacités bactéricide, fongicide et virucide naturelle ?

4. MECANISME ANTIMICROBIEN DU CUIVRE

On pense que la destruction des microorganismes sur les surfaces en cuivre ne résulte pas d'un simple mécanisme mais d'une multitude de facteurs (O'Gorman J et Humphreys H, 2012). Nous allons essayer de comprendre ces mécanismes et de voir quels sont ceux essentiels.

4.1. MECANISMES DE BASE

4.1.1. LE CUIVRE CATALYSEUR D'OXYDATION

Le cuivre a comme capacité de donner ou de recevoir des électrons. Grâce à cela, il peut se changer en différents états d'oxydation entre Cu^{+} et Cu^{2+} (respectivement Cu(I) et Cu(II)). Ceci permet au cuivre d'agir en catalyseur dans la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les radicaux hydroxyl ($OH^{\bullet}$) et les anions superoxydes ($O_2^{\bullet -}$). Ces ROS ont la capacité de causer des dommages oxydatifs à des constituants vitaux des cellules comme les protéines, les acides nucléiques (la cystéine par exemple) et les lipides (notamment ceux des membranes cellulaires) (O'Gorman J et Humphreys H, 2012). La propriété redox du cuivre est établie par la réaction de Fenton et Haber-Weiss, comme vu ci-dessous (Petris M.J et Hodgkinson V, 2012).

$$Cu^{2+} + O_2^{\bullet -} \rightarrow Cu^{1+} + O_2$$

REACTION 1

$$Cu^{1+} + H_2O_2 \rightarrow Cu^{2+} + OH^{-} + OH^{\bullet}$$

REACTION 2 (Réaction de Fenton)

$$O_2^{\bullet -} + H_2O_2 \rightarrow OH^{-} + OH^{\bullet} + O_2$$

Réaction d'Haber-Weiss

Pour prouver ceci, une étude sur le stress oxydatif du cuivre a été menée en privant le milieu en oxygène. L'absence d'oxygène n'a pas inhibé la mort cellulaire *d'E. coli*, mais ceci a doublé le temps requis pour une mort complète des 10^9 cellules de 1 à 2 minutes dans une méthode d'inoculation sèche (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

Cette étude démontre que le stress oxydatif généré par les ions cuivre est une part importante dans le phénomène de mort cellulaire induit par le cuivre. Mais ceci ne peut être l'explication complète de ce mécanisme.

Pour savoir quels sont les oxydants qui jouent des rôles déterminants dans la destruction cellulaire, des cellules d'entérocoques sont étudiées sur du cuivre en présence de différents chélateurs d'ions ou d'"ROS quenchers" :

- L'acide éthylène diamine tétraacétique **(**EDTA), qui forme des complexes métalliques très stables et stoppent l'activité polymérase du cuivre.
- L'acide bathocuproine disulfonic (BCS) qui chélatent les ions Cu(II) et Cu(I). Les Enterocoques (E. *faecalis* et E. *faecium*) ont vu leur temps de survie allongé à l'ajout de ce BCS.
- Le tiron, qui détoxifie les ions superoxydes.
- L'enzyme catalase, qui détoxifie l'hydrogène péroxyde (H_2O_2).
- Le mannitol, qui se fixe sur les radicaux libres hydroxyles.

Pour E. *faecium*, il n'y a pas eu de diminution du nombre de cellules viables en 2h de contact avec la surface cuivrée en présence d'EDTA et de BCS ; alors que pour E. *faecalis*, à 2h de contact, il y avait tout de même une petite diminution de 1-log des cellules viables. Cette observation peut être faite pour d'autres entérocoques qui sont extraits d'isolats cliniques (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

En chélatant les ions cuivre, celui-ci n'a plus d'effet antimicrobien. Ceci semble logique, mais il fallait tout de même le spécifier.

Avec une addition de Tiron, dans une expérience sur surface en cuivre à inoculation humide ou sèche à 22°C, il y a une augmentation de la durée de vie d'*E. faecalis* (120 min) alors que la durée de vie dans le PBS simple était de 60 min pour la même souche. Pour *E. faecium*, il y a 6-log de plus de cellules viables à 60 minutes avec le tiron qu'avec le PBS seul. Et si l'on rajoute à 65 minutes de l'EDTA au Tiron, le temps de survie est encore rallongé (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Comme le Tiron inhibe l'activité des ions superoxydes qui normalement donnent naissance à du péroxyde d'hydrogène et à des radicaux hydroxyles, son inhibition détoxifie de manière significative le cuivre (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Avec l'addition de catalase au PBS, ou avec l'addition de mannitol, dans une expérience avec des Entérocoques (*E. faecalis E. faecium*), il n'y a pas ou très peu de protection lorsque ces bactéries sont exposées à une surface en cuivre (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Les radicaux hydroxyles ne sont donc pas principalement responsables des destructions cellulaires par le mécanisme du cuivre (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Aucune différence n'a lieu si la même expérience est faite sur une surface en inox (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Cette expérience montre que ce sont les ions superoxydes qui interviennent en premier lieu contre les bactéries, puis les ions Cu II qui continuent sur le long terme (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Le stress oxydatif est une composante importante du mécanisme antimicrobien du cuivre, (M. H. Weaver L 2009) bien que d'autres rentrent en jeu (Grass G 2011).

4.1.2. LA DEPOLARISATION DES MEMBRANES CYTOPLASMIQUES

Les ions cuivre peuvent rentrer en concurrence avec les ions Zn ou autres ions métaux sur d'importants sites de liaison aux protéines (comme les groupes Fe-S), ceci menant à des changements conformationnels et à la perte des fonctions des protéines (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

Le cuivre peut ainsi inactiver les enzymes cytoplasmiques servant à la fabrication de chaînes ramifiées d'acides-aminés. (O'Gorman J et Humphreys H, 2012)

Certaines études montrent que c'est la dépolarisation des membranes cytoplasmiques qui est le mécanisme principal de l'effet antimicrobien du cuivre et que la dégradation du génome n'est qu'une conséquence de la mort cellulaire (O'Gorman J et Humphreys H, 2012) (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

Une étude sur *Saccharomyces cerevisiae* a montré que les ions cuivre provoquent une libération d'acides aminés, surtout du glutamate et de potassium, ce qui suggère des lésions sélectives sur la membrane plasmique (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

En utilisant un colorant qui ne rentre dans les cellules que si celles-ci ont une membrane endommagée et perméable, on remarque qu'après une exposition au cuivre d'une minute, toutes les membranes d'*E.coli* étaient altérées et non celles exposées à une surface en inox. De plus, que ce soit des bactéries Gram-positive ou Gram-négative, une altération physique de l'enveloppe des bactéries est observée après un contact avec une surface en cuivre et non après contact à une surface en inox. (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011) Ce qui montre que ce n'est pas la dessiccation qui cause l'altération des membranes (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

Une hypothèse peut être avancée : le contact des cellules bactériennes avec le cuivre ne les brisent pas et ne provoque pas de fuite de matériel, mais les rendent plutôt perméables et les déstabilisent, ce qui les rend plus susceptibles d'être victimes de ruptures par forces physiques (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

L'accumulation de cuivre dans les cellules en contact avec une surface de cuivre par inoculation sèche est très importante et très rapide. Cependant, nous ne pouvons pas déterminer si l'accumulation de cuivre est la première cause de létalité des cellules ou si c'est un résultat secondaire causé par des membranes altérées (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

Que ce soit des bactéries Gram-positive ou Gram-négative, une altération physique de l'enveloppe des bactéries est observée après un contact avec une surface en cuivre et non après contact à une surface en inox (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

La dépolarisation des membranes plasmiques fait partie des mécanismes de destruction des microorganismes, mais à ce point nous ne pouvons affirmer son importance par rapport aux autres mécanismes.

4.1.3. LA DESINTEGRATION DE L'ADN

4.1.3.1. LA THESE DE LA DESINTEGRATION DE L'ADN EN MECANISME D'ACTION PRINCIPAL

Le mécanisme de destruction cellulaire après exposition au cuivre n'était pas connu en 2007. Cependant les résultats de tests faits avec des *Staphylococcus aureus* méthicilline résistants suggèrent que c'est le matériel génétique qui est dégradé. Il a été démontré que les ions cuivre ont la capacité de changer l'arrangement de l'ADN en s'y attachant et en changeant sa conformation (Noyce J.O, Michels H, Keevil C.W, 2007).

Dans une expérience, où le génome de *E. faecalis* peut être visualisé grâce à un révélateur appelé SYBR gold. Le génome est visualisé même si l'ADN est endommagé ou désintégré.

Si l'on ajoute seulement du PBS, l'ADN n'est plus du tout visible, c'est à dire qu'il n'y a plus de cellules viables à ce temps d'exposition.

Après 30 minutes de contact avec une surface en cuivre, si de l'EDTA ou du BCS sont ajoutés, l'ADN microbien est visible, quoique plus diffus que sur de l'inox, ce qui reflète probablement l'ADN des cellules morte. Ceci suggère que l'inactivation des ions Cu(I) et Cu(II) protège directement ou indirectement l'ADN. Une réduction de 1-log des cellules vivante a été observé avec l'addition d'EDTA.

Avec addition de Tiron, l'ADN est plus fragmenté mais tout de même présent, mais non avec les "ROS quenchers" (SOD, catalase, mannitol) (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Une autre expérience a permis de mettre en évidence une coupure ou une désintégration de l'ADN après un temps de contact de 0 à 30 secondes avec le cuivre, entre 30 s et 1 minute sur l'alliage de cuivre. Cependant, aucune coupure n'a été observée après 10 minutes de contact avec l'inox (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Ces résultats provenant des études faites par Warnes et Keevil suggèrent que la dégradation de l'ADN pour les entérocoques est une part active du mécanisme de mort cellulaire par le cuivre. Ils suggèrent que la dégradation de l'ADN commence immédiatement lors du contact et qui apparaît au premier stade de la mort cellulaire (Warnes S.L et Keevil C.W, 2011).

Mais ce ne sont que des hypothèses et nous pouvons voir d'autres points de vue sur l'importance de ce mécanisme.

4.1.3.2. L'ANTITHESE DE LA DESINTEGRATION DE L'ADN EN MECANISME D'ACTION PRINCIPAL

Les études divergent sur l'importance de ce mécanisme dans la mort cellulaire. L'étude de Warnes et Keevil avance que l'ADN est la cible principale de la toxicité du cuivre, ce qui mène à une fragmentation rapide de l'ADN et à la mort cellulaire (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

Dans une expérience mettant en avant les mutations géniques pour des *E.coli*, il a été démontré qu'après une exposition de 5s (temps pour lequel la concentration en cuivre dans les cellules lors des inoculations en milieu sec est maximale), il n'y avait pas plus de mutations d'ADN microbien lorsque les cellules étaient exposées à une surface en cuivre que lorsqu'elles étaient exposées à une surface en inox.

Pour le témoin positif, les cellules ont été mises en présence de formaldéhyde (fortement mutagène). Comme attendue, il y a eu un fort taux de mutations géniques.

C'est la première forte indication que le cuivre n'est pas génotoxique et qu'il ne tue pas les cellules en générant et en accumulant des mutations létales dans l'ADN cellulaire (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

Pour démontrer que le cuivre, ne détruisait pas l'ADN en cassant son double brin d'ADN, l'essai de comet a été fait lors de l'étude. Les doubles brins d'ADN ont bien été cassé après une exposition de 5 minutes sur le cuivre (5 fois le temps nécessaire pour tuer toutes les cellules), mais n'ont pas été cassé après 1 minute d'exposition.

Ceci indique que l'exposition au cuivre ne cause pas d'amples dégâts à l'ADN que ça soit par mutations ou par cassure du double brin de l'ADN génomique (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

Pour confirmer ces précédents résultats, une espèce bactérienne sophistiquée et avec un système de réparation de l'ADN très efficace, *Delnococcus radiodurans*, a été exposée à une surface de cuivre sèche. Après 30 secondes d'exposition, toutes les bactéries étaient inactivées tout comme pour *E.coli*. Avec une inoculation humide, après 1 heure d'exposition,

l'inactivation des *D. radiodurans* était complète alors que pour *E. coli*, il fallait une exposition de 3 heures (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

D'autres auteurs suggèrent donc que la désintégration de l'ADN n'est qu'un phénomène secondaire qui arrive après que les dommages létaux n'aient eu raison des cellules (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

En faisant la synthèse des expériences menées sur ce sujet, on peut s'apercevoir qu'il y a plus de preuves pour que la désintégration de l'ADN ne soit qu'un dommage secondaire et non un mécanisme important dans la destruction des bactéries.

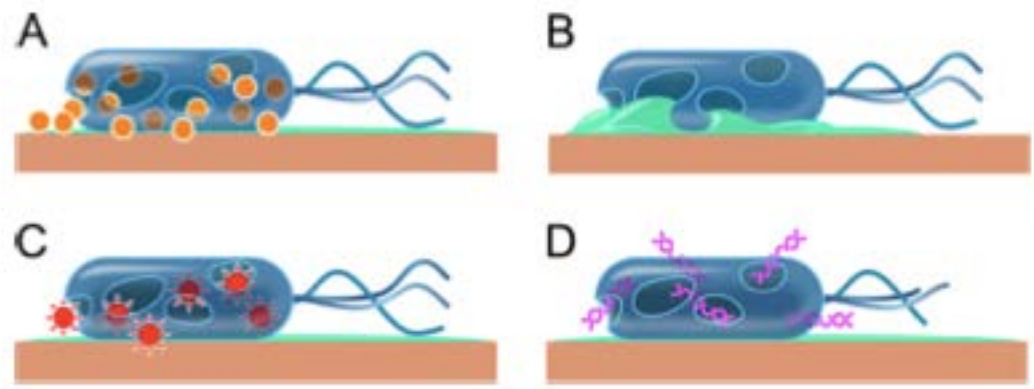
4.2. MECANISME LE PLUS PROBABLE

A ce point des connaissances, il apparaît que la destruction des microorganismes par contact avec des surfaces de cuivre arrive successivement par :

- des dommages au niveau de la membrane,
- l'influx de cuivre à l'intérieur de la cellule
- des dommages d'oxydation qui en découlent

A ce moment là, la cellule est morte. Puis, arrive ensuite la dégradation de l'ADN (cf figure 8) (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

FIGURE 8 : SCHEMA DU MECANISME DU CUIVRE SUR UN MICROORGANISME (SOLIOZ M, 2011).



(A), des ions cuivre se dissolvent de la surface de cuivre et causent des dommages cellulaires. (B), la membrane cellulaire éclate sous l'effet des ions cuivre et du phénomène de stress oxydatif, ce qui mène à la perte du potentiel de membrane et du contenu cytoplasmique. (C), les ions cuivre provoquent la production d'espèces réactives de l'oxygène, celles-ci causent encore d'avantage de dommages cellulaires. (D), L'ADN génomique et plasmatique commencent à se dégrader.

La membrane cellulaire est une cible majeure des ions cuivre. Ce qui peut expliquer que l'arrêt de respiration apparaît rapidement puisqu'elle est dépendante du gradient de protons de cette même membrane. Après la membrane cytoplasmique, c'est au tour du matériel génomique d'être endommagé (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, 2014).

Il pourrait y avoir une corrélation entre la taille du génome et la rapidité d'inhibition des bactéries. En effet, en règle générale et dans les mêmes conditions, plus le génome d'une bactérie est grand, plus l'inactivation par contact avec le cuivre est rapide (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, 2014). Mais ceci ne reste qu'une supposition.

Par contre, ce qui pourrait sembler plus vraisemblable est le fait que les bactéries avec une moindre surface de contact et une paroi plus épaisse pourraient être plus résistantes au cuivre que les bactéries à grande surface de contact et sans paroi.

5. Les questions a se poser avant une installation generalisee de cuivre

5.1. Acquisition de mecanismes de resistance au cuivre

Les micro-organismes (en excluant les virus), (Borkow G.G et Gabbay J, 2004) ont développé des systèmes complexes pour maintenir des taux précis d'ions cuivre au niveau intracellulaire. En plus de pompes ioniques à flux entrant/sortant spécifiques, d'autres mécanismes de tolérance existent comme :

- une barrière perméable,
- la séquestration intra-extracellulaire,
- la détoxification enzymatique,
- la réduction de sensibilité aux ions cuivre de ses cibles

(O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

Dans cette partie, quelques exemples vont être cités comme le gène tcrB d'entérocoques ou encore le plasmide PCO d'*E. Coli.*

5.1.1. Le gene tcrB

Des études pour examiner le problème de résistance au cuivre se sont concentrées sur la connaissance du mécanisme de transmission de plasmides responsables des résistances au cuivre. Une des cibles est le gène tcrB identifié dans certaines lignées d'*E. faecium* et d'*E. faecalis*. Ce gène code pour une protéine membranaire impliquée dans la régulation de concentration du cuivre (Hasman H et Aarestrup F.M, 2002).

Bien que des isolats contenant le gène tcrB présentent une croissance sur des géloses d'agar-agar (cœur-cerveau) contenant de fortes concentrations en ions cuivre-sulfate, il est démontré que leur mécanisme de résistance ne suffise pas à prévenir leur destruction lorsqu'elles sont mises en contact avec des surfaces de cuivre (Hasman H et Aarestrup F.M, 2002).

Même si il se généralise, une résistance même partielle ne pourrait se propager par ce gène.

5.1.2. *E. COLI* ET LE PLASMIDE PCO

Dans un autre exemple, *E. coli* possède trois mécanismes majeurs de résistance au cuivre qui sont CopA, Cus, systèmes actifs d'efflux de Cu(I), et CueO qui oxyde le Cu(I) et le Cu(II) périplasmiques.

Ces trois systèmes testés ensembles et indépendamment ne montrent pas d'efficacité notable dans la résistance des cellules à une exposition au cuivre ; ils ne font qu'augmenter légèrement la durée de survie des *E. coli* (Espirito Santo C, Taudte N, Nies D.H, *et al.*, 2008).

Mais *E.coli*, en plus de ses systèmes de résistance propres, peut acquérir un plasmide additionnel Pco. Celui-ci comprend PcoA, une Cu-oxydase reliée à CueO, PcoC et PcoE, des protéines chaperonnes du cuivre periplasmique, et PcoB et PcoD. Pour les colonies d'*E. coli* rendue "plus" résistantes au cuivre grâce au plasmide Pco, une décroissance du rythme de morts cellulaires est observée lorsqu'elles sont mise en contact à des surfaces en cuivre. Mais les morts cellulaires apparaissent quand même (O'Gorman J et Humphreys H, 2012) (Espirito Santo C, Taudte N, Nies D.H, *et al.*, 2008).

Même si un début de résistance pourrait être entrevu par ce plasmide, les différences ne sont pas significatives et ne sont pour le moment pas à prendre en considération dans les installations futurs.

5.1.3. ACQUISITION NATURELLE DE RESISTANCE AU CUIVRE

Pour évaluer le potentiel des bactéries à développer une résistance lors d'un contact continuel avec du cuivre, une étude a été menée. Son but était de rechercher des isolats résistants qui colonisent les pièces de 50 cents européennes.

Bien que les pièces n'aient pas démontrées d'efficacité antimicrobienne comme défini par les standards EPA, les auteurs de cette étude ont posé comme principe que les pièces de 50 cents (alliage contenant 89% de cuivre) pourraient être des surfaces idéales pour voir apparaître une sélection naturelle de bactéries résistantes. Au total, 294 lignées de bactéries (principalement des coccis à Gram-positif) ont été isolées sur l'échantillon de pièces et testées sur des surfaces de cuivre pures à 99%. Les isolats survivants ont été comparés à des types spécifiques de colonies contrôles. Bien que certains isolats montrent une survie prolongée en inoculation sèche en comparaison aux bactéries contrôles, il n'a pas été identifié de bactéries significativement résistantes au cuivre (Espirito Santo C, Morais P.V, Grass G, 2010).

Le potentiel émergent de lignées de bactéries sauvages résistantes aux surfaces en cuivre pourrait apparaître, ce qui rendrait peu probable le taux rapide de destruction cellulaire par contact et la dégradation complète de l'ADN (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

Mais clairement, aujourd'hui, les systèmes de résistance des bactéries au cuivre n'offrent pas une protection suffisante, ils ne font que prolonger de manière non significative leur survie (Grass G, Rensing C, Solioz M, 2011).

5.2. TOXICITE DU CUIVRE AU NIVEAU HUMAIN

5.2.1. APRES INGESTION

De la toxicité du cuivre peut résulter un grand stress oxydatif et des dommages conséquents au niveau des tissus (Uriu-Adams J.Y et Keen C.L, 2005).

Le stress oxydatif associé à la toxicité du cuivre est en partie causé par son potentiel redox. C'est à dire, la capacité des ions cuivres libres ou des complexes cuivre à faible poids moléculaire de catalyser les réactions entre les ions superoxydes et H_2O_2 pour la formation de radicaux hydroxyles.

En plus de cela, le cuivre peut se fixer directement sur des fonctions thiol libres de cystéines, ce qui peut résulter en une oxydation et en des changements conformationnels des protéines. Ce qui mène à une altération de l'activité de ces protéines (Uriu-Adams J.Y et Keen C.L, 2005).

Le plus grand nombre de cas d'intoxications par du cuivre, est due à son ingestion à des fins suicidaires (doses souvent supérieures à 20g), mais aussi en plus petite partie à l'ingestion accidentelle de boissons contenant du cuivre en grande quantité. Dans ces cas, les symptômes sont très progressifs incluant, douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, diarrhées, tachycardies, difficultés respiratoires, anémies hémolytiques, saignement gastro-intestinaux, déficience du foie et des reins, décès (Uriu-Adams J.Y et Keen C.L, 2005).

Mais tout ceci ne nous concerne pas en premier lieu, puisque les surfaces de contact ne peuvent pas donner lieu à une ingestion excessive de cuivre.

5.2.2. APRES CONTACT CUTANE

Le potentiel immunotoxique du cuivre comme pour les autres métaux capables de transition, est due à la capacité de ses ions électropositifs à diffuser au travers des membranes biologiques et à former des complexes au contact des protéines présentes dans les tissus de l'organisme. Mais à en croire les « predictive guinea test and the local lymph node assay », le cuivre a un faible pouvoir de sensibilisation (Hostynek J.J et Maibac H.I, 2003).

Les cas de réactions immunologiques au cuivre ont été décrits en ce qui concerne des expositions systémiques comme des dispositifs intra-utérins ou des prothèses en odontologie. Par contre, très peu recense des hypersensibilité de contact, ce qui exclue implicitement l'hypersensibilité de contact avec la peau comme un facteur de risque (Hostynek J.J et Maibac H.I, 2003), puisqu'aucune étude ou très rares en recense.

Même si le cuivre peut être toxique à hautes concentrations, en général, une exposition au cuivre surtout cutanée peut être considérée comme inoffensive (O'Gorman J et Humphreys H, 2012) (Hostynek J.J et Maibac H.I, 2003).

D'ailleurs, l'industrie du cuivre a mis en place une évaluation volontaire des risques liés au cuivre. Le processus d'évaluation a été convenu avec l'"Istituto Superiore di Sanità", un organisme public italien qui joue le rôle de pays évaluateur pour le compte de la Commission européenne et des États membres de l'Union européenne. L'évaluation des risques est désormais terminée. Une de ses principales conclusion, approuvée par les experts de la Commission européenne et des États membres de l'Union européenne, est que « l'utilisation de produits en cuivre est généralement sûre pour l'environnement et la santé des citoyens en Europe » (Istituto Superiore di Sanita and European Copper Institute, 2008).

5.3. L'INSTALLATIONS

5.3.1. QUEL ALLIAGE UTILISER ?

Aux États-Unis, les produits antimicrobiens commercialisés et revendiquant des propriétés relatives à la Santé Publique doivent être enregistrés auprès de l'EPA.

Le cuivre et ses alliages sont les premiers matériaux à être enregistrés en tant que tels (Michels H.T et Anderson D.G, 2008).

Le test d'efficacité du Pr. Keevil a été adapté en vue de l'élaboration d'un protocole approuvé par l'EPA aux Etats-Unis afin d'étayer les revendications relatives à l'efficacité antimicrobienne du cuivre et de ses alliages. La procédure a notamment permis la commercialisation de produits en cuivre antimicrobien aux États-Unis. Les tests ont été réalisés dans des laboratoires accrédités par l'EPA (Michels H.T et Anderson D.G, 2008).

Trois protocoles de tests ont été élaborés afin d'évaluer :

- l'efficacité comme désinfectant,
- l'activité auto-désinfectante résiduelle,
- la réduction continue des agents de contamination bactérienne.

Pour rechercher les alliages pouvant être enregistrés comme surfaces auto-désinfectantes, six germes différents : *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, *Pseudomonas aeruginosa*, le SARM et *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine (ERV), ont été déposés sur des alliages contenant de 60 % à 100 % de cuivre provenant de deux ou trois lots de chaque alliage fabriqués séparément (Michels H.T et Anderson D.G, 2008).

Au final, ce sont 350 alliages contenant plus de 60 % de cuivre qui ont été enregistrés en tant que surfaces auto-désinfectantes. Les tests en laboratoire ont montré que, si un nettoyage est effectué régulièrement :

- Les alliages de cuivre antimicrobien réduisent en permanence la contamination bactérienne et éliminent 99,9 % des micro-organismes en deux heures d'exposition.
- Les surfaces en alliages de cuivre antimicrobien tuent plus de 99,9 % des bactéries à Gram négatif et à Gram positif en deux heures d'exposition.
- Les surfaces en alliages de cuivre antimicrobien possèdent une action antibactérienne permanente et tuent plus de 99,9 % des bactéries en deux heures, même après une abrasion humide et sèche répétée et une nouvelle contamination.
- Lorsqu'elles sont nettoyées régulièrement, les surfaces en alliage de cuivre antimicrobien tuent plus de 99,9 % des bactéries en deux heures et continuent de tuer plus de 99 % des bactéries même après un renouvellement de la contamination.
- Les surfaces en alliages de cuivre antimicrobien contribuent à empêcher l'accumulation et la prolifération des bactéries entre deux opérations de nettoyage et de désinfection de routine.

Par contre malgré leur enregistrement comme surface auto-désinfectantes, l'EPA exige que la déclaration suivante soit mentionnée lors de revendications relatives à la Santé Publique aux États-Unis, dans le cadre de l'utilisation d'alliages de cuivre antimicrobien :

« L'utilisation d'une surface en alliages de cuivre complète, mais ne remplace pas, les mesures habituelles de lutte contre les infections. Les utilisateurs doivent continuer à respecter toutes les procédures courantes de lutte contre les infections, y compris les pratiques visant le nettoyage et la désinfection des surfaces environnementales. Il a été montré que les surfaces en alliages de cuivre réduisent la contamination microbienne. Toutefois, elles ne préviennent pas systématiquement la contamination croisée » (Michels H.T et Anderson D.G, 2008).

En Europe, c'est l'"European Copper Institute" (ECI), qui sert de médiateur entre les principaux producteurs de cuivre mondiaux (représentés par l'Association Internationale du Cuivre, Ltd) et l'industrie européenne du cuivre qui gère l'enregistrement des différents alliages de cuivre utilisés comme antibactériens de surface (Tissot O, 25 Avril 2014).

Sa mission consiste à promouvoir à travers l'Europe les avantages du cuivre pour la société moderne, via son siège à Bruxelles et son réseau européen de 11 centres d'Information du cuivre, dont le Centre d'Information du Cuivre en France (Tissot O, 25 Avril 2014).

Les entreprises développant des objets en cuivre peuvent se référer au site http://www.copper.org pour choisir leurs alliages.

Pour l'utilisation d'alliages de cuivre sur les différentes surfaces, il faut les façonner. Les différents alliages enregistrés comme ayant des capacités antimicrobiennes ont aussi des capacités physiques différentes. C'est pour cela que pour des barres de maintient et de déambulation du cuivre pur sera plutôt utilisé, pour les plateaux ou les distributeurs de savon

par exemple des alliages aux propriétés déformables seront utilisés, et pour des fils de grosses section, ce sera du laiton (Tissot O, 25 Avril 2014).

La structure de surface pourrait aussi jouer un rôle très important pour l'efficacité antimicrobienne du cuivre. Si la surface de contact direct est recouverte par un polymère inerte non conducteur, sa capacité en est fortement diminuée. De même qu'un cuivre qui a été poli aura une efficacité sur les microorganismes moindre qu'un cuivre ayant subit un processus d'électrodéposition. Une forte rugosité du cuivre pourrait enfermé les cellules entre ses grains, augmenter la surfaces de contact avec ces cellules et donc augmenter la rapidité de leur mort cellulaire. En partant de ceci, il serait intéressant de voir si les endospores encore résistants à l'effet du cuivre pourraient être affectées par un cuivre plus rugueux (Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, *et al.*,, 2014).

5.3.2. ENTRETIEN DES SURFACES EN CUIVRE

Nous pouvons tout de même nous demander, quelle est la meilleure méthode de nettoyage pour garder les propriétés du cuivre intactes (Airey P et Verran J, 2007).

Dans la plupart des hôpitaux ou centres de soins, l'inox a été le plus souvent choisi car il est très facilement nettoyé et garde une apparence propre. De plus, il est stable et inerte (Airey P et Verran J, 2007).

Malgré les apparences, le cuivre est aussi rugueux que l'inox.

Lors de nettoyages multiples avec de l'hypochlorite de sodium, sur les surfaces en inox, il n'y a pas ou très peu de microorganismes résiduels (<10 cellules viables par champs), même après les cinq cycles d'imprégnation/nettoyage répétés. Sur les échantillons en cuivre, aucune cellule viable n'a été détectée après le premier cycle. Par contre, un nombre important de cellules (>100 par champ) a été détecté après les cycles suivants (Airey P et Verran J, 2007).

Pour l'hypochlorite de sodium, un nettoyage en profondeur peut accélérer le processus d'oxydation des alliages. Ce qui en laisse une légère hétérogénéité de coloration due à l'oxydation sur un équipement nouvellement installé. Le cuivre, quant à lui, passe du rouge brillant au brun en quelques semaines, période durant laquelle sa couleur peut varier d'un endroit à un autre en fonction de la fréquence d'utilisation (Copperalliance, 2013).

Lors des nettoyages avec l'alcool dénaturé, les résultats sont les mêmes qu'avec l'hypochlorite de sodium pour les surfaces en inox. Sur le cuivre, les résultats sont variables. Des zones d'amas de cellules et d'autres totalement inertes sont présentes. (Airey P et Verran J, 2007)

Dans les études *in vivo* étudiées dans le chapitre précédent, nous avons vu une différence d'efficacité du cuivre entre deux études similaires. Dans l'étude utilisant un dérivé chloré, l'efficacité du cuivre était plus marquée que dans l'étude utilisant un dérivé de substances aminées (Mikolay A, Huggett S, Tikana L, *et al.*, 2010) (Casey A.L, Adams D, Karpanen T.J,

et al., 2010). D'ailleurs l'EPA ne préconise pas l'utilisation de dérivés aminés (Bjornson H.R, 2011).

Si les hôpitaux ou centres de soins font le choix des surfaces en cuivre, il faudra que la désinfection des surfaces soit réétudiée pour assurer une hygiène optimale (Airey P et Verran J, 2007).

Si nous voulions généraliser l'utilisation de cuivre, il faudrait un protocole d'entretient mis en place au niveau européen. Car comme nous l'avons vu, les études peuvent être divergentes et l'activité du cuivre est partiellement dépendante de cet entretient.

6. Conclusion

Les infections nosocomiales ont un coût important, que ce soit financier ou humain.

Avec les quelques chiffres vus précédemment, nous nous rendons mieux compte du coût humain de ces infections. Par exemple dans les services de soins intensifs en Europe, la prévalence atteignait 28,1% de patients présentant une infection associée aux soins (Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al., 2012). Ou encore en France dans les hôpitaux, où 1 patient sur 20 contracte une infection qu'il n'avait pas en arrivant, soit environ 750 000 cas chaque année (European centre for disease prevention and control, 2013). Dans les EHPADs, le constat est le même. Une étude a relevé un taux de prévalence de 11,2% des infections communautaires ou acquises (Chami K, Gavazzi G, deWazières B, *et al.*, 2009). Ces infections touchent donc tous les établissements de santé.

Aussi nous nous demandions si l'environnement était un facteur de transmission des microorganismes. Et en effet, de nombreuses études ont démontré son importance. Les surfaces peuvent être contaminées par les microorganismes issus du patient lui-même (infecté ou simplement colonisé), par le personnel soignant, les visiteurs ou par sédimentation de particules présentes dans l'air. Des études ont démontré que des surfaces dures telles que de l'inox peuvent être contaminées avec des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline, des entérocoques vancomycine-résistants et des spores de *Clostridium difficile*. Ceux-ci peuvent rester viables pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois (O'Gorman J et Humphreys H, 2012).

Pour éviter une propagation des infections nosocomiales, les centres de santé ont déjà mis en place des dispositifs de prévention. Parmi ceux-ci, il y a les nettoyages et désinfections quotidiens, les protocoles d'asepsie des mains, les surveillances et suivis d'infections, les isolements, les politiques de formation de personnel, les surveillances des antibiothérapies mises en place…

Mais ces dispositifs de prévention ne sont pas suffisants et sont souvent mal suivis. Par exemple moins de 50% des surfaces des chambres en hôpitaux sont adéquatement nettoyées lorsque des germicides chimiques sont utilisés (Carling P.C, Parry M.F, Rupp J.L, *et al.*, 2008). De ce fait, les maladies nosocomiales gagnent de plus en plus de terrain en occasionnant des pertes d'argent mais surtout des vies.

Tous les revêtements de surfaces dans les milieux de santé sont des matériaux à l'apparence propre et sont faciles à nettoyer. Les plus communes sont l'acier inoxydable et le chrome. D'autres matériaux tel que le bois et le plastique, le bois pour son esthétique et le plastique pour son bas coût économique sont aussi très souvent utilisés. (Sharpe P.A et Schmidt M.G, 2011) Mais ces matériaux et leur nettoyage ne suffisent pas pour une diminution optimale des risques de transmission de microorganismes.

Pour palier à ce problème, ces dernières années, les industriels ont mis au point une multitude de surfaces auto-désinfectantes. Celles-ci contiennent par exemple des nanoparticules d'argent, du triclosan ou encore du silane. Ces matériaux ont été étudiés mais n'ont pas été approuvés par l'EPA comme matériaux auto-désinfectants. Ils ne présentent pas toutes les qualités requises pour une production de masse, que ce soit à cause de leur odeur

résiduelle, de leur aspect maculé, de la décoloration due aux bactéries, mais surtout leur activité antimicrobienne peu marquée et non susceptible de réduire considérablement la charge bactérienne de surface (Sharpe P.A et Schmidt M.G, 2011).

Une autre surface auto-désinfectante étudiée est le cuivre. Sur ce métal, nous avons vu que beaucoup d'études *in vitro* ont été menées à travers le monde.

Par exemple, le norovirus, qui cause énormément de morts par gastroentérites est rapidement détruit sur les surfaces en cuivre alors qu'il reste et continue de se diviser pendant des semaines sur des surfaces en plastiques ou en inox (Warnes S.L et Keevil C.W, 2013).

Pour l'étude des bactéries, nous avons remarqué que la technique d'inoculation en milieu sec est la plus représentative de ce qu'il se passe dans les milieux de santé. Sur celles vues en détails dans les parties supérieures, nous avons vu une réelle activité antibactérienne du cuivre. Au vu du nombre d'infections nosocomiales dues à ces bactéries, une diminution du nombre de bactéries dans l'environnement du patient peut être un atout considérable pour diminuer le risque d'acquisition d'infections bactériennes.

Une diminution moyenne de 90% de la charge microbienne a été relevée sur les surfaces contenant au moins 60% de cuivre (Sharpe P.A et Schmidt M.G, 2011).

Ceci est justement prouvé *in vivo*, dans les différentes études menées à travers le monde. Beaucoup d'études montrent une diminution du nombre de bactéries voire une absence de bactéries pathogènes multi-résistantes sur ces surfaces.

Par contre nous pouvions nous demander si la présence de microorganismes dans I'environnement était une condition suffisante pour impliquer ce réservoir dans la survenue d'infections nosocomiales.

Des études ont corrélé la diminution des bactéries sur les différentes surfaces environnementales avec une diminution du nombre d'infections nosocomiales dans les environnements de santé. Ce qui confirme d'une part le rôle des surfaces environnementales dans la dissémination des infections et d'autre part le rôle du cuivre dans leur diminution.

Les surfaces de cuivre permettent une diminution du risque de transmission des infections nosocomiales encore peu connue mais bien réelle, qui est calculé à 60% dans certaines études (Sharpe P.A et Schmidt M.G, 2011).

Les mécanismes d'action antibactériens du cuivre sont discutés, mais il semble que la mort bactérienne par contact arrive successivement par des dommages au niveau de la membrane, puis par l'influx de cuivre à l'intérieur de la cellule et à l'oxydation qui en découle. Après la mort cellulaire se produit, la dégradation de l'ADN (Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, *et al.*, 2011).

En revanche, le mécanisme de destruction des virus est différent. Une étude sur les norovirus a démontré que les cibles principales des ions cuivre sur les virus était son génome et une réduction du nombre de copie d'un gène qui code pour la protéine VPg (viral protéin genome linked) qui est essentielle à l'infectiosité du virus (Warnes S.L et Keevil C.W, 2013).

Maintenant que l’efficacité du cuivre est prouvée, il faut discuter de la question du cout. Le prix de l’installation de ces surfaces est non négligeable. Cependant, des données modélisées tendent à démontrer un retour sur investissement en général de moins d’un an, lors de l’installation de surfaces de contact en alliages de cuivre dans le cadre de la construction ou de la rénovation d’une unité de soins intensifs (Copperalliance, 2013) par la diminution des infections nosocomiales.

Certaines études sont actuellement en cours de réalisation afin de voir si l’installation de ces surfaces en cuivre entraine un véritable bénéfice en terme de Santé Publique. Nous pouvons nous demander si du cuivre devrait être installé dans tous les milieux de santé ou seulement dans les lieux où les risques d’infections sont les plus grands.

Une limite de l’utilisation du cuivre peut être discutée, il s’agit du risque de diminution de son activité anti bactérienne en raison de résistances. Des études ont montrées que certaines bactéries ont déjà développé des mécanismes qui visent à augmenter leur survie au contact du cuivre. Pour le moment, ces mécanismes de résistance n’augmentent que très peu les survies des bactéries. Seul le temps nous montrera si le cuivre conserve son pouvoir antibactérien, antifongique et antiviral ou si l’adaptation des microorganismes le rendra obsolète.

BIBLIOGRAPHIE

Airey P, Verran J. «Potential use of copper as a hygienic surface; problems associated with cumulative soiling and cleaning.» *J Hosp Infect.*, 2007: 271-277.

ARECLIN. «Prélèvements d'environnement dans les établissements de santé : Modes opératoires.» 2001.

Barbut F, Neyme D. « Les difficultés d'nterprétation des contrôles microbiologiques environnementaux.» *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006: 27-32.

Bjornson H.R. « U.S. EPA, Pesticide Product Label, antimicrobial copper alloys » EPA. 21 avril 2011. http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/082012-00001-20090421.pdf (Accès 31 mai 2015).

Simple-health-secrets. «Tinea-Pedis-2.jpg » 29 octobre 2012. http://simple-health-secrets.com/wp-content/uploads/2012/10/Tinea-Pedis-2.jpg (Accès 31 mai 2015)

Bleichert P, Espérito Santo C, Hanczaruk M, Meyer H, Grass G. «Inactivation of bacterial and viral biothreat agents on metallic copper surfaces.» *Inactivation of bacterial and viral biothreat agents on metallic copper surfaces.* New York, New York: Springer., 27 Juillet 2014.

Borkow G.G, Zhou S.S, Page T, Gabbay J. «A Novel Anti-Influenza Copper Oxide Containing Respiratory Face Mask.» *PLoS ONE*, 2010: e11295.

Borkow G.G, Gabbay J. «Putting copper into action: copper-impregnated products with potent biocidal activities.» *FASEB J.*, 2004.

Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, King T. « Environmental contamination due to methicillin- resistant Staphylococcus aureus: possible infection control implications. » *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997 : 622-627.

Boyce JM. «Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection.» *J Hosp Infect.*, 2007: 50-54.

Carling P.C, Parry M.F, Von Beheren S.M, Healthcare Environmental Hygiene Study Group. «Identifying opportunities to enhance environmental cleaning in 23 acute care hospitals.» *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 2008: 1-7.

Carling P.C, Parry M.M, Rupp J.L, Dick B, Von Beheren S. «Improving cleaning of the environment surrounding patients in 36 acute care hospitals.» *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 2008: 1035-1041.

Casey A.L, Adams D, Karpanen T.J, Lambert P.A, Cookson B.D, Nightingale P, Miruszenko L, Shillam R, Christian P, Elliot T.S.J. «Role of copper in reducing hospital environment contamination.» *J Hosp Infect*, 2010: 72-77.

Casey A.L, Karpanen T.J, Adams D, Lambert P.A, Nightingale P, Miruszenko L, Elliott T.S.J. «A comparative study to evaluate surface microbial contamination associated with copper-containing and stainless steel pens used by nurses in the critical care unit.» *Am J Infect Control*, 2011: e52-e54.

Centre for Disease Prevention and Control CDC. «Guidelines for infection control in hospital personnel.» *Am J Infect Control* 26 (1998): 289-354.

Chami K, Gavazzi G, deWazières B, Lejeune B,Piette F, Lietard C, Mouala C, Rothan Tondeur M. «Prévalence des infections dans les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes: analyse régionale. Enquête Priam.» *BEH*, 2009: 349-352.

Clave D. « Fiche technique : *Pseudomonas aeruginosa* . » Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique, 17 mai 2011 : 4.

Clave D. « Fiche technique : *Klebsiella pneumoniae.* » Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique, 15 novembre 2013 : 3.

Colbeck JC. « Environmental aspects of Staphylococcal infections acquired in hospitals. » AJPH, 468-473.

Copperalliance. «Rôle des surfaces de contact en cuivre et en alliages de cuivre antimicrobien.» *copperalliance.* décembre 2013. http://www.copperalliance.fr/docs/librariesprovider18/hygiene-et-sante/compilation-scientifique-le-lien/pub196_fr.pdf?sfvrsn=2 (accès le 10 février 2015).

Dollwet H. H, Sorensen J.R.J. «Historic uses of copper compounds in medicine.» *Trace Elem. Med.*, 1985: 80-87.

EASAC, European Academies Science Advisory Council. «EASAC.» *www.easac.eu.* Avril 2009. http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Healthcare-associated.pdf (accès le Avril 20, 2015).

Elguind J, Wagner J, Rensing C. «Genes involved in copper resistance influence survival of Pseudomonas aeruginosa on copper surfaces.» *J Appl Microbiol.*, 2009: 1448–1455.

Esperito Santo C, Wen Lam E, Elowsky C.G, Quaranta D, Domaille D.W, Chang C.J, Grass G. «Bacterial killing by dry metallic copper surfaces.» *Appl Environ Microbiol*, 2011: 794-802.

Espirito Santo C, Morais P.V, Grass G. «Isolation and characterization of bacteria resistant to metallic copper surfaces.» *Appl Environ Microbiol*, 2010: 125-128.

Espirito Santo C, Taudte N, Nies D.H, Grass G. «Contribution of Copper Ion Resistance to Survival of Escherichia coli on Metallic Copper Surfaces.» *Appl Environ Microbiol*, 2008: 977-986.

European Academies Science Advisory Council. *Healthcare-associated infections: the view from European Academies Science Advisory Council.* Londres: EASAC, 2009.

European centre for disease prevention and control. *Rapport épidémiologique annuel 2012 Résumé* . Stockholm: ECDC, 2013.

Grass G, Rensing C, Solioz M. «Metallic Copper as an Antimicrobial Surface.» *Appl. Environ. Microbiol.*, 2011: 1541-1547.

Harris E.D. «Basic and clinical aspects of copper.» *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2003: 547-586.

Hart E.B, Steenbock H, Waddell J, Elvehjem C.A. «Copper is a supplement to iron for hemoglobin building in rat.» *J. Biol. Chem.*, 1928: 797-812.

Hasman H, Aarestrup F.M. «tcrB, a gene conferring transferable copper resistance in Enterococcus faecium: occurrence, transferability, and linkage to macrolide and glycopeptide resistance.» *Antimicrob Agent Chemother*, 2002: 1410-1416.

Hayaud S, Fadel N, Gumy A, Galle B, Martin A, Pina P. «Intérêt de surfaces sèches en cuivre dans la prévention de la transmission des BMR en réanimation.» *Intérêt de surfaces sèches en cuivre dans la prévention de la transmission des BMR en réanimation.* Paris: XXVème congrès de la Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2014. 1-3.

Hostynek J.J, Maibac H.I. «Copper hypersensitivity : dermatologic aspects – an overview.» *Environ. Health.*, 2003: 153-183.

Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. » Bilan des données de surveillance. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 18 novembre 2014.

Institut de veille sanitaire (InVS). « Grippe : bilan de la saison 2014-2015 ». Bilan des données de surveillance. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 22 mai 2015.

Istituto Superiore di Sanita and European Copper Institute. *The Copper Voluntary Risk Assessment - A Pioneering Industry:Member State Partnership Approach to Duty of Care.* Bruxelles: he European Commission and EU Member States., 2008.

Kanhed P, Birla S, Gaikwad S, Gade A, Seabra A.B, Rubilar O, Duran N, Rai M. «In vitro antifungal efficacity of copper nanoparticules against selected crop pathogenic fungi.» *Mater lett.*, 2014: 13-17.

Karpanen T.J, Casey A.L, Lambert P.A, Cookson B.D, Nightingale P, Miruszenko L, Elliot T.S.J. «The antimicrobial Efficacity of Copper Alloy Furnishing in the Clinical Environment: A crossover Study.» *Infect Control Hosp Epidemiol.*, Janvier 2012: 3-9.

Keen C.L, Hanna L.A, Lanoue L, Uriu-Adams J.Y, Rucker R.B, Clegg M.S. «Developmental consequences of trace mineral deficiencies in rodents: acute and long-term effects.» *J. Nutr.*, 2003: 1477S-1480S.

Kuhn P.J. «Doorknobs: A source of Nosocomial Infection?» *Diagn Med.*, 1983: 62-63.

Lankford M.G, Collins S, Youngberg L, Rooney D.M, Warren J.R, Noskin G.A. «Assessment of materials commonly utilized in health care: Implications for bacterial survival and transmission.» *Am J Infect Control.*, 2006: 258-263.

Marais F, Mehatar S, Chalkley L. «Antimicrobial efficacy of copper touch surfaces in reducing environment bioburden in South African community healthcare facility.» *J Hosp Infect.*, 2010: 80-82.

Mehtar S, Wiid I, Todorov S.D. «The antimicrobial activity of copper and copper alloys against nosocomial pathogens and Mycobacterium tuberculosis isolated from healthcare facilities in the Western Cape: an in-vitro study.» *J Hosp Infect.*, 2008: 45-51.

Michels H.T, Anderson D.G. «Antimicrobial regulatory efficacy testing of solid copper alloy surfaces in the USA.» *Met Ions Biol Med*, 2008: 185-190.

Michels H.T, Noyce J.O, Keevil C.W. «Effects of temperature and humidity on the efficacy of methicillin-resistant Staphylococcus aureus challenged antimicrobial materials containing silver and copper.» *Lett Appl Microbiol*, 2009: 191-195.

Mikolay A, Huggett S, Tikana L, Grass G, Braun J, Nies D.H. «Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial.» *Appl Microbiol Biotechnol*, 2010: 1875–1879.

Ministère de la santé et des sports. «Infections nosocomiales: le dossier.» *Santé gouv.* 21 Janvier 2009. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier.pdf (accès le Janvier 29, 2015).

Navarro M, Gabbiani C, Messori I, Gambino D. «Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives.» *Drug Discov Today.*, 2010: 1070-1078.

Noyce J.O, Michels H, Keevil C.W. «Inactivation of Influenza A Virus on Copper versus Stainless Steel Surfaces.» *Appl. Environ. Microbiol.*, 2007: 2748-2750.

Noyce J.O, Michels H, Keevil C.W. «Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic meticillin-resistant Staphylococcus aureus in the healthcare environment.» *J Hosp Infect.*, 2006: 289-297.

O'Gorman J, Humphreys H. «Application of copper to prevent and control infection. Where are we now?» *J Hosp Infect.*, 2012: 217-223.

Petris M.J., Hodgkinson V. «Copper Homeostasis at the Host-Pathogen Interface.» *J Biol Chem.*, Avril 2012: 13549-13555.

Prado V, Durán C, Crestto M, Gutierrez A, Sapiain P, Flores G, Fabres H, Schmidt M. «Effectiveness of copper contact surfaces in reducing the microbial burden (MB) in the intensive care unit (ICU) of hospital del Cobre, Calama, Chile.» *Int. J. Infect. Dis.*, 2010: e268.

Rai S, Hirsch B.E, Attaway H.H, Nadan R, Fairey S, Hardy J, Miller G, Armellino D, Moran W.R, Sharpe P, Estelle A, Michel J.H, Michels H.T, Schmidt M.G. «Evaluation of the Antimicrobial Properties of Copper Surfaces in an Outpatient Infectious Disease Practice.» *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 2012: 200-202.

Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) . *Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements antiinfectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats.* Saint Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013.

Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) . *Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, résultats 2013.* Saint Maurice: Institut de veille sanitaire, 2015.

Richard C, Zatcoff, Michael S. Smith, Gadi Borkow. «Treatment of tinea pedis with socks containing copper-oxide impregnated fibers.» *The Foot* 18 (2008): 136-141.

Rutala W.A, Weber D.J, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008.* 29

Decembre 2009. http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/13_10otherSterilizationMethods.html (accès le Janvier 28, 2015).

Sagripanti J.L, Routson L.B, Bonifacino A.C, Lytle D. «Mechanism of copper-mediated inactivation of herpes simplex virus.» *Antimicrob Agents Chemother.*, 1997: 812-817.

Salgado C.D, Sepkowitz K.A, John J.F, Cantey J.R, Attaway H.H, Freeman K.D, Sharpe P.A, Michels H.T, Schmidt M.G. «Copper Surfaces Reduce the Rate of Healthcare-Acquired Infections in the Intensive Care Unit.» *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013: 479-486.

Sasahara T, Niiyama N and Ueno M. «Use of Copper and its Alloys to Reduce Bacterial Contamination in Hospitals.» *Journal of the JRICu* , 2007: 1-6.

Schmidt M.G, Attaway H.H, Fairey S.E, Steed L.L, Michels H.T, Salgado C.D. «Copper Continuously Limits the Concentration of Bacteria Resident on Bed Rails within the Intensive Care Unit.» *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 2013: 000-000.

Sharpe P.A, and Schmidt M.G. «Control and Mitigation of Healthcare-Acquired Infections: Designing Clinical Trials To Evaluate New Materials and Technologies.» *HERD.*, 2011: 94-115.

Société Française d'Hygiène Hospitalière. *Prévention des infections en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.* Vol. XVIII. Lyon: Health and co, 2010.

Solioz M. « Copper kills bacteria: end of hospital-acquired infections? » scienceonthenet. 18 avril 2011. http://www.scienceonthenet.eu/content/article/copper-kills-bacteria-end-hospital-acquired-infections (accès le 29 mai 2015).

Thiolet JM. *Enquête de prévalence des infections en établissements d'hébergement de personnes âgées dépendantes.* Rapport d'enquête., Saint-Maurice: InVS., 2011.

Tissot O, interviewer par Masson Julien-Luc. *Directeur du centre d'information du cuivre.* (25 Avril 2014).

Uriu-Adams J.Y, Keen C.L. «Copper, oxidative stress, and human health.» *Mol Aspects Med.*, 2005: 268-298.

Warnes S.L, Green S.M, Michels H.T, Keevil C.W. «Biocidal efficacy of copper against pathogenic enterococci involves degradation of genomic and plasmid DNAs.» *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010: 5390-5401.

Warnes S.L, Keevil C.W. «Inactivation of Norovirus on Dry Copper Alloy Surfaces.» *PLoS ONE.*, 2013: e75017.

Warnes S.L, Keevil C.W. «Mechanism of Copper Surface Toxicity in Vancomycin-Resistant Enterococci following Wet or Dry Surface Contact.» *Appl. Environ. Microbiol.*, 2011: 6049-6059.

Warnes SL, Highmore CJ, Keevil CW. «Horizontal transfer of antibiotic resistance genes on abiotic touch surfaces: implications for public health. mBio 3(6):e00489- 12. doi:10.1128/mBio.00489-12.» *mbio.asm.org.* 27 Novembre 2012. http://mbio.asm.org/content/3/6/e00489-12.full.pdf+html (accès le Avril 14, 2015).

Weaver L, Noyce J.O, Michels H.T, Keevil C.W. «Potential action of copper surfaces on meticillin-ressitant Staphylococcus aureus.» *J Appl Microbiol.*, 2010: 2200-2205.

Weaver L, Michels H.T, Keevil C.W. «Potential for preventing spread of fungi in air-conditioning systems constructed using copper instead of aluminium.» *Lett Appl Microbiol.*, 2009: 1-6.

Weaver L., Michels H.T, Keevil C.W. «Survival of Clostridium difficile on copper and steel: futuristic options for hospital hygiene.» *J Hosp Infect.*, 2008: 145-151.

Weber D.J, Anderson D, Rutala W.A. «The role of the surface environment in healthcare-associated infections.» *Curr Opin Infect Dis*, 2013: 338-344.

Weber D.J, Rutala W.A, Miller M.B, Huslage K, Sickbert-Bennett E. «Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, Clostridium difficile, and Acinetobacter species.» *Am J Infect Control*, Juin 2010: S25-33.

Weber D.J, Rutala W.A. «Use of metals as microbiocides in the prevention of noscomial infections.» *Association for Professionals In Infection Control and Epidemiology.*, 1994: 271-285.

Weber D.J, Rutala W.A. «Environmental issues and nosocomial infections.» *Prevention and control of nosocomial infections.*, 1997: 491-514.

Weber D.J, Rutala W.A. «Self-disinfectiong surfaces: Review of current methodologies and future prospects.» *Am J Infect Control*, 2013: S31-S35.

Wilson, M. «Light-activated antimicrobial coating for the continuous disinfection of surfaces;.» *Infect Control Hosp.*, 2003: 782-784.

Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, Goossens MM, Vaerenberg S, Hopkins S, Catry B, Monnet DL, Goossens H, Suetens C, National Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey, Hospital Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey. *The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use.* Europe: Euro Surveill., 2012.

N° d'identification :

TITRE

LE CUIVRE SUR LES SURFACES EN MILIEUX DE SANTE POUR LUTTER CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES.

Thèse soutenue le 22 Juin 2015

Par Julien-Luc MASSON

RESUME :

Les infections nosocomiales sont devenues un enjeu de Santé Publique primordial. Les antibiotiques et les mesures d'hygiène deviennent insuffisants pour éradiquer ces infections.
D'autres méthodes doivent être mises en œuvre afin de permettre une meilleure prévention. Parmi celles-ci, nous pouvons agir sur la diminution du risque de contact aux microorganismes.
Au niveau des surfaces environnementales, il faudrait un matériau de remplacement à ceux utilisés habituellement qui aurait des propriétés auto-désinfectantes.
C'est pour cela que nous nous intéressons au cuivre. De par ses propriétés bactéricides, virucides et fungicides naturelles, nous pouvons espérer une diminution de la charge microbienne dans l'environnement du patient et donc du risque d'infections nosocomiales.

MOTS CLES :

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Raphaël DUVAL		**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☑ **Thème** ☐

Thèmes	**1 – Sciences fondamentales** **3 – Médicament** **5 - Biologie**	**2 – Hygiène/Environnement** **4 – Alimentation – Nutrition** **6 – Pratique professionnelle**

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 Juin 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Julien-Luc Masson Sujet : Le cuivre sur les surfaces en milieux de santé pour lutter contre les infections nosocomiales. Jury : Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités Directeur : M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités Juges : M. Mathieu LLORENS, Praticien hospitalier M Hervé LITZENBURGER, Docteur en Pharmacie M. Alexis POFILET, Marketing and Technical Support Manager	Vu, Nancy, le 27/05/2015 Le Président du Jury M. DUVAL Raphaël Directeur de Thèse M.
Vu et approuvé, Nancy, le 1er juin 2015 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, *Francine PAULUS*	Vu, Nancy, le Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président Martial DELIGNON *Pierre MUTZENHARDT* N° d'enregistrement : 6900