



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية عاوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : ميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biologie moléculaire des microorganismes*

Intitulé :

---

# Le cuivre :

## Ses propriétés biocides et son utilisation dans les établissements de santé contre les infections nosocomiales.

---

Présenté par : *NOUCER AHLEM*

Le :08/10/2020

*DRIDI ABIR*

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** Abdelaziz Ouided (Maitre assistante -A- UFM Constantine).

**Rapporteur :** Derradj Meriem (Maitre assistante en chimie minérale pharmaceutique-  
Université de Constantine 3).

**Examineur :** Salhi Hadjer (Maitre assistante en microbiologie- Hôpital Didouche Mourad).

*Année universitaire*  
*2019- 2020*

## **Remerciements**

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Sous l'encadrement de **Dr. Derradj Meriem** qui nous a orientés vers le choix de ce thème et nous a suivis durant toute la rédaction de ce mémoire avec patience et gentillesse. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour sa disponibilité et son sérieux.*

*Nous prenons aussi un réel plaisir à remercier chaleureusement. Pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury **Abdelaziz Ouided** et **Dr. Salhi Hadjer** pour l'intérêt apporté à notre travail en ayant accepté de l'examiner.*

*Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements les plus respectueuses vont aussi à toute personne qui a participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

## *Dédicaces*

*D'un profond amour et d'une immense gratitude nous  
dédions ce travail aux deux personnes qui nous sont les  
plus chères, nos parents, pour leurs amours, leurs  
patience et encouragements qu'ils nous ont offert  
durant toute la vie, ils nous ont transmis leur talent  
pour aider les autres personnes et prendre soin de  
chacun d'eux. Qu'Allah le tout puissant nos les garde.*

*À toute nos familles*

*À tous nos amis*

*À toutes les personnes qui nous ont aimés et respectés  
tout au long de nos vies universitaires*

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b>	Schéma simplifié de la sélection des bactéries résistantes à un antibiotique, liée à l'utilisation de ce dernier. (Colin,2019) .....7	7
<b>Figure 2</b>	Les étapes de la transmission de l'infection (Lakziza et Slimani.,2018) .....11	11
<b>Figure 3</b>	Pourcentage de patients infectés en fonction de la nature du microorganisme (Bouras et Belarbi.,2016) .....14	14
<b>Figure 4</b>	Schéma des voies de transmission des pathogènes. (Otter et al., 2016 et 2011) .....15	15
<b>Figure 5</b>	Impact potentiel du type de poignée de porte sur la transmission des pathogènes selon l'étude de wojgani et al ,2012 .....17	17
<b>Figure 6</b>	Diagrammes de Pourbaix du cuivre (A) et de l'argent (B), en fonction du potentiel d'oxydo-réduction Eh (en volts) et du Ph. (luo et al.,2017).....19	19
<b>Figure 7</b>	Le cuivre à l'état naturel (Zender,2009) .....20	20
<b>Figure8</b>	<b>Consommation mondiale de cuivre (Fage et al., 2014) .....24</b>	24
<b>Figure 9</b>	Schéma des évènements successifs se produisant lors du contact d'une bactérie avec une surface sèche à haute teneur en cuivre (Grass et al.,2011) .....27	27
<b>Figure10</b>	Deux images d'une taie d'oreiller par microscope électronique à balayage(Lazary et al., 2014)....31	31
<b>Figure11</b>	Stéthoscopes utilisés dans l'étude de schmidt et al.,2017.....33	33
<b>Figure12</b>	La viabilité des SARMs à 22°C et 50% HR sur cuivre C11000(●). Deux matériaux contenant des ions argent, Ag-A(Δ), et Ag-B(◇) et acier inoxydable S30400(□).(Michels H.T et al.,2009).....38	38
<b>Figure13</b>	Comparaison de l'activité antivirale d'un cupronickel et d'un laiton contre le norovirus murin de type1(Warnes et al., 2015).....46	46
<b>Figure14</b>	Efficacité du cuivre sur les différentes surfaces testées (Karperent et al.,2012).....53	53

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Exemples d'alliages de cuivre et leurs compositions.....	<b>21</b>
<b>Tableau 2</b>	Composition en pourcentage des différents alliages utilisés lors de cette étude.....	<b>37</b>
<b>Tableau 3</b>	Réduction log T <sub>0</sub> du SARM vivant par rapport au contrôle en acier inoxydable S304 après 24h à >90% RH & ~35°C, >90% RH & ~20°C, ~20% RH & 35°C ou ~24% RH et ~20°C. ....	<b>38</b>
<b>Tableau 4</b>	Moyenne de la charge bactérienne des objets contrôlés et des objets en cuivre .....	<b>48</b>
<b>Tableau 5</b>	Unités formant des colonies sur une surface en cuivre métallique par rapport à l'aluminium ou à la matière plastique.....	<b>50</b>
<b>Tableau 6</b>	Unités formant des colonies de Staphylocoques résistant à la ciprofloxacine (SRC) sur des surfaces de cuivre métallique dans un hôpital par rapport à l'aluminium ou à la matière plastique.....	<b>51</b>
<b>Tableau 7</b>	Nombre de surfaces contaminées par les microorganismes indicateurs pendant la période d'étude de 24 semaines .....	<b>54</b>
<b>Tableau 8</b>	Répartition des patients par affectation de traitement pour les résultats primaires et secondaires.....	<b>56</b>

## Liste des abréviations

<b>ASTM</b>	American Society for Testing and Matériel
<b>BCS</b>	Bathocuproïne disulfonate
<b>BHI</b>	Bouillon cœur-cervelle
<b>BLSE</b>	Béta-Lactamases à Spectre Etendu
<b>BMR</b>	Bactérie multirésistantes
<b>CLIN</b>	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
<b>Cu</b>	Cuivre
<b>CVC</b>	Système de chauffage, ventilation et climatisation
<b>ERV</b>	Entérocoque résistant à la vancomycine
<b>EPA</b>	L'environnemental Protection Agency American
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle / Hypotension artérielle
<b>IAS</b>	Infection associée au soin
<b>IN</b>	Infection nosocomiale
<b>ISO</b>	Infection de site opératoire
<b>IUN</b>	Infection urinaire nosocomiale
<b>PBS</b>	Tampon phosphate salin
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
<b>SCR</b>	Staphylocoques résistants à la ciprofloxacine
<b>SASM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
<b>TSB</b>	Bouillon trypticase soja.

# Table des matières

Liste des Figures.....	4
Liste des tableaux .....	5
Liste des abréviations .....	6
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE 01: LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS .....	3
1. Généralité sur les infections nosocomiales .....	3
1.1. Définition .....	3
1.2. Historique.....	3
1.3. Les différents mécanismes de défense .....	4
1.4. Les enquêtes de prévalence .....	4
1.5. Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques .....	6
1.6. Les origines de l'infection .....	7
1.7. Mode de transmission .....	9
1.8. Mécanismes de transmission .....	11
2. Principales infections nosocomiales(IN) .....	12
2.1. Infections urinaires nosocomiale .....	12
2.2. IN du site opératoire .....	12
2.3. Pneumopathies nosocomiales .....	12
2.4. Bactériémies et septicémies .....	13
3. Micro-organismes causant les différents types d'IN .....	13
3.1. Bactéries .....	13
3.2. Virus .....	13
3.3. Parasites et champignons .....	14
4. Le rôle des surfaces de contact dans la dissémination des microorganismes .....	14
5. Les méthodes de lutttes contre la contamination des surfaces .....	17
CHAPITRE 02 : LES PROPRIETES BIOCIDES DU CUIVRE.....	20
1. Généralités sur le cuivre .....	20
1.1. Définition .....	20
1.2. Historique de l'utilisation du cuivre .....	21
1.3. L'importance de cuivre .....	22
1.4. Le déficit en cuivre .....	23
1.5. Toxicité de cuivre .....	24
1.6. Application et contact avec des surfaces en cuivre .....	24

2. Propriétés antibactériennes du cuivre .....	25
2.1. Mécanismes d'action du cuivre .....	25
2.2. Mécanismes de résistance au cuivre .....	27
3. L'application de cuivre en tant qu'antimicrobien dans les établissements de santé .....	29
3.1. Systèmes de distribution d'eau et d'air .....	29
3.2. Textiles .....	30
3.3. Stéthoscopes .....	32
<b>CHAPITRE 03 : PARTIE DEVELOPPEE SUR LES TRAVAUX PRECEDENTS .....</b>	<b>33</b>
1. Analyse de l'efficacité du cuivre .....	34
1.1. Techniques d'inoculation des microorganismes sur le cuivre in vitro .....	34
1.2. Une technique d'inoculation en milieu humide .....	34
1.3. Une technique d'inoculation en milieu sec .....	35
1.4. Comparaison des deux méthodes pour un Entérocoque Résistant à la Vancomycine (EVR) .....	35
2. La confirmation in vitro de l'efficacité biocide des surfaces en cuivre .....	36
2.1. La comparaison entre l'efficacité d'un alliage contenant du cuivre et un métal contenant des ions argent. ....	36
2.2. L'efficacité des alliages de cuivre sur les bactéries et les champignons .....	39
2.3. L'efficacité de cuivre sur les virus .....	44
2.3.1. Virus influenza .....	44
2.3.2. Norovirus .....	45
3. L'installation des surfaces en cuivre dans les établissements de santé pour la lutte contre la propagation des maladies nosocomiales.....	46
3.1. Etude du Pr. Tom Elliot à l'hôpital Selly Oak de Birmingham .....	47
3.2. Etude du professeur Jorg Braun à l'hôpital Asklepios de Hambourg .....	49
3.3. Etude du Professeur Karpanen à l'hôpital universitaire de Birmingham .....	52
3.4. L'étude du Docteur Cassandra D. Salgado dans trois centres médicaux différents.....	55
Conclusion.....	58
Références Bibliographiques.....	60
Annexes.....	70
Résumé.....	76

# INTRODUCTION

L'environnement hospitalier constitue une niche écologique de microorganismes (**zenati,2010**). Le risque de contracter une infection à l'hôpital a toujours existé et s'est accru avec l'évolution des pratiques de soin et de recrutement des patients (**Astragneau ,1998**).

Les infections associées aux soins représentent un véritable problème de santé publique avec des conséquences considérables tant sur le plan individuel que sur le plan économique (**Colin,2019**). Au vu de l'augmentation des résistances aux antibiotiques, la simple utilisation de ceux-ci (les antibiotique) n'est plus suffisante, il faut donc jouer sur la prévention et diminuer les risques d'exposition aux pathogènes (**Masson,2015**).

Afin de lutter contre la dispersion des microorganismes, les solutions actuelles communément mises en place sont l'antisepsie des mains et le nettoyage et/ou la désinfection des surfaces, bien que ces méthodes permettent de réduire la contamination présente avant la désinfection, elles ne protègent pas de la recolonisation rapide par les microorganismes, ainsi, les surfaces hospitalières décontaminées sont recolonisées en seulement quelques heures (**Hardy et al., 2007**).

Une solution envisagée pour réduire le risque infectieux lié à l'environnement est d'intégrer des propriétés particulières aux surfaces de contact, afin de les rendre « auto-désinfectantes » (**Weber et Rutala, 2013**).

Un procédé consiste à intégrer certains métaux au niveau des surfaces d'intérêt, permettant ainsi, grâce à leur activité antimicrobienne naturelle, de détruire les microorganismes entrant en contact direct avec la surface, cette capacité à inactiver les pathogènes a été testée sur plusieurs métaux, tel que l'argent, mais celui qui démontre les résultats les plus prometteurs est le cuivre.

Dans ce mémoire, nous allons nous intéresser au cuivre.

- Nous allons nous poser la question si l'utilisation du cuivre comme surface auto-désinfectant pourrait être une solution efficace pour compléter les autres méthodes mises en œuvre contre la prolifération d'infections nosocomiales

1. Dans un premier temps, nous allons nous définirons le terme d'infection nosocomiale et étudierons l'état actuel des infections nosocomiales en Algérie, en Afrique et dans le monde, puis nous nous intéressons au cuivre, à ses utilisations en physiologie et en médecine, et à ses propriétés antibactériennes

2. Dans un deuxième 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 différents établissements de santé sera présenté.

CHAPITRE 01  
LES INFECTIONS  
ASSOCIEES AUX SOINS

## 1. Généralité sur les infections nosocomiales

### 1.1. Définition

Les infections nosocomiales ou les infections hospitalières sont des infections contractées dans un établissement de santé, cette définition a été complétée en novembre 2006 et l'infection nosocomiale (IN) est désormais intégrée dans l'ensemble des infections associées aux soins (IAS), elle comprend d'une part, les IN (contractées dans un établissement de santé), et d'autre part, les infections contractées lors de soins hors établissement de santé (**Leflout, 2007**).

Une infection est dite associée aux soins (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 (**Siboub, 2018**).

Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48h ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une infection associée au soin (**Siboub, 2018**).

Pour les infections du site opératoire (ISO), 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 ou d'une prothèse dans l'année qui suit l'intervention (**Siboub, 2018**).

### 1.2. Historique

Les infections dites « nosocomiales » (du grec nosos : maladie et komein: prendre soin de ...) existent depuis que l'on a regroupé géographiquement les malades pour tenter de leur porter assistance.

Ce n'est qu'au début du 19<sup>ème</sup> siècle où des progrès médicaux et architecturaux vont permettre de limiter le développement des infections hospitalières.

Sur le plan médical, en 1846, l'obstétricien Hongrois Semmelweis observe que les fièvres puerpérales sont 4 fois moins fréquentes si les accouchements sont effectués par des sages-femmes que des carabines qui pratiquent également des autopsies, en imposant de façon systématique un lavage des mains aux étudiants, il réussit à faire passer la mortalité par fièvre puerpérale de 11,4% à moins de 1% (**Astragneau, 1998**).

Les travaux de Louis Pasteur et de Robert Koch ont permis de comprendre la nature et les modes de transmission des maladies infectieuses, ceci aura pour conséquence le développement des techniques d'isolement visant à interférer avec les divers modes de

transmission des agents infectieux. (**Jean Paul, 2002**). Avec la découverte des antibiotiques, le monde médical va croire pendant quelques années à l'utopie d'un monde sans infection mais la découverte de staphylocoques résistant à la pénicilline va vite sonner le glas de cette utopie.

Semmelweis est aujourd'hui considéré comme l'inventeur de la lutte contre les infections nosocomiales, son procédé de recueil systématique, d'analyse des données et d'institution des mesures de contrôle est encore utilisé de nos jours, de plus, sa découverte que les mains des soignants étaient le vecteur de transmission des germes d'un patient à un autre est toujours d'actualité, malheureusement, comme au siècle dernier, les médecins contemporains ont encore besoin qu'on leur rappelle la nécessité de se laver les mains.

### **1.3. Les différents mécanismes de défense**

La peau constitue pour les bactéries un obstacle qui ne peut être franchi ; mais des lésions, même minimes, peuvent être mises à profit par les bactéries ; les muqueuses forment également une barrière à la pénétration des bactéries, mais cette barrière est moins étanche que la peau et certaines bactéries peuvent la franchir (**Nauciel, 2005**). Les sécrétions muqueuses contiennent du lysozyme (enzyme qui dégrade le peptidoglycane des bactéries) et de la lactoferrine qui capte le fer dont les bactéries ont besoin pour leur multiplication. Au niveau de l'estomac, le pH très acide détruit la majorité des bactéries, l'achlorhydrie augmente par contre la sensibilité aux infections à porte d'entrée digestive. Au niveau de la cavité vaginale, le pH acide inhibe la croissance de nombreuses espèces bactériennes (**Nauciel, 2005**).

Certains phénomènes mécaniques participent à la protection de muqueuses telles que les mouvements des cils vibratiles et toux au niveau de l'appareil respiratoire, l'écoulement de l'urine au niveau des voies urinaires et les mouvements péristaltiques au niveau de l'intestin (**Nauciel, 2005**).

Par ailleurs, la flore commensale qui colonise la peau et les muqueuses peut inhiber (par compétition) le développement de bactéries plus pathogènes ; c'est pourquoi la destruction de la flore commensale par une antibiothérapie peut avoir parfois des conséquences défavorables (**Nauciel, 2005**).

### **1.4. Les enquêtes de prévalence**

La surveillance des IN est un bon moyen de sensibiliser les responsables et le personnel de santé et d'attirer leur attention sur l'épidémiologie infectieuse, permettant ainsi de développer les actions de prévention au niveau d'un service ou d'un établissement de santé (**Bekkal et Dib, 1999**).

Pour évaluer ces actions de prévention sur la fréquence des IN une enquête double peut être réalisée.

Si elle est courte (à un jour donné) elle donne une mesure ponctuelle (prévalence) si elle est plus longue "un an" elle permet de calculer le taux d'incidence (**Bekkal et Dib, 1999**).

#### ❖ En Algérie

Une stratégie de surveillance des infections nosocomiales par enquête de prévalence répétitives a été adoptée et réalisée au CHU de Blida de 2001 à 2008 (**Atif et al.,2009**).

Au total, 2200 patients ont été inclus et 107 infections nosocomiales ont été identifiées dans les 8 enquêtes, entre 2001 et 2008, la prévalence des infections nosocomiales était respectivement de 9,5%, 7.0%, 4.5%, 3.9% 3,0% ,3,0%, 5,3% et 3,5% ( $p<0,01$ ) (**Atif et al.,2009**).

Une enquête de prévalence portant sur l'ensemble des malades hospitalisés, l'exception de ceux ayant séjourné moins de 48 heures, a été réalisée au CHU de Bab EL Oued Alger du 8 février au 13 mars 1993, parmi les 426 malades hospitalisés, au total, 69 malades étaient infectés, soit une prévalence de 16,2% (**Bezzaoucha et al.,1994**).

#### ❖ En Afrique

Sur une période de 20ans, seules quelques dizaines de publications traitent les IN chez des patients d'Afrique intertropicale, il s'agit majoritairement d'études rétrospectives (**Mekhloufi et Benabdelmalek, 2019**).

A l'initiative du comité de lutte contre les infections nosocomiales(CLIN), mis en place récemment au CHNU de Fann (Dakar, Sénégal), une enquête de prévalence "un jour donné" a été menée dans l'hôpital, l'enquête a porté sur 175 patients, la prévalence retrouvée au CHNU de Fann a l'issue de cette enquête est de 10,9%.

Une étude prospective réalisée du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2007 sur tous les patients hospitalisés dans le service de chirurgie pédiatrique pendant au moins 48 heures, il a eu 972 hospitalisation et 831 interventions chirurgicales, la fréquence des infections nosocomiales était de 7,4%. (**Samou fotso,2005**)

---

**❖ 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**).

Les conséquences des infections nosocomiales :

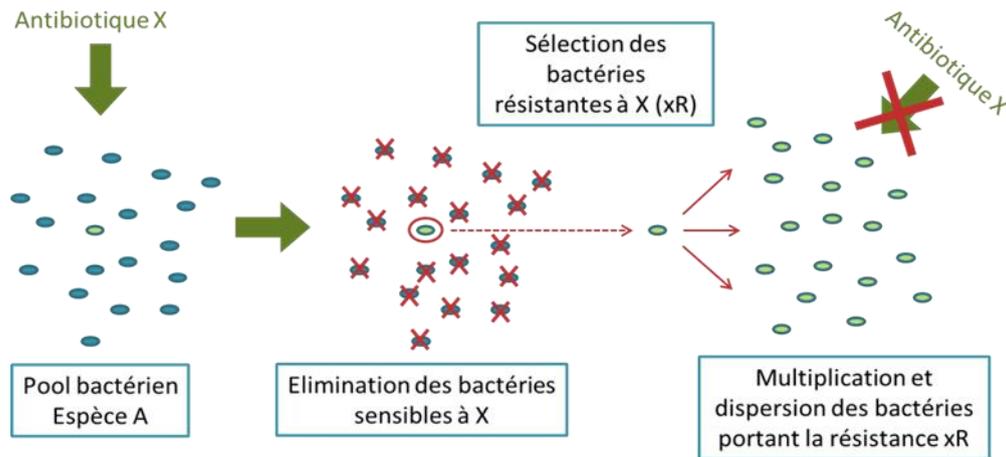
- La mortalité et la morbidité.
- Augmentation de la durée de séjour hospitalier : on estime que les infections nosocomiales sont responsables en France d'une prolongation du séjour hospitalier de 3 à 7 jours.
- Le surcoût.
- La désaffection des populations pour les hôpitaux où surviennent de nombreuses infections nosocomiales.
- La sélection des germes multi résistants.

### **1.5. Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques**

Une des révolutions médicales du XXème siècle est la découverte des antibiotiques. Ces molécules ont apporté un immense bénéfice à l'humanité en permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes et en faisant diminuer considérablement la mortalité qui y était associée, cependant, l'usage abusif de ces médicaments et les pratiques insensées telles que l'automédication accélèrent le processus de l'acquisition de la résistance chez les bactéries (**InVS-ANSM, 2015**) (**figure 1**). Ces bactéries résistantes disposent alors d'une plus grande facilité à se propager, et représentent, lorsqu'elles sont la cause d'une infection, des cas plus difficiles à traiter, cette étape peut également se répéter sur des populations bactériennes présentant déjà une ou plusieurs résistances à d'autres antibiotiques, menant à l'accumulation de résistances chez certaines bactéries qui sont alors nommées bactéries multirésistantes (BMR), ces bactéries sont le plus souvent des bactéries nosocomiales. Par exemple le cas des bactéries à Gram positif comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Actuellement, les BMR peuvent être reclassées dans d'autres catégories si elles sont résistantes à un nombre élevé d'antibiotiques (« extensively drug-resistant bacteria »), ou même à l'intégralité des antibiotiques testés (« pandrug-resistant bacteria »), les critères permettant de définir le profil de résistance des bactéries et de les classer sont définis selon les espèces

bactériennes et les classes d'antibiotiques (**figure 1**). Les critères communément référés sont ceux proposés par l'équipe de Magiorakos et collaborateurs (2012).

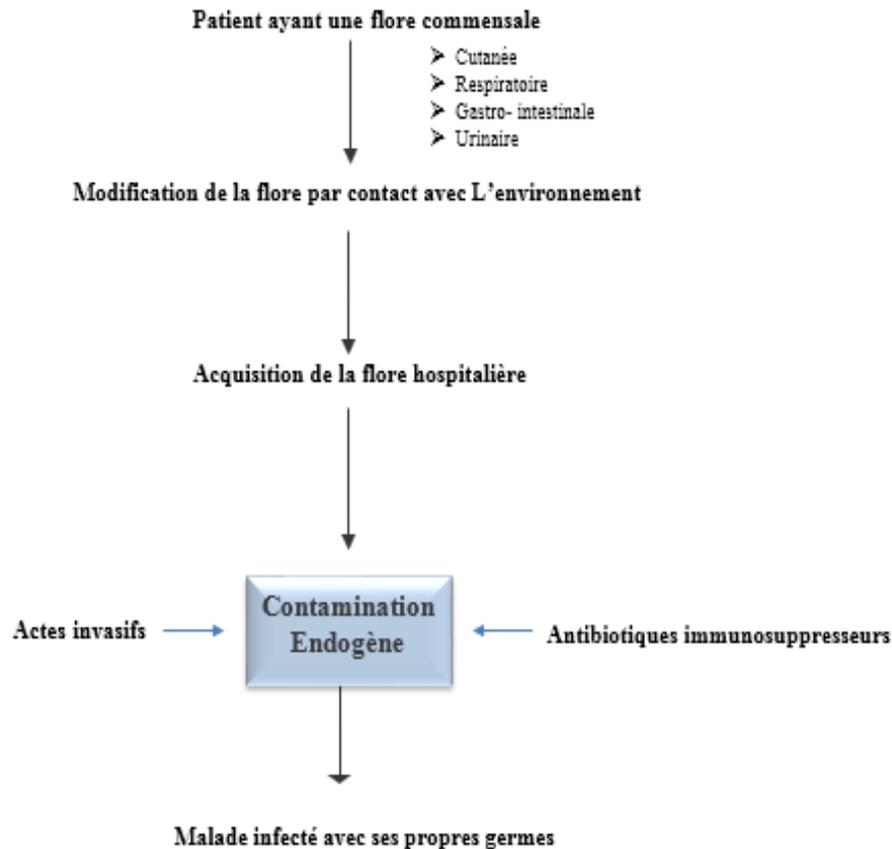


**Figure N°1** : Schéma simplifié de la sélection des bactéries résistantes à un antibiotique, liée à l'utilisation de ce dernier. (Colin,2019).

## 1.6. Les origines de l'infection

### 1.6.1. L'infection d'origine endogène

L'infection d'origine endogène ou interne est due à la propre flore du patient, constituée par les microorganismes abrités par le corps de ce patient, cette flore peut être d'origine digestive, respiratoire, cutanée ou vaginale, elle est responsable d'infections chez les patients immunodéprimés, lors d'actes invasifs (Lakziza et Slimani, 2018).

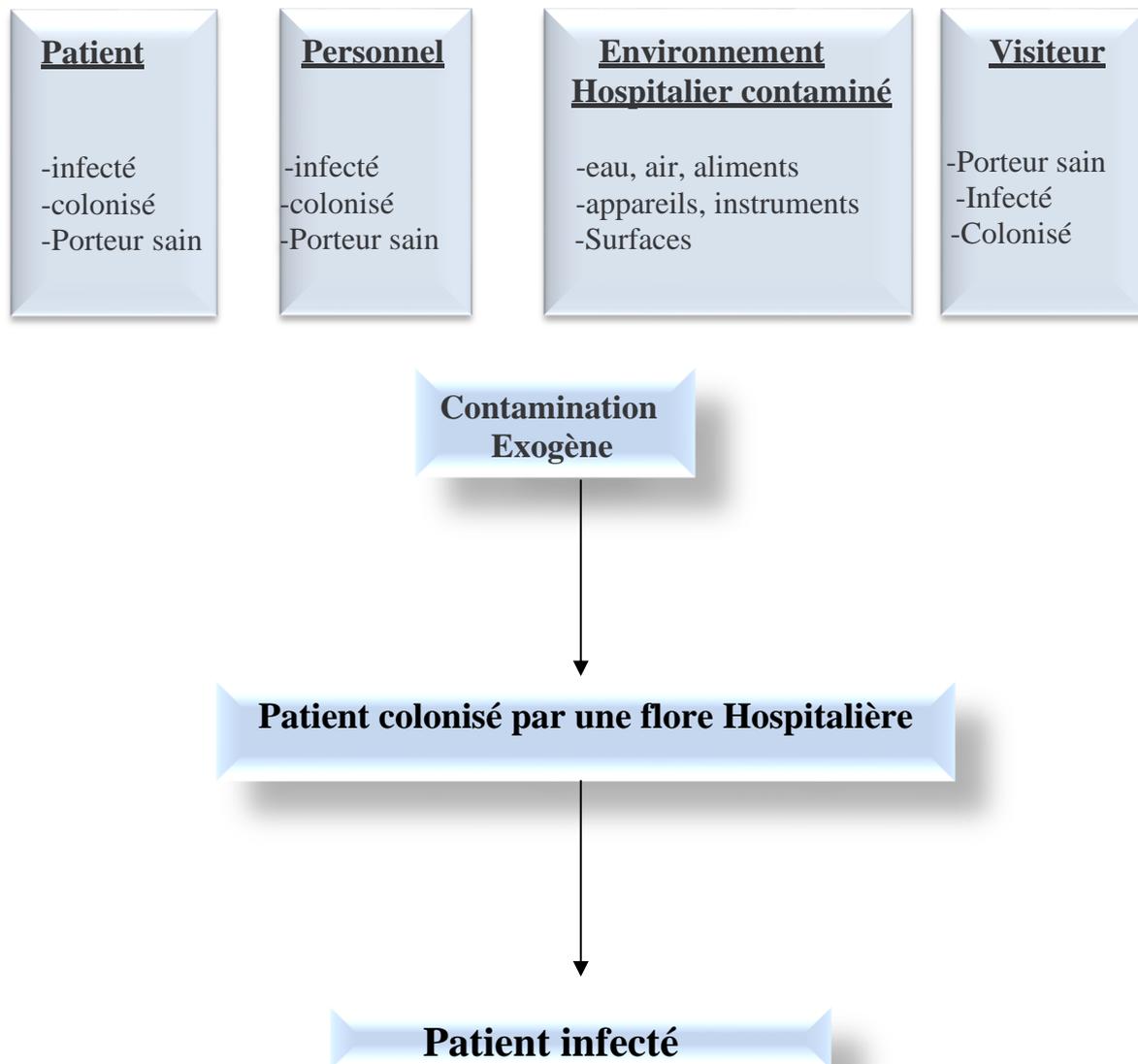


SCHEMA N°1 : Transmission endogène. (Samou fotso,2005)

### 1.6.2. L'infection d'origine exogène

L'infection d'origine exogène ou externe est due à des micro-organismes abrités par l'environnement de proximité du patient par contact avec des microorganismes pathogènes au cours de l'hospitalisation.

Les infections exogènes peuvent être transmises d'un malade à l'autre (infections croisées), le plus souvent par l'intermédiaire des mains du personnel soignant (**Lakziza et Slimani, 2018**).



SCHEMA N°2 : Transmission exogène. (Samou fotso,2005)

### 1.7. Mode de transmission

En milieu hospitalier la transmission par contact direct ou indirect est largement le mode de transmission prépondérant (Conly *et al.*, 1989).

#### 1.7.1. Transmission par contact direct

Dans ce mode de transmission les mains du personnel soignant jouent un rôle important dans le transfert des microorganismes d'un malade à l'autre, en effet, les mains du personnel peuvent contenir 100 à 1000 bactéries/cm<sup>2</sup> constituées par 2 types de flores (Conly *et al.*, 1989).

- **Une flore résidente**

Retrouvée constamment faite en général de bactéries inoffensives : microspores, corynebactéries, *Staphylococcus epidermidis*, etc. (**Conly et al., 1989**).

- **Une flore transitoire**

Ce sont les germes de l'ambiance hospitalière (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, etc.), cependant un savonnage convenable permet d'éliminer cette flore (**Conly et al., 1989**).

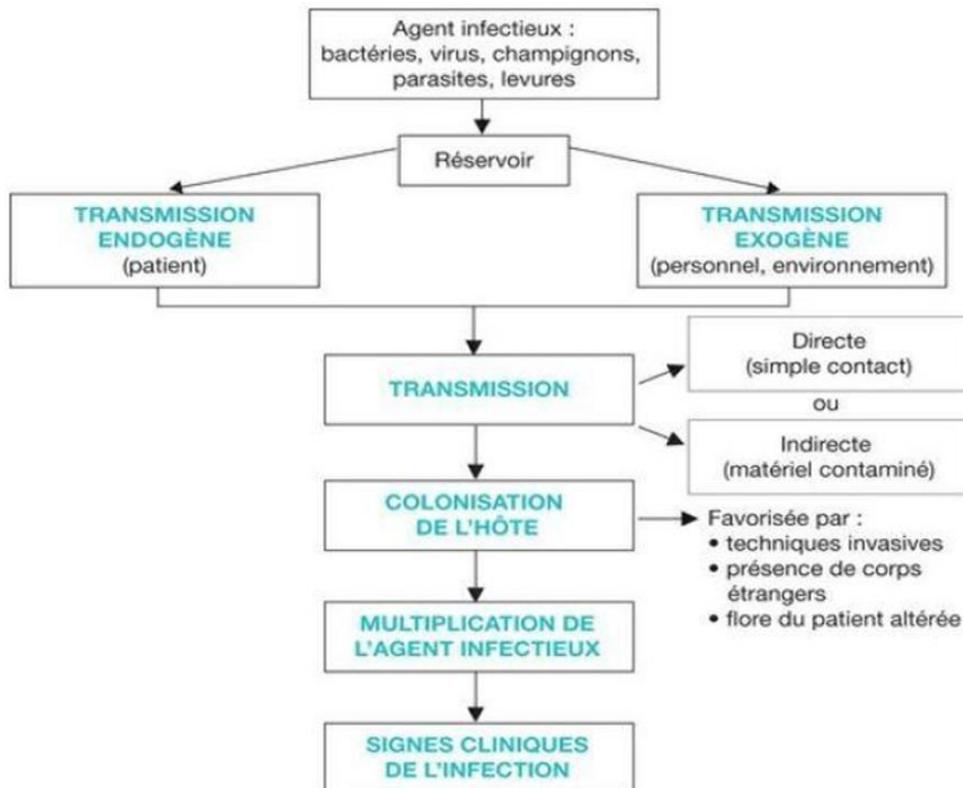
### ***1.7.2. Transmission par contact indirect***

Les objets et les matériaux présents à l'hôpital peuvent servir de support de transmission, on distingue :

- Les instruments de chirurgie.
- Le matériel destiné au sondage, aux injections, etc.
- Les endoscopes, les stéthoscopes, etc. (**Pasta et Gneau, 1998**).

Ces objets peuvent avoir été contaminés par le personnel ou par les malades.

Les autres modes de transmission jouent un rôle moins important dans l'hôpital, la transmission par voie aérienne peut affecter des patients particulièrement susceptibles (patients en salle d'opération, ou sévèrement immunodéprimés) ; la transmission par l'intermédiaire d'un support contaminé (nourriture, liquide de perfusion, etc.) s'observe sporadiquement dans le cadre d'épidémies et la transmission par des vecteurs ne joue pratiquement pas de rôle à l'hôpital (**figure 2**) (**Pasta et Gneau, 1998**).



**Figure N°2** : les étapes de la transmission de l'infection (Lakziza et Slimani, 2018)

## 1.8. Mécanismes de transmission

Il existe quatre mécanismes de transmission :

### 1.8.1. L'auto-infection

C'est lorsque le malade s'infecte soit par ses propres germes in situ soit à partir de l'environnement immédiat (surface de la peau, vêtement, lit). Ces infections sont dues généralement aux germes saprophytes qui deviennent pathogènes à la suite d'une antibiothérapie itérative ou d'un traitement immunosuppresseur.

Les complications infectieuses respiratoires liées au décubitus et ses conséquences sur le drainage des voies aériennes peuvent être des auto- infections (Samou fosto, 2005).

### 1.8.2. L'hétéro-infection

Elle est la conséquence de la contamination d'un malade par les germes d'un autre malade (Minor et Sonetti, 1990). L'agent infectieux est rarement transmis par contact direct ou par voie aérienne. Le plus souvent le vecteur est le personnel soignant par ses mains, et ou ses instruments de travail (Samou fosto, 2005).

### **1.8.3. La xéno-infection**

Elle est due à l'entrée dans la communauté hospitalière des nouveaux malades, plus rarement de personnel ou des visiteurs porteurs d'une maladie infectieuse (**Minor et Sonetti, 1990**). Ils se transmettent par voie aérienne, par contact direct ou indirect et trouvent à l'hôpital des victimes particulièrement réceptives (**Samou fosto,2005**).

### **1.8.4. L'exo-infection**

Elle est liée à des erreurs ou à des insuffisances dans les techniques d'asepsie (**Minor et Sonetti, 1990**).

## **2. Principales infections nosocomiales(IN)**

Il existe plusieurs types d'IN, parmi elles, les infections urinaires, les infections du site opératoire, la pneumopathie nosocomiales, les bactériémies et septicémies et enfin les infections sur cathéter.

### **2.1.Infections urinaires nosocomiale**

Les infections urinaires comptent pour 30% des IN, la plupart sont considérées comme banales et ne posent en effet aucun danger pour le patient mais des inconvénients désagréables : prolongation du séjour à l'hôpital, douleurs ... ; Toutefois, cette banalisation de ces infections par l'ensemble du corps médical, n'est pas la meilleure attitude : ces infections sont en effet un véritable réservoir à bactéries multi résistantes qui sont très dangereuses voir mortelles. Les coûts de leurs traitements sont lourds pour les hôpitaux (**kernane et khanouche, 2013**).

### **2.2.IN du site opératoire**

On distingue pour cette catégorie les infections de la plaie opératoire (plutôt superficielle à l'origine) et les infections profondes touchant les organes. Les chirurgies visant à la mise en place d'une prothèse ou bien pour une transplantation peuvent causer des IN d'apparitions très tardives, jusqu'à un an après l'opération (**Kernane et khanouche, 2013**).

### **2.3.Pneumopathies nosocomiales**

Les pneumopathies nosocomiales sont la première cause de mortalité par infection, elles sont en majorité associées à la mise en place d'une ventilation artificielle, réalisée par l'intermédiaire d'une sonde d'intubation. La pose de cette dernière, ainsi que la manipulation,

notamment les aspirations trachéales, peuvent faire migrer des micro-organismes jusqu'aux poumons (**Lakziza et Slimani, 2018**).

#### **2.4. Bactériémies et septicémies**

Les bactériémies et septicémies représentent entre 5 et 10% des IN, les portes d'entrées des bactériémies nosocomiales sont dominées par les cathéters, essentiellement les cathéters veineux centraux. Ces derniers sont responsables d'au moins 30% des bactériémies nosocomiales.

La bactériémie nosocomiale est transitoire, sans signes cliniques évidents et de courtes durées ; ce qui explique que les hémocultures ne sont pas toujours positives. Elle peut, cependant, se compliquer en une septicémie considérée comme l'expression majeure des surinfections.

Les septicémies sont des infections systémiques graves surtout quand elles surviennent chez les malades affaiblis (**Kernane et Khanouche, 2013**).

### **3. Micro-organismes causant les différents types d'IN**

Des agents pathogènes très divers peuvent être à l'origine d'IN. Les agents infectieux varient selon les populations de patients et les types d'établissements de santé, d'un établissement à l'autre et d'un pays à l'autre.

#### **3.1. Bactéries**

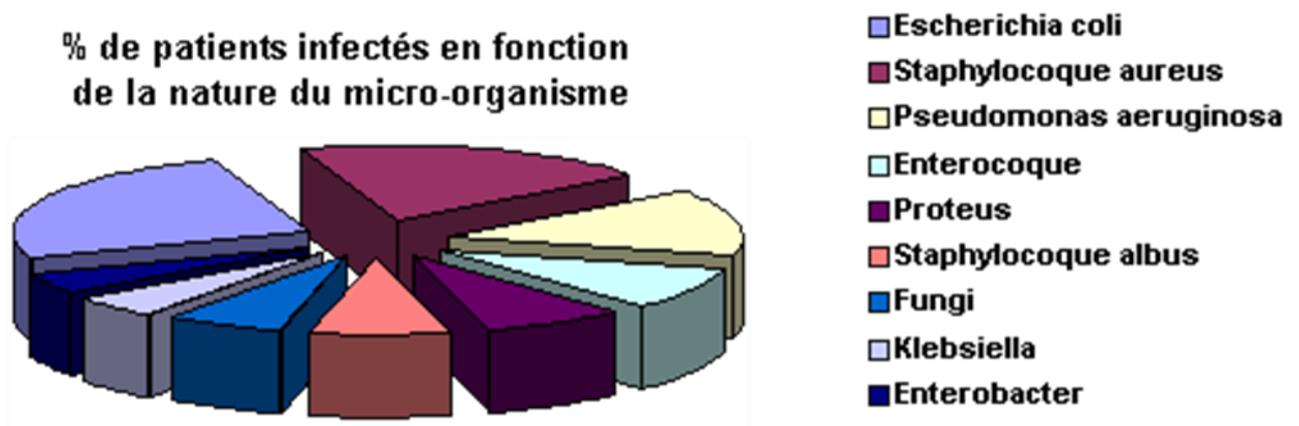
Les agents microbiens impliqués dans les IN sont divers, dont 90% des cas sont causés par des bactéries, parmi celles-ci la *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, la Staphylocoque à coagulase négative, Enterococcus (streptocoques fécaux), Acinetobacter et les Entérobactéries (**kernane et khanouche, 2013**).

#### **3.2. Virus**

Il existe une possibilité de transmission nosocomiale pour de nombreux virus, notamment ceux des hépatites B et C (transfusions, dialyse, injections, endoscopie), le virus respiratoire syncytial, les rota virus et les entérovirus (transmis par contact main bouche et par voie feco-orale), d'autres virus comme le cytomégalovirus, le VIH, le virus Ebola, les virus grippaux, les virus de l'herpès et le virus varicelle zona, sont également transmissibles (**Ducel et al., 2002**).

### 3.3. Parasites et champignons

Certains Parasites (par exemple *Giardia lamblia*) se transmettent facilement chez l'adulte et l'enfant, des nombreux champignons et autres parasites sont des agents opportunistes et provoquent des infections en cas de traitement antibiotique prolongé et d'immunodépression sévère, ils sont une cause majeure d'infection généralisée chez les patients immunodéprimés (figure 3) (Ducel *et al.*, 2002).



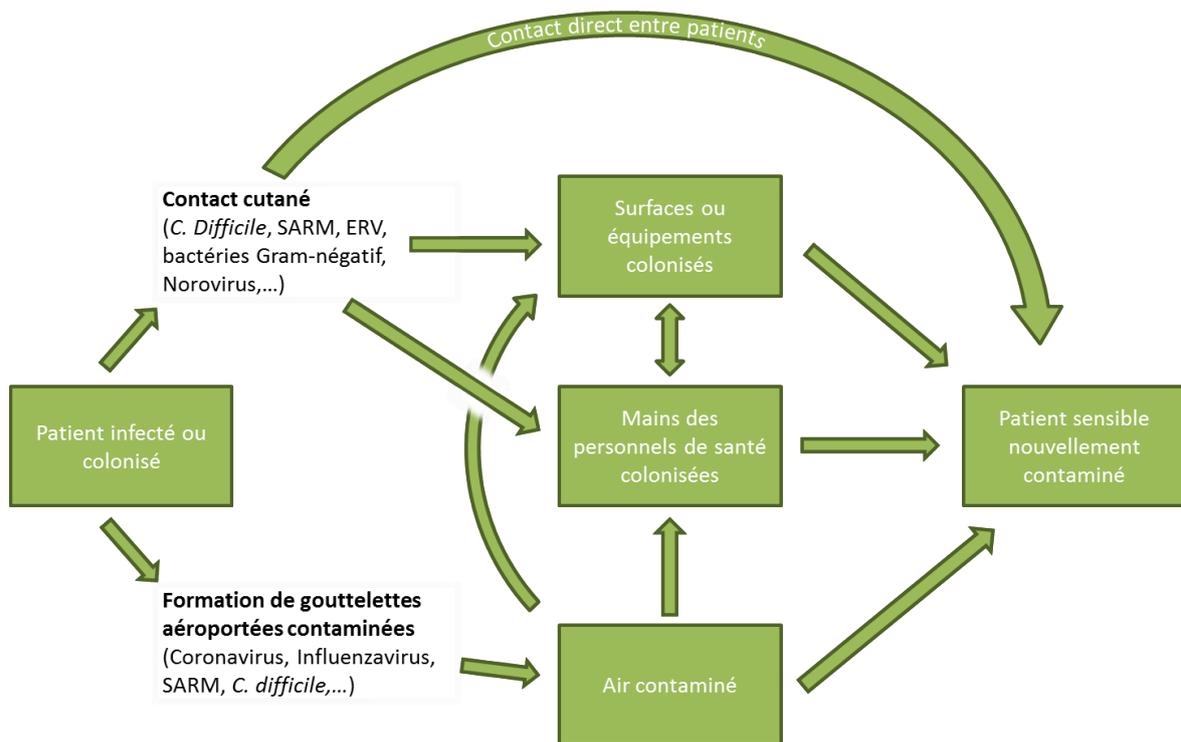
**Figure N°3** : Pourcentage de patients infectés en fonction de la nature du micro- organisme.  
(Bouras et Belarbi. ;2016)

## 4. Le rôle des surfaces de contact dans la dissémination des microorganismes

La contamination croisée survient lors d'un contact entre deux éléments, lorsqu'un transfert de microorganismes survient du premier élément (personne, surface, nourriture ou autre) colonisé vers le second élément (figure 4). Ce dernier présente alors une colonisation par un microorganisme et devient alors un potentiel réservoir de pathogènes. Cette contamination croisée peut survenir via plusieurs voies, notamment par contact direct entre les personnes. Cela a été observé lors d'une étude sur SARM, qui a été retrouvé sur 17% des gants des soignants après qu'ils ont été en contact avec des patients colonisés (McBryde *et al.*, 2004).

Mais les contaminations croisées peuvent également se produire de manière indirecte, à travers l'environnement. (**Hardy et al., 2006**).

L'environnement du patient, qui est notamment représenté par l'air, l'eau (salle de bain) et les surfaces inertes, peut donc présenter une contamination microbienne et joue alors le rôle de réservoir de microorganismes.



**Figure N° 4.** Schéma des voies de transmission des pathogènes. (**Otter et al., 2016 et 2011**).

Parmi les réservoirs de pathogènes, les surfaces de contact dans les établissements de santé jouent un rôle important dans la dissémination d'agents pathogènes et très souvent minimisé. Un microorganisme pathogène a capacité "nosocomial" persiste sur une surface plus longtemps il sera source de transmission d'infection aux patients ou aux travailleurs et joue alors le rôle le rôle de réservoirs des microorganismes. (**Otter et al., 2011**).

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 l'ensemble des objets de maintien entourant le patient tels que les tablettes et les barres latérales de lits, les pieds de perfusions, les accoudoirs de fauteuil, mais aussi les interrupteurs,

les claviers d'ordinateurs ou d'instruments médicaux, les téléphones et les poignées de portes, Les outils portatifs du personnel, comme les stylos ou les stéthoscopes représentent aussi des surfaces entrant souvent en contact avec la peau des patients et des personnels. Ces objets peuvent donc jouer un rôle dans la transmission de microorganismes (**Casey et al., 2011**).

L'implication de l'environnement dans les IAS a été plusieurs fois mise en évidence. Il a été démontré qu'une hospitalisation dans une chambre dans laquelle le patient précédents était infecté par des SARM, ERV, *C.difficile* ou des espèces d'*Acinetobacter* exposait le patient suivant a un risque supérieure d'être infecté par les même organisme même après décontamination (**Weber et Rutala, 2013**).

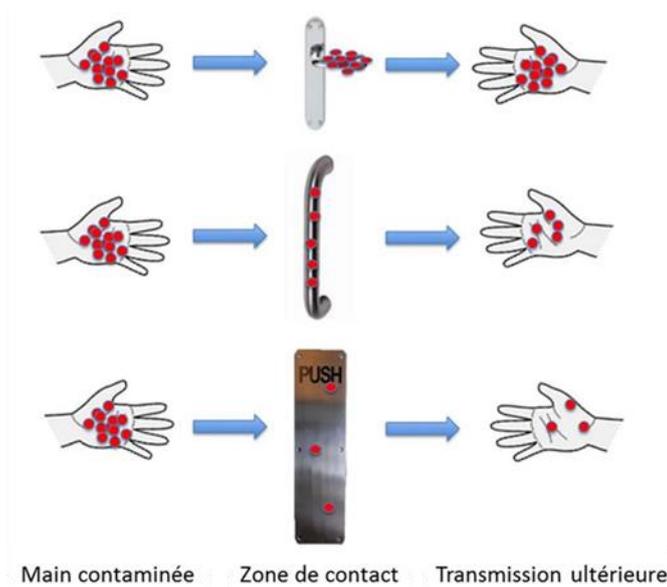
La plupart des surfaces dans les milieux de santé sont en acier inoxydable qui est a priori un matériau inerte, ne provoquant pas d'augmentation de dissémination de germes infectieux mais la réalité montre le contraire.

Des études ont démontré que les surfaces dures telles que l'innox peuvent être contaminées avec des *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, des entérocoques résistants à la vancomycine et des spores de *Clostridium difficile* qui peuvent rester viables pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois (**O'Gorman et Humphreys, 2012**).

Il est difficile d'évaluer l'impact direct que les surfaces de contact contaminées ont dans l'acquisition des infections nosocomiales. Dans une étude, un marqueur ADN a été déposé sur un unique téléphone dans une unité de soins intensifs néonataux. Quatre heures plus tard, ce marqueur a été retrouvé sur des surfaces à travers toute l'unité, ainsi que sur les gants du personnel. Cette dissémination rapide n'est peut-être pas tout à fait représentative de celle d'un microorganisme réel, mais elle donne une idée de l'importance de la contamination croisée se jouant entre les surfaces de contact et les mains du personnel. (**Colin, 2019**).

Certaines surfaces de contact sont particulièrement pointées du doigt du fait de leur utilisation très fréquente et du nombre important d'utilisateurs différents. C'est notamment le cas des poignées de portes et des plaques de poussée, comme le montre une étude réalisée dans deux unités de soins intensifs et une unité de haute dépendance d'un hôpital de neurologie du Royaume-Uni. L'utilisation de six portes des trois unités a été observée sur une période de sept jours. Les résultats ont été montrés que les poignées les plus fréquemment utilisées présentaient globalement des contaminations plus fortes que les poignées beaucoup moins souvent utilisées. De nombreux autres facteurs semblent jouer sur les contaminations des poignées, notamment

l'action à appliquer pour les utiliser (pousser ou tirer) mais également la forme et l'aire des poignées. (Figure 5) (Wojgani *et al.*, 2012).



**Figure N°5 :** Impact potentiel du type de poignée de porte sur la transmission des pathogènes (Wojgani *et al.*, 2012).

Les microorganismes responsables des infections nosocomiales peuvent persister sur des surfaces sèches inanimées pendant plusieurs mois. Le séchage des surfaces exerce une action bactéricide significative, mais son efficacité dépend de la nature de l'organisme et des conditions de température, d'encrassement et d'humidité.

Dans l'ensemble, les bactéries Gram négatives persistent plus longtemps dans les milieux humides que les bactéries Gram positives.

## 5. Les méthodes de lutttes contre la contamination des surfaces

Les méthodes pour diminuer la fréquence et le taux de contamination des surfaces environnementales dans les établissements de santé sont les désinfections de routine c'est-à-dire le nettoyage et/ou la désinfection régulière des surfaces de contact, et les désinfections terminales avec des germicides chimique hors présence humaine (Weber *et al.*, 2013).

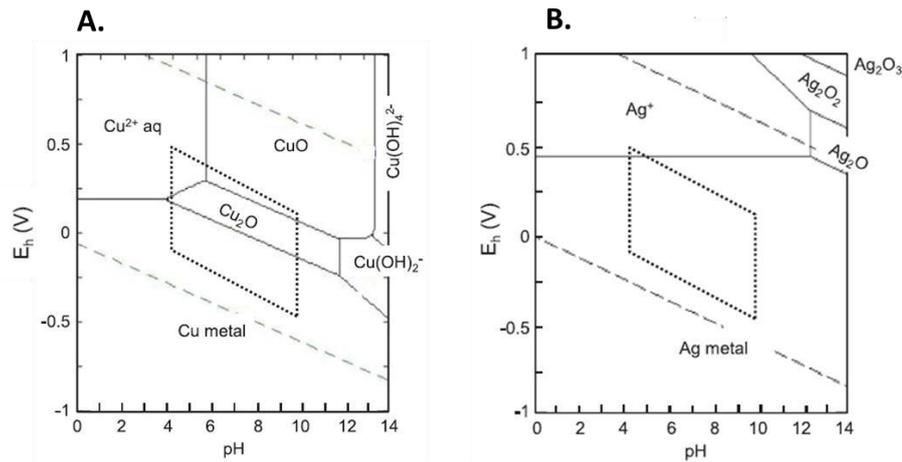
Plus proche, ils ont utilisé la lumière UV ou le peroxyde d'hydrogène en pulvérisation pour la désinfection terminale des surfaces de contact en établissement de santé cette méthode dite " sans toucher" (Weber *et al.*, 2013).

Le nettoyage routinier et terminal des surfaces de contact par les détergents chimiques et la désinfection du matériel portable par les infirmières ne sont pas assez efficaces. Il y a des limites pour cette méthode qui sont le cout et l'augmentation du temps d'inutilisations des chambres entre deux patients (**Hardy et al., 2007**).

Cependant, certains microorganismes peuvent survivre au nettoyage de surface (**Weber et al., 2013**). De surcroit, le nettoyage n'est efficace que pour éliminer une contamination à une instant précise et ne permet pas de lutter contre les futures contaminations, qui peuvent potentiellement survenir quelques instants après le nettoyage si une personne colonisée entre en contact avec la surface (**Hardy et al., 2007**).

Dans ce contexte, un fort intérêt est apparu autour de la production de surfaces dites « **auto- désinfectantes** » (**Weber et al., 2013**). L'approche vise davantage à détruire les microorganismes en incluant un effet antimicrobien à la surface d'intérêt, qui peut prendre des formes très variées. Les propriétés bactériostatiques et bactéricides du triclosan, du dioxyde de titane photo-induit, et des bactériophages sont connues, et chacun de ces concepts peut potentiellement être intégré dans un revêtement de surface afin d'y apporter un pouvoir antimicrobien (**Weber et Rutala, 2013**).

Depuis l'antiquité, l'argent et le cuivre utilisés en médecine et sont les métaux les plus largement étudiés pour leurs propriétés antimicrobiennes. L'argent, utilisé dans la fabrication de tubes endotrachéaux et de sondes urinaires, est le métal disposant chimiquement du meilleur pouvoir antibactérien. Il interagit fortement avec les groupements thiol (-SH) et disulfures (S-S) des protéines membranaires bactériennes, menant à la disruption des processus métaboliques et, finalement, à la mort cellulaire (**Weber et Rutala, 2013**). Si l'activité antimicrobienne des surfaces en argent est démontrée sous certaines conditions définies par la norme JIS Z 2801, soit une température de 35°C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ) et une humidité relative de 90% ou plus, elle est en revanche extrêmement réduite dans les conditions de température et de pression atmosphériques (moins de 1 log de réduction du nombre de bactéries en 9h de contact (**Luo et al., 2017**). Ce phénomène est imputé à la faible capacité d'oxydation de l'argent métallique sous ces conditions : les ions argent ne sont pas relargués depuis la surface, qui ne présente donc pas d'effet antimicrobien (**figure 6**) (**Luo et al., 2017**).



**Figure N°6 :** Diagrammes de Pourbaix du cuivre (A) et de l'argent (B), en fonction du potentiel d'oxydo-réduction  $E_h$  (en volts) et du pH. Le parallélogramme en pointillés indique les conditions rencontrées dans la biosphère. Les lignes diagonales hachurées correspondent à l'eau saturée en oxygène (ligne supérieure) et en hydrogène (ligne inférieure). (Luo *et al.*, 2017).

On préfère alors utiliser du cuivre qui possède, sous sa forme métallique, une excellente capacité à réduire les formes végétatives de tous types de microorganismes. C'est aux propriétés et mécanismes du cuivre que nous allons nous intéresser dans la partie suivante, afin de comprendre pourquoi il s'agit de l'une des solutions les plus prometteuses dans la conception de matériaux et surfaces antimicrobiennes.

**CHAPITRE 02**  
**LES PROPRIETES BIOCIDES DU**  
**CUIVRE.**

## 1. Généralités sur le cuivre

### 1.1. Définition

Élément chimique de symbole Cu et de numéro atomique  $Z = 29$  ; de masse atomique 63.546, le cuivre est un métal rougeâtre, malléable et ductile, qui conduit bien la chaleur et l'électricité. Il résiste à l'air et à l'eau mais se patine lentement en présence de carbonate. Il est présent dans la nature sous forme de minerais de cuivre natif, de minerais oxydés ou sulfurés. En métallurgie, il entre dans de nombreux alliages comme le laiton (cuivre et zinc), le bronze (cuivre et étain), le maillechort (cuivre, nickel et zinc). C'est un métal indispensable dans un grand nombre d'applications domestiques et industrielles (**figure 7**) (Cooksey, 1994).



**Figure N°7 :** Le cuivre à l'état naturel. (Zander, 2009)

Le plus souvent, les différents alliages sont référencés grâce à l'UNS (pour "Unified Numbering System for Metals and Alloys"). Sous ce système, un code est attribué à chaque alliage en fonction de sa composition exacte. Le code se compose d'une lettre correspondant à l'élément majoritaire, suivie de cinq chiffres. Pour tous les alliages de cuivre, les codes se présentent donc sous la forme « Cxxxxx ». Le **tableau1** présente des exemples d'alliages de cuivre fréquemment utilisés dans des tests des effets antimicrobiens.

**Tableau 1.** Exemples d'alliages de cuivre et leurs compositions. (Wilks *et al.*, 2015).

Alliages Codes UNS	Cu	Zn	Sn	Ni	Al	Mn	Fe	Cr	P	Si	Ti	Mg
<i>Cuivres</i>												
C10200	99,9 – 100											
C11000	99,9 – 100											
C18080	99						0,1	0,5			0,1	
C19700	99						0,7		0,3			
<i>Laitons</i>												
C21000	95	5										
C22000	90	10										
<i>Bronzes</i>												
C51000	95		5						0,2			
C61500	90			2	8							
C63800	95				3					2		
C65500	97					1				2		
C68800	74	23			3							
<i>Cupronickels</i>												
C70250	96			3						0,7		0,2
C70600	89			10			1					
C71000	79			21								
C71300	75			25								
C71500	70			30								
C72900	77		8	15								
<i>Cu-Ni-Zn</i>												
C73500	72	10		18								
C72500	65	17		18								
C77000	55	27		18								
<i>Acier inoxydable</i>												
S30400	0			8			74	18				

## 1.2. Historique de l'utilisation du cuivre

Le cuivre est un matériau essentiel pour l'homme depuis la préhistoire. En fait, l'un des "âges" ou étapes majeurs de l'histoire humaine porte le nom d'un alliage de cuivre : le bronze. 9000 avant JC, l'homme utilisait les pépites de cuivre à l'état natif pour réaliser des bijoux (Teli et Sheikh, 2013).

2500 avant J-C, les égyptiens spécialistes de la métallurgie de cuivre fabriquent avec des outils des taille de pierre et réalisèrent les premiers tubes pour le transport de l'eau.

Concernant son utilisation médicale, la première utilisation antimicrobienne connue du cuivre est entre 2600 et 2200 ans avant J-C. Les égyptiens ont utilisé le cuivre pour stériliser les blessures au niveau du torse et pour purifier l'eau buvable.

Le cuivre est utilisé comme biocide par les celtes, les hindous, les pionniers américains et japonais, ainsi que par les habitants d'Afrique et d'Asie, pour traiter les plaies et les

maladies de la peau et 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 et Sorensen, 1985**).

A partir de 1885 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 et Sorensen, 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 et al., 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. (**Grass et al., 2011**).

### 1.3. L'importance de cuivre

Le cuivre est un oligo-élément (**Rakhmetova et al., 2010**). Présent dans l'organisme à faible concentration (1.5 à 3 mg/kg/jour apport quotidien) et sans lequel la vie ne serait pas possible. Cependant, lorsque le cuivre est en excès, il est également très toxique (**Esperito-Santo et al., 2011**). Le cuivre est nécessaire au bon fonctionnement de certains enzymes, ces enzymes sont des protéines qui permettent d'activer des réactions chimiques. Le métal rouge intervienne dans le métabolisme de fer, favorisent ainsi la formation des globules rouge et d'hémoglobine. L'hémoglobine est une protéine qui permet de transporter l'oxygène à travers le sang. Le cuivre intervienne dans les métabolismes : lipides, glucides et protéines. Il joue le rôle d'antioxydant c'est-à-dire il va permettre de lutter contre le stress oxydant au sein de cellule et la détérioration des cellules. (**Ren et al., 2009 ; Ruparelia et al., 2008**).

Il est essentiel et nécessaire pour la stimulation du système immunitaire contre les infections et un élément essentiel pour maintenir l'homéostasie. Cependant, pour les bactéries, le cuivre n'est pas un élément essentiel. Il joue un rôle bénéfique pour les organismes

supérieurs (animaux) et non pour les organismes inférieurs (virus et bactéries). Donc sa présence à l'intérieur de la cellule est considérée comme étrangère. Il est connu toxique envers les microorganismes (**Talantikit,2014**).

#### 1.4. Le déficit en cuivre

En 1928 il fut démontré qu'un déficit de cuivre induisait une anémie chez des rongeurs (**Colin, 2019**). 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. Parmi eux : des altérations de production d'énergie, des modifications du métabolisme du glucose et du cholestérol, une augmentation des dommages oxydatifs et une augmentation de la concentration en fer dans les tissus sont également observées (**Uriu-Adams et Keen, 2005**).

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 (**Colin, 2019**).

Un déficit en cuivre est également associé à une diminution du nombre de cellules sanguines (Cytopénie) et à une myélopathie, le déficit se voit essentiellement après une chirurgie digestive.

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 (**Colin, 2019**). 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 et Keen, 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 (**Hodgkinson et Petris, 2012**).

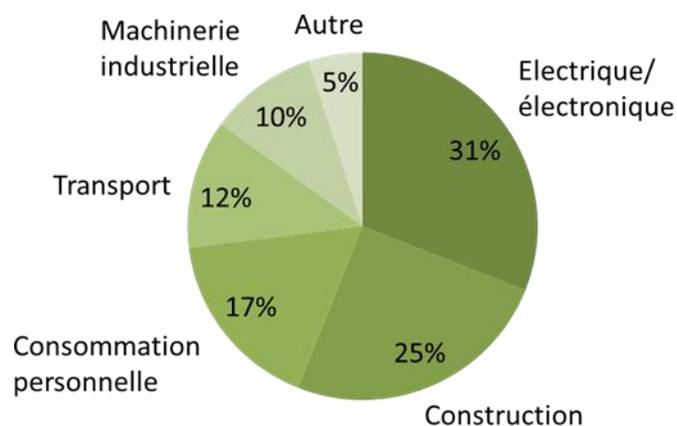
Le cuivre est donc physiologiquement très important pour son potentiel redox. Au-delà de cela, il peut aussi être utilisé pour lutter contre les infections par administration orale ou locale.

### 1.5. Toxicité de cuivre

Le cuivre est un oligo-élément essentiel pour la vie et son homéostasie cellulaire est strictement régulée, en effet le cuivre peut s'avérer toxique en cas d'excès, cette toxicité est principalement due à ses hauts potentiels redox générant des radicaux hydroxyles hautement réactifs qui peuvent endommager les protéines et les lipides membranaires ainsi que les acides nucléiques. Le cuivre peut également interagir avec les protéines et les enzymes impliquées dans le maintien de la stabilité du génome, concernant la toxicité du cuivre de nombreux éléments comme la taille, la morphologie, la surface, la cristallinité, la composition élémentaire ou encore la solubilité du cuivre sont à considérer (Vincent, 2017).

### 1.6. Application et contact avec des surfaces en cuivre

Les applications du cuivre sont très diversifiées (figure 8). Par exemple, une majorité (31%) de la quantité de cuivre est utilisée dans la fabrication de composants électriques ou électroniques, qui n'ont pas pour vocation à entrer régulièrement en contact physique avec des personnes. Cependant, le cuivre permet également de concevoir des dispositifs médicaux comme les dispositifs intra-utérins, où le cuivre est utilisé pour son action spermicide. Ces dispositifs, contenant plus de 99% de cuivre, entre alors en contact constant avec les muqueuses. De même, certaines prothèses contiennent du cuivre (Fage *et al.*, 2014). Ces dispositifs sont de plus en plus utilisés et sont reconnus comme non néfaste pour la santé de la personne (Hostynek et Maibach, 2003).



**Figure N°8 :** Consommation mondiale de cuivre (Fage *et al.*, 2014).

Le contact avec des composés contenant du cuivre survient régulièrement, notamment lors de l'utilisation de pièces de monnaies. Les euros, par exemple. Les pièces de monnaie entre en contact presque quotidiennement avec la peau, mais, la plupart du temps, ce contact est très bref.

Dans de très rares cas, un contact continu, ou très fréquent, sur de longues périodes avec des objets en cuivre peut être à l'origine de dermatites, d'urticaire ou d'allergies, surtout lors de contacts cutanés. Ces cas restent cependant exceptionnels, car le cuivre possède un pouvoir de sensibilisation très faible et est considéré comme un métal non nocif pour la santé (Hostynek et Maibach, 2003 ; Fage *et al.*, 2014).

## 2. Propriétés antibactériennes du cuivre

L'homme a exploité les propriétés naturellement antibactériennes du cuivre depuis les tous premiers âges, il a été clairement démontré par de nombreuses études scientifiques menées depuis des décennies que le cuivre est capable d'éradiquer les bactéries les plus résistantes, les moisissures et les virus (O'Gorman et Humphreys, 2012).

La littérature scientifique cite l'efficacité du cuivre pour tuer et inactiver plusieurs types de bactéries pathogènes, moisissures et virus dont : *Acinetobacter baumannii*, *Adénovirus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, *Helicobacter pylori*, virus de la Grippe A (H1N1), *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Poliovirus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, entérocoque résistant, staphylocoque doré résistant à la Vancomycine et à la méthicilline (Warnes et Keevil, 2011).

### 2.1. Mécanismes d'action du cuivre

La destruction des microorganismes en contact du cuivre ne résulte pas d'un simple mécanisme mais d'une multitude de facteurs (O'Gorman et Humphreys, 2012).

#### 2.1.1. Stress oxydatif

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  $\text{Cu}^+$  et  $\text{Cu}^{2+}$ . Ceci permet au cuivre d'agir en catalyseur dans la production d'espèces réactives de l'oxygène comme les radicaux hydroxyles ( $\text{OH}^\cdot$ ) et les anions superoxydes ( $\text{O}_2^\cdot-$ ) (O'Gorman et Humphreys, 2012).

Des différentes recherches montrent que les radicaux hydroxyles ne sont pas principalement responsables des destructions cellulaires par le mécanisme du cuivre, alors que ce sont les ions super oxydes  $\text{Cu}^+$  qui interviennent en premier lieu contre les bactéries, puis les ions  $\text{Cu}^{2+}$  qui continuent sur le long terme (Weaver *et al.*, 2009).

### 2.1.2. Dépolarisation des membranes cytoplasmiques

Les ions cuivre peuvent rentrer en concurrence avec les ions  $Zn^{2+}$  ou autres ions sur d'importants sites de liaison aux protéines, ceci menant à des changements conformationnels et à la perte des fonctions des protéines (**O'Gorman et Humphreys, 2012**). Il peut ainsi inactiver les enzymes cytoplasmiques servant à la fabrication de chaînes ramifiées d'acides- aminés surtout du glutamate et de potassium, ce qui suggère des lésions sélectives sur la membrane plasmique (**Esperito-santo et al., 2011**).

Certaines études montrent que la dépolarisation des membranes cytoplasmiques est le mécanisme principal de l'effet antimicrobien du cuivre car le contact des cellules bactériennes avec le cuivre ne les brise 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 et al., 2011**).

### 2.1.3. Désintégration de l'ADN :

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* résistantes à la méticilline suggèrent que c'est le matériel génétique qui est dégradé, ils ont été aussi démontrés que les ions cuivre ont la capacité de changer l'arrangement de l'ADN en s'y attachant et en changeant sa conformation (**Noyce et al., 2007**).

Des études faites par Warnes et Keevil (2011) suggèrent que la dégradation de l'ADN est une part active du mécanisme de mort cellulaire par le cuivre. Ils avancent que l'ADN est la cible principale de la toxicité du cuivre, ce qui mène à une fragmentation rapide de l'ADN immédiatement lors du contact aux ions cuivreux et qui apparaît au premier stade de la mort cellulaire.

D'autres auteurs suggèrent que la désintégration de l'ADN n'est qu'un phénomène secondaire (**Esperito Santo et al., 2011**).

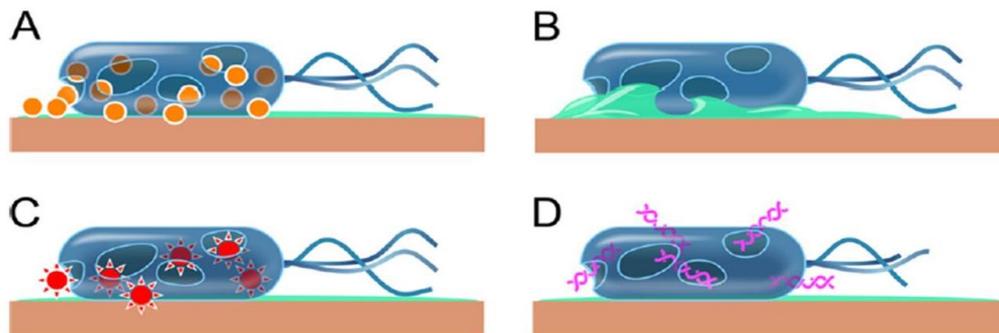
A ce point des connaissances, il apparaît que la destruction des microorganismes par contact avec le cuivre arrive successivement par (**Esperito santo et al., 2011**) :

- 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

En 2011, Grass *et al.* ont proposé un modèle global de l'action antibactérienne du cuivre regroupant les principaux mécanismes identifiés (**figure 9**). Les auteurs ont classé les mécanismes selon l'ordre de survenue probable suivant.



**Figure N°9** : Schéma des évènements successifs se produisant lors du contact d'une bactérie avec une surface sèche à haute teneur en cuivre (**Grass *et al.*, 2011**).

A : Le cuivre se dissout de la surface métallique et induit des dommages sur l'enveloppe bactérienne.

B : La bactérie perd son potentiel de membrane et est vidée de son contenu cytoplasmique.

C : Les ions  $\text{Cu}^+$  et  $\text{Cu}^{2+}$  pénètrent dans la bactérie et réagissent avec des espèces oxygénées, aboutissant à la formation de ROS.

D : L'ADN bactérien est libéré dans le milieu et dégradé. (**Grass *et al.*, 2011**).

L'analyse de l'ensemble des études dont nous avons parlé précédemment permet d'affirmer que ce schéma représente très certainement la cascade de mécanismes impliqués chez *E. coli* et *Salmonella* sp (**Warnes et Keevil, 2011**), mais que les mécanismes impliqués chez les coques à Gram positifs comme les SARM et ERV sont plus complexes et plus controversés (**Espitiro- Santo *et al.*, 2012**).

## 2.2. Mécanismes de résistance au cuivre

Les micro-organismes (en excluant les virus), (**Borkow et Gabbay, 2009**) ont développés des systèmes complexes pour maintenir des taux précis d'ions cuivre au niveau

intracellulaire. Quatre mécanismes de résistance bactérienne au cuivre sont apparus (**Hasman et Aarestrup, 2002 ; Espirito Santo et al., 2008 ; O'Gorman et Humphreys, 2012**) :

- Exclusion du métal par la barrière de la perméabilité ou maintien de l'ion toxique hors de la cellule (réduction de l'absorption).
- Pompage par efflux très spécifique (élimination des ions toxiques qui sont entrés dans la cellule au moyen de systèmes impliqués dans le transport de cations ou d'anions). Ces pompes efflux peuvent être des ATPases ou des canaux chimiosmotiques.
- Séquestration intracellulaire ou extracellulaire par des composants fixateurs d'ions métalliques spécifiques et/ou ségrégation en composés complexes.
- Détoxification enzymatique (oxydoréduction) qui convertit un ion très toxique en un ion moins toxique.

Les deux premiers mécanismes peuvent être groupés sous le terme éloignement (maintenir à distance) alors que les deux derniers sont connus comme des mécanismes de séquestration.

Les pressions sélectives exercées par les environnements chargés de métaux ont entraîné le développement de systèmes de résistance pour la plupart des métaux. Ces systèmes sont surtout de type plasmidique, très spécifiques et sont présents virtuellement chez tous les groupes bactériens. Les modifications dans la paroi cellulaire, la membrane, ou l'enveloppe d'un microorganisme sont des exemples d'exclusion du métal par la barrière de la perméabilité membranaire. Ce mécanisme est une tentative effectuée par l'organisme pour protéger les composants cellulaires essentiels sensibles aux métaux, un exemple frappant est l'exclusion de  $\text{Cu}^{2+}$  résultant de l'altération de la production de la protéine porine au niveau du canal membranaire chez *E. coli* (**Espirito Santo et al., 2011**).

### 3. L'application de cuivre en tant qu'antimicrobien dans les établissements santé

Les résultats très prometteurs obtenus lors des tests *in vitro* sur l'efficacité antimicrobienne des surfaces de cuivre ont engendré un intérêt général pour ces matériaux. Les applications potentielles sont très variées et essentiellement destinées aux établissements de santé, mais pas seulement. Nous allons détailler quelques applications envisagées pour des surfaces composées de cuivre.

#### 3.1. Systèmes de distribution d'eau et d'air

Aujourd'hui, le cuivre est le matériau le plus utilisé dans le monde pour la distribution d'eau potable. Utilisé pour ses remarquables propriétés de résistance à la corrosion, il permet également de réduire la croissance de nombreuses bactéries. Son utilisation également possible pour le contrôle du développement de *Legionella pneumophila* (O'Gorman et Humphreys, 2012).

L'étude de Lu *et al* (2013), a montré que CuO-10NP provoquait une inhibition de la croissance *Legionella pneumophila* en fonction de la concentration et du temps d'exposition. Mais Giao *et al* (2015), ont mené une étude récente en incorporant *L.pneumophila* dans des biofilms polymicrobiens d'eau potable formés sur cuivre, polychlorure de vinyle(PVC) et polyéthylène réticulé (PEX), et des biofilms mono-espèces de *L. pneumophila* formés sur cuivre et PVC non plastifié, il a testé l'activité antibactérienne de cuivre sur *L. pneumophila* par rapport à d'autres surfaces par hybridation d'acide nucléique peptidique (PNA). Les résultats ont montré que le cuivre n'est pas directement efficace pour tuer *L. pneumophila* et a souligné l'intérêt d'une interprétation correcte des études démontrant l'inactivation de *L. pneumophila* par les surfaces de cuivre dans l'eau potable biofilms d'espèces poly microbiennes.

Cervantes *et al* (2013), ont testé quatorze micro-organismes isolés de patients présentant une IAS par suspension directe de colonies dans une solution saline et de l'eau dans des récipients en cuivre et en polychlorure de vinyle. Ils ont observé une réduction de  $10^4$ UFC /ml à 0 UFC / ml dans les 2 premières heures de contact uniquement avec des récipients en cuivre.

Dans l'étude de Furthermore *et al* (2012), ils ont montré aussi que l'utilisation d'un tuyau en cuivre permet une dégradation accélérée du chlore conduisant à la formation de sous-produits de désinfection au chlore.

**• Traitement de l'eau potable**

Dans une étude présentée par Sudha *et al.* (2009), ont montré que l'eau potable dans les vaisseaux en cuivre permettent des avantages antimicrobiens en tuant les bactéries entériques. Ils ont démontré qu'aucune bactérie (*E. coli*, *Salmonella typhi* ou *Vibrio cholera*) n'était récupérable lorsqu'elle était cultivée sur des milieux conventionnels après seulement une nuit d'incubation à température ambiante dans des pots en cuivre ou des bouteilles en verre contenant une bobine de cuivre.

**• Système de Chauffage, ventilation, et climatisation**

Les propriétés antimicrobiennes du cuivre sont également utilisées dans les systèmes de climatisation, les systèmes de ventilation et de chauffage (CVC), qui sont des terrains fertiles pour les micro-organismes comme les virus, les bactéries et les champignons.

Schmidt *et al* (2012), ont réalisé une étude comparative sur les différences entre l'activité antimicrobienne des quatre échangeurs de chaleur en cuivre et quatre en aluminium, après quelques semaines d'utilisation, les échangeurs en aluminium présentaient des biofilms bactériens et 11 411 UFC/cm<sup>2</sup> en moyenne, contre seulement 3 UFC/cm<sup>2</sup> dans des échangeurs en cuivre. De même, les contaminations par des champignons étaient beaucoup moins importantes dans les échangeurs de chaleur en cuivre (<1 UFC/cm<sup>2</sup> contre 378 UFC/cm<sup>2</sup> dans les échangeurs en aluminium)

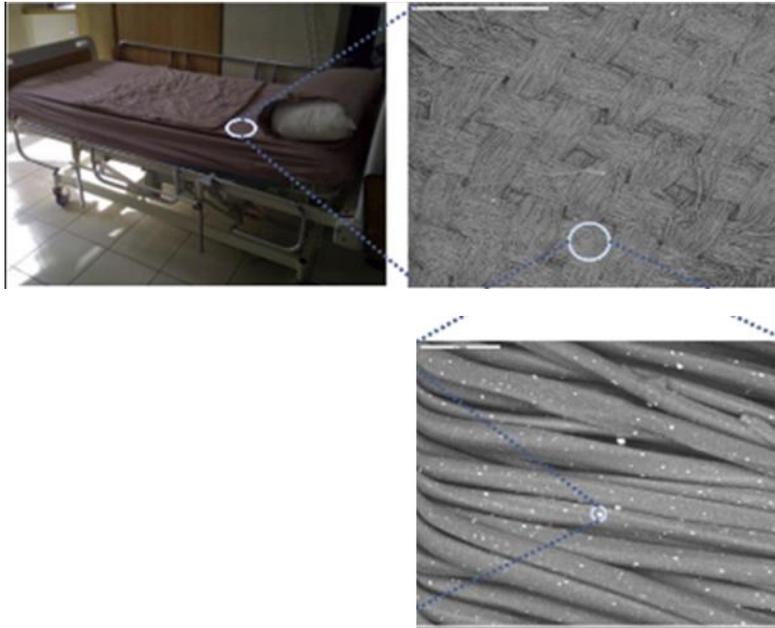
D'après cette étude ont conclu que le cuivre a des propriétés antimicrobiennes et peut être pris en considération pour remplacer l'aluminium dans les systèmes CVC, en particulier dans les zones à haut risque d'IAS. Cependant, des études sont encore nécessaires sur les microorganismes résistants avant une éventuelle application dans les unités de soins.

**3.2. Textiles**

Les textiles représentent un milieu particulièrement propice au développement des microorganismes (Vincent *et al.*, 2016). Et les textiles contaminés dans les hôpitaux contribuent à la transmission endogène, par contact indirect et par aérosol des agent pathogènes nosocomiaux.

Au cours des dernières années une nouvelle technologie a été développée qui intègre de manière permanente des particules d'oxyde de cuivre dans des matériaux polymères.

Une étude a été menée dans le service des traumatismes crâniens qui est un service de 35 lits. Les données ont été recueillies au cours de deux périodes parallèles de 6 mois. Au cours de la période A, le linge d'hôpital ordinaire non biocide a été utilisé dans le service. Au cours de la période B, tous les draps, tains d'oreiller, chemises de patients, pantalons de patients, blouses de patient ont été remplacés par des produits imprégnés d'oxyde de cuivre (**figure 10**) (**Lazary et al., 2014**).



**FigureN°10 :** Deux images d'une taie d'oreiller par microscope électronique à balayage (**Lazary et al., 2014**).

Les points blancs sont les particules d'oxyde de cuivre incrustées dans les fibres de polyester.

Au cours de la période B par rapport à la période A, il y a eu une réduction de 24% des IAS pour 1000 jours d'hospitalisation ( $P < 0.05$ ), une réduction de 47% du nombre de jours de fièvre ( $38.5^{\circ}\text{C}$ ) pour 1000 jours d'hospitalisation ( $p < 0.01$ ) et une réduction de 32.8 du nombre total de jours d'administration d'antibiotique pour 1000 jours d'hospitalisation ( $P < 0.0001$ ) (**Lazary et al., 2014**).

Cette étude indique que le taux des infections nosocomiales pourrait être réduits simplement en remplaçant les produits textiles utilisés dans le service par des textiles biocides contenant de l'oxyde de cuivre.

Dans l'étude suivante, les résultats décrits ont été obtenus par des laboratoires d'essai indépendants en utilisant deux types de tissus : L'un tissus contenant uniquement des fibres de coton non traitées (tissus témoins). Et l'autre tissus contenant 20% des fibres de cuivre (appelés

tissus de cuivre).

Les textiles imprégnés d'oxydes de cuivre ont permis de réduire de plus de 2logs le nombre de bactéries *E.coli* et *S. aureus* dans les 2h suivant leur exposition aux tissus cuivre.

Le tissu de cuivre a réduit aussi le nombre de champignons viables (*Candida albicans*). A la base de ce résultat, ils données des chaussettes contenant 10% de fibres cuivrées à 50 personnes souffrant d'une infection mycosique au niveau des pieds. Toutes les 50 personnes ont senti un soulagement des démangeaisons en un à deux jours, et les cloques et fissures caractéristiques de l'infection se sont résorbées sous 6 jours (**Borkow et Gabbay, 2004**).

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 et Gabbay, 2004**).

### 3.3. Stéthoscopes

Plusieurs études ont suggéré que les stéthoscopes peuvent agir comme un moyen de la transmission de bactéries d'un patient a l'autre. Dans une étude, des cultures de 200 stéthoscopes ont été analysées. 80% des stéthoscopes hébergeaient des bactéries. La plupart des microorganismes identifiés étaient à Gram positif (**Smith et al., 1996**). La fréquence de désinfection de ces outils est très variable : dans une étude récente, seulement 24% des membres du personnel déclarent désinfecter leur stéthoscope après chaque utilisation (**Muniz et al., 2012**).

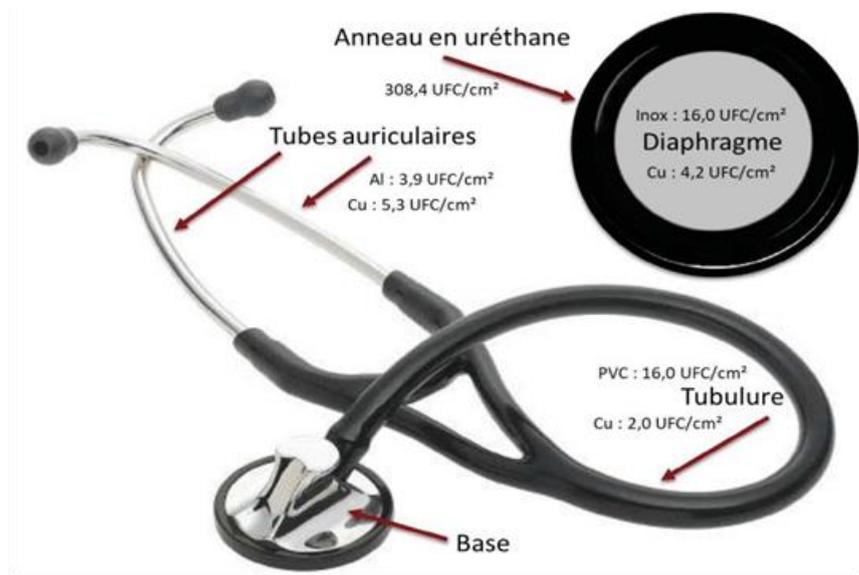
L'étude de Schmidt *et al* (**2017**), impliquait l'évaluation d'un stéthoscope manuel ont remplacé différents composants de stéthoscopes par des analogues contenant 90% de cuivre, les parties rigides étant remplacées par un cupronickel (C70600) et les parties souples par un alliage bronze-silicone (C87610) (**figure 11**). Après une semaine d'utilisation normale par le personnel, les contaminations des différentes parties des stéthoscopes ont été échantillonnées et analysées. Les contaminations ont été évaluées sur quatre composants : les tubes auriculaires, la tubulure, le diaphragme et l'anneau en uréthane (pas d'équivalent en cuivre pour ce dernier).

Les résultats montrent une très nette différence entre les contaminations sur les éléments en cuivre et sur les éléments standard. Au niveau des diaphragmes, la contamination moyenne est deux fois plus faible sur cuivre (5 UFC/cm<sup>2</sup>) que sur contrôle (10 UFC/cm<sup>2</sup>) (**Schmidt et al., 2017**).

Deux autres surfaces touchées ont été évaluées de manière similaire. Le premier était le tube binaural, la différence entre les deux matériaux était significative (p< 0.0001). Une

concentration moyenne de  $10^8$  CFU/cm<sup>2</sup> a été récupérée du tube binaural témoin, tandis qu'une valeur moyenne de 2 CFU/cm<sup>2</sup> a été récupérée du tube binaural en cuivre. Le second était les tubes auriculaires en aluminium, et contrairement aux autres surfaces en cuivre, ils avaient une charge microbienne inférieure (4 CFU/cm<sup>2</sup>) à celle observée avec les tubes auriculaires en cuivre (5 CFU/cm<sup>2</sup>) (**figure 11**).

D'après ces résultats ils suggèrent que la fabrication de ce dispositif médical en cuivre et régulièrement utilisé avec un programme de contrôle limiterait la propagation des agents infectieux dans les établissements de santé.



**Figure N°11** : Stéthoscopes utilisés dans l'étude de Schmidt *et al.*, 2017.

Al : aluminium ; Cu : alliage de cuivre ; PVC : polychlorure de vinyle. (Schmidt *et al.*, 2017).

CHAPITRE 03  
PARTIE DEVELOPPEE SUR  
LES TRAVAUX  
PRECEDENTS.

## 1. Analyse de l'efficacité du cuivre

### 1.1. Techniques d'inoculation des microorganismes sur le cuivre in vitro

Les modes d'application des microorganismes sur les surfaces de cuivre sont très importants à considérer, deux techniques expérimentales principales ont été décrites depuis, une technique d'inoculation humide et une technique d'inoculation sèche. Dans les deux techniques, les températures et l'humidité relative sont modifiées pour mieux correspondre aux paramètres intérieurs (**O'Gorman et Humphreys, 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 supérieure à la température ambiante de 35°C et une humidité élevées >90 % 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 et Humphreys, 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**).

### 1.2. 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 et Humphreys, 2012**) (**Esperito Santo 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  $(1,8 \pm 0,5) \times 10^4$  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  $(1,5 \pm 0,3) \times 10^8$  atomes de cuivre/cellules après 3h, temps pour lequel toutes les bactéries *E.coli* étaient morte (**Esperito**

**Santo et al., 2011).**

Les cellules dissolvent et accumulent activement des ions cuivre des surfaces en cuivre en milieu humide (**Esperito Santo et al., 2011**).

### **1.3. 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 ( $\approx 1\mu\text{L}$ ) 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, peut refléter plus précisément le scénario clinique.

Ce qui permet un contact direct de toutes les cellules au métal (**O'Gorman et Humphreys, 2012**) (**Grass et al., 2011**) (**Esperito Santo et al., 2011**).

L'accumulation de cuivre dans les cellules exposées à une surface en cuivre en milieu sec est de  $(3,8\pm 1,3)\times 10^9$  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 et al., 2011**).

### **1.4. Comparaison des deux méthodes pour un Entérocoque -Résistant à la Vancomycine (EVR)**

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 et al., 2011**).

Une équipe a comparé une technique d'inoculation « humide » à une technique d'inoculation « sèche », les deux techniques consistent à déposer  $10^7$  bactéries (*Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*) étalées sur  $1\text{ cm}^2$  : par la technique « humide » le volume déposé est de  $20\ \mu\text{L}$  tandis qu'avec la technique « sèche » le volume est seulement de  $1\ \mu\text{L}$  (donc 20 fois plus concentré) ce qui permet un séchage en seulement quelques secondes (**Warnes et Keevil, 2011**). La mort bactérienne était beaucoup plus rapide par la technique « sèche » : 10 minutes seulement, contre 60 minutes par la technique « humide » pour éliminer une même charge de  $10^7$  *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*).

D'autres études ont obtenu des tendances similaires en comparant des techniques d'inoculation « humide » et « sèche » sur *E. coli* et *Deinococcus radiodurans* (**Santo et al., 2011**), *P. aeruginosa* (**Elguindi et al., 2009**), montrant à chaque fois une inactivation beaucoup plus rapide des bactéries lors d'une inoculation « sèche », l'effet antibactérien des surfaces de

cuivre ou alliages de cuivre est donc beaucoup plus important en milieu sec, ce qui paraît très avantageux dans leur utilisation en tant que surfaces de contact .

La norme ISO 22196, est certes là 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 élevée, 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.

## 2. La confirmation in vitro de l'efficacité biocide des surfaces en cuivre

Des études ont été publiées, qui démontrent la capacité de cuivre pour inactiver une multitude de bactéries, de champignons et de virus en laboratoire, il s'agit notamment du SARM, des entérocoques, des *Pseudomonas* spp, des *Acinetobacter* spp, des *Klebsiella* spp, des *Escherichia coli*, des *Listeria* spp, des *Campylobacter* spp, des *Salmonella* spp, *Staphylococcus warnerii*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Candida* spp, la majorité de ces études de laboratoire ont été réalisées à l'aide d'une technique d'"inoculation humide" et il existe de grandes variations dans les températures d'incubation, l'humidité relative et la teneur en cuivre des alliages testés.

### 2.1. La comparaison entre l'efficacité d'un alliage contenant du cuivre et un métal contenant des ions argent.

Alors que les métaux d'argent et les ions d'argent ont été les premiers à être utilisés comme un agent antimicrobien, des évidences montrent que les agents antimicrobiens à base de cuivre seraient plus efficaces que l'argent, en offrant des avantages comme la réduction des coûts et des effets toxiques sur les cellules eucaryotes (**Hostynek et Maibach, 2004**).

L'effet antimicrobien des nanoparticules de cuivre contre de nombreux organismes a été rapporté dans diverses études (Michels *et al.*, 2009 ; Ruparelia *et al.*, 2008 ; Yoon, Hoon Byeon, Park, Hwang, 2007).

Dans une expérience, ils ont été comparés l'efficacité antibactérienne de différents matériaux sur une souche de SARM. Nous pouvons citer les huit matériaux (**tableau 2**) comparés :

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

**Tableau 2** : Composition en pourcentage des différents alliages utilisés lors de cette étude (Michels *et al.*,2009).

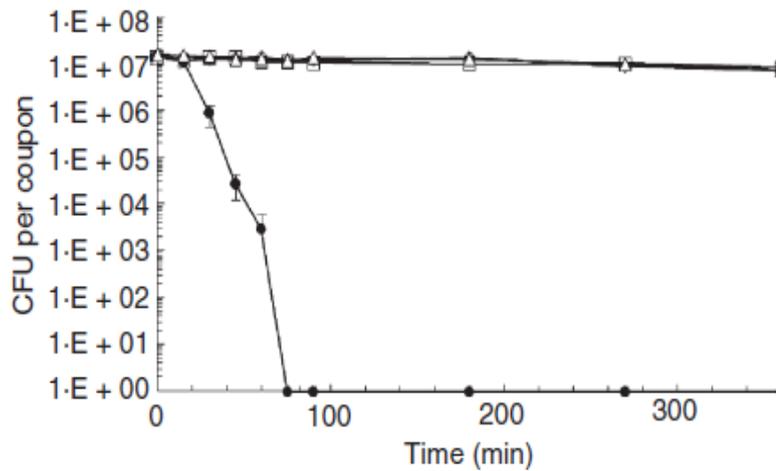
composition alliage	Cu	Zn	Sn	Ni	Fe	Cr	P	Ag
Cuivre	99-90							
Bronze	95		5				0-2	
Cupronickel	90			10				
Laiton	70	30		18				
Maillechort	65	17						
Inox				8	74	18		2-5
Argent								2-5

Pour cette étude,  $2 \times 10^7$  CFU de SARMs sont inoculés sur chaque matériau étudié en carré de  $1 \times 1$ cm ou de  $2,54 \times 2,54$ cm (Michels *et al.*,2009).

Les matériaux inoculés sont exposés à différentes températures et % d'humidité (Michels *et al.*, 2009).

A une température approximative de  $22^\circ\text{C}$  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 *et al.*,2009).

Pour l'étude les données présentées dans la **Figure12** indiquent que le matériau contenant des ions argent, Ag-A, est efficace dans les conditions de forte humidité et de température élevée,  $>90\%$  HR et  $\sim 35^\circ\text{C}$ , de la norme JIS Z 2801, ainsi qu'à  $>90\%$  HR et  $\sim 20^\circ\text{C}$ . Cependant, l'Ag-A ne présente aucune efficacité antimicrobienne significative à  $\sim 20\%$  d'humidité relative et  $35^\circ\text{C}$ , et surtout à  $\sim 24\%$  d'humidité relative et  $20^\circ\text{C}$ , où cette dernière est typique des environnements intérieurs.



**Figure N°12 :** La viabilité des SARMs à 22°C et 50% HR sur cuivre C11000(●). Deux matériaux contenant des ions argent, Ag-A (Δ), et Ag-B (◇) et acier inoxydable S30<400(□).(Michels *et al.*,2009).

En revanche, pour toutes les combinaisons d'humidité et de température, les cinq alliages de cuivre présentaient tous une réduction de >5.5 à >6.4 log dans le SARM viable après 24 heures.

**Tableau 3 :** réduction log T<sub>0</sub> du SARM vivant par rapport au contrôle en acier inoxydable S304 après 24h à >90% RH et ~35°C, >90% RH et ~20°C, ~20% RH et 35°C ou ~24% RH et ~20°C.

Materials	>90% RH*	>90% RH	~20% RH	~24% RH
	~35°C	~20°C	~35°C	~20°C
C11000: Cuivre	>6.4log	>6.1log	>5.5 log	>5.9 log
C51000: bronze	>6.4log	>6.1log	>5.5 log	>5.9 log
C70600: Cu-Ni	>6.4log	>6.1 log	>5.5 log	>5.9 log
C26000: Laiton brass	>6.3 log	>6. 1log	>5.5 log	>5.9 log
C75200: Cu-Ni-Zn	>6.4 log	>6.1 log	>5.5 log	>5.9 log
Ag-A†	>6.4 log	5.9 log	0	<0.2 log

\* condition de test d'humidité et de température élevées du protocole JIS Z2801.

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 ( **tableau 3**) (**Michels et al.,2009**).

Dans l'étude de Yoon, il a regardé l'effet antibactérien des nanoparticules d'argent et de cuivre sur les souches *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis*, il remarque que le ratio des bactéries mortes augmente lorsque les concentrations de NPs augmentent. (Plus de 70, 80ug/mL) (**Yoon et al., 2007**). D'autres nanoparticules de cuivre et d'argent ont été étudiées par l'équipe de Ruparelia, et les conclusions sont similaires à l'équipe de Yoon, il conclut que les effets antibactériens des nanoparticules de cuivre et argent sont dépendants de la concentration des nanoparticules et de la concentration en bactéries initialement (**Ruparelia et al., 2008**).

## **2.2. L'efficacité des alliages de cuivre sur les bactéries et les champignons**

Une étude a été réalisée par Mehtar et son équipe. Différents coupons de métaux ont été testés, parmi eux, du cuivre à 99%, du laiton à 70% de cuivre (br), un alliage de cuivre/nickel (CuNi) à 90% de cuivre, un alliage d'argent/nickel (NiAg) contenant quand même 55% de cuivre, du laiton contenant 62% de cuivre(DZR), de L'acier inoxydable (SS) et du PVC utilisé comme control. (**Mehtar et al., 2008**).

Chaque ensemble de coupons s'est vu attribuer un code qui a été brisé à la fin de l'étude. Les coupons ont été stérilisés par autoclavage puis enflammés avec de l'éthanol à 70 %, et stockés dans des boîtes de Pétri stériles.

Ils ont utilisé différents Souches bactériennes et fongiques, parmi eux, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) ont été isolées au niveau de plaies et au niveau endotrachéales de patients admis en soins intensifs, la souche d'*Acinetobacter baumannii* utilisée était un isolat résistant aux antibiotiques multiples provenant d'un patient de l'unité des brûlés.

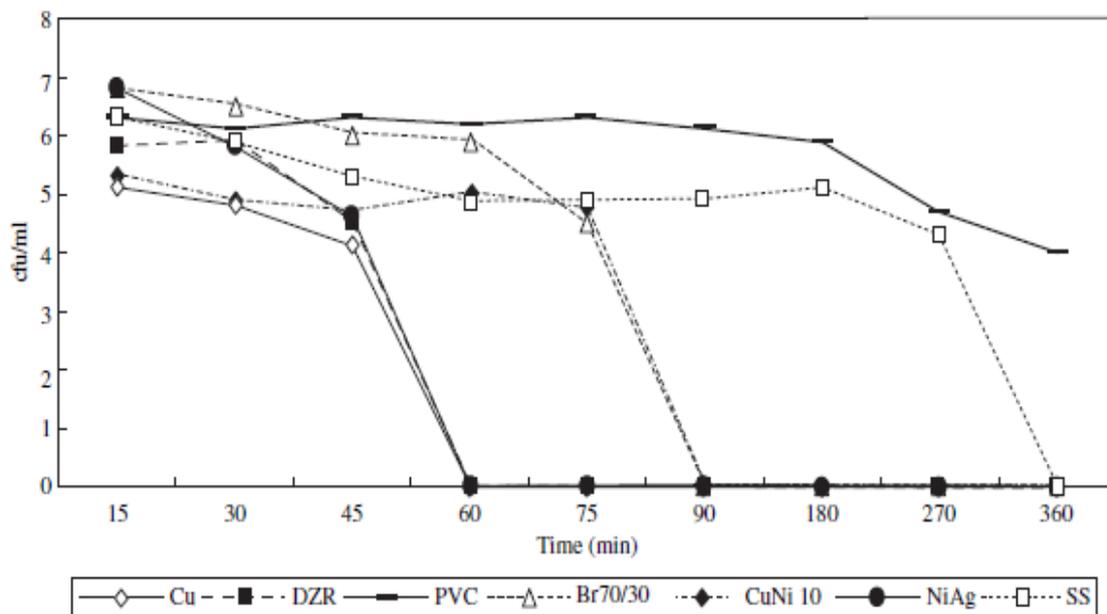
Cette étude a été menée à température ambiante et à une température de 4°C pour chaque matériau. (**Mehtar et al., 2008**).

Chaque coupon a été inoculé avec 20 ml de culture ( $2,5 \cdot 10^7$  UFC) par méthode humide, ensuite, les coupons ont été incubés à température ambiante ou à  $4^\circ\text{C}$  pendant la période d'exposition prévue (c'est-à-dire 15, 30, 45, 60, 75, 90, 180, 270, 360min).

Les courbes de mortalité montrant l'activité antimicrobienne des alliages métalliques à température ambiante sont illustrées, tandis que l'activité à  $4^\circ\text{C}$  est décrite dans le texte, dans l'ensemble, une meilleure activité antimicrobienne a été notée pour tous les alliages métalliques à température ambiante qu'à  $4^\circ\text{C}$ .

- *Candida albicans*

L'activité du Cu et ses alliages était meilleure à température ambiante qu'à  $4^\circ\text{C}$ , le Cu était également actif contre *C.albicans* aux deux températures, ce qui a entraîné une réduction de  $10^7$  unités formant des colonies (ufc /ml) à zéro en 60 minutes. L'activité antifongique du NiAg s'est améliorée, passant de 360 min à  $4^\circ\text{C}$  à 60 min à température ambiante. D'autres alliages tels que le DZR, le laiton 70/30 et le CuNi ont montré une réduction de 100 fois à  $4^\circ\text{C}$  après 260 min et une réduction de 60 et 90 min à la température ambiante (**Courbe 1**). Il était à noter qu'à 360 min *C. albicans* n'était pas isolé du SS ; une réduction de 100 fois a été notée avec le PVC (**Mehtar et al.,2008**).

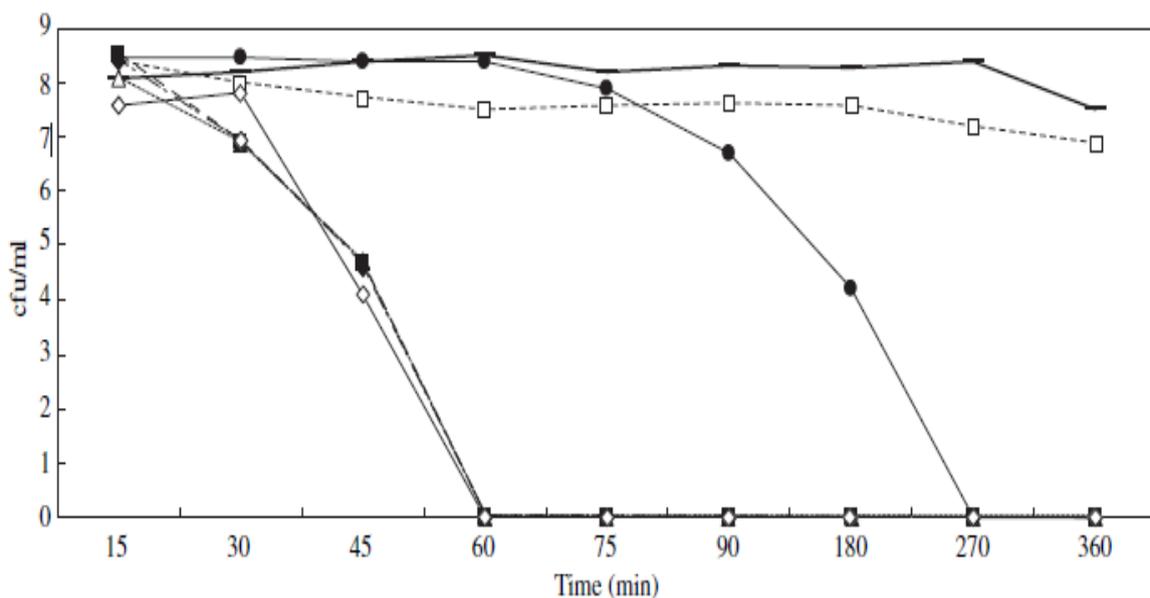


Courbes de mortalité pour *C. albicans* (unité de soins intensifs, température ambiante) *C.albicans* a été tué après 60min d'exposition au cuivre(Cu), DZR, laiton ; cuivre nickel (CuNi) et à 90min avec laiton (br) 70/30 et le nickel argent (NiAg), pvc polychlorure de vinyle, SS acier inoxydable.

- *Klebsiella pneumoniae*

*K.pneumoniae* a été complètement inhibé par Cu aux deux températures en 60 minutes. Une réduction de 100 fois a été notée pour le DZR et le NiAg à 4°C après 360 min. À température ambiante, l'activité antibactérienne de Cu, DZR et laiton(br) 70/30 contre *K.pneumoniae* était complète en 60 minutes et avec le NiAg l'inhibition totale était évidente à 270 min (**courbe 2**).

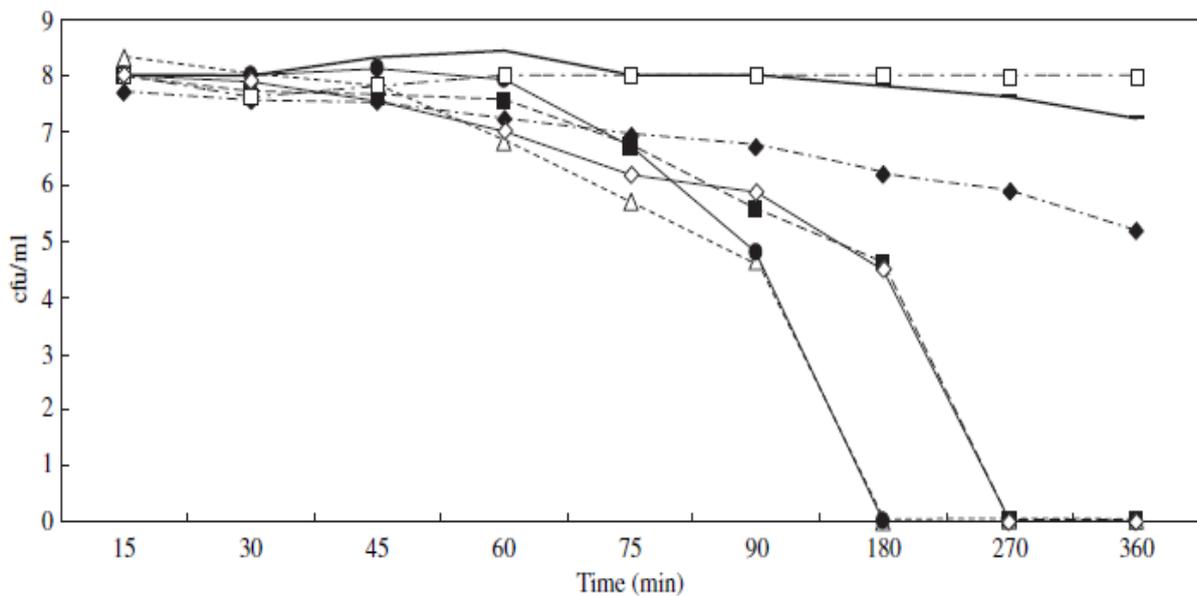
Que ça soit sur du PCV ou sur de l'acier inoxydable, cette bactérie survie aux deux températures.



Courbes de mortalité pour *K. pneumoniae* (unité de soins intensifs, température ambiante)  
*k.pneumoniae* a été tué après 60min d'exposition au cuivre et à ses alliages à l'exception du NiAg (270 min). Aucun effet de destruction n'a été noté par le polychlorure de vinyle (PVC) ou l'acier inoxydable (SS) lors d'une exposition prolongée pour la clé voire courbe 1.

- *Pseudomonas aeruginosa*

Le cuivre et ses alliages ont montré peu ou pas d'effet contre *P. aeruginosa* à 4°C ; cependant, à température ambiante, *P. aeruginosa* une inhibition totale a été obtenue avec le laiton(br) et le NiAg à 180 min et avec le Cu et DZR à 270min. Une réduction de 100 fois a été notée avec CuNi mais pas avec l'acier inoxydable et le PVC qui n'a aucun effet bactéricide. (Mehtar *et al.*,2008).

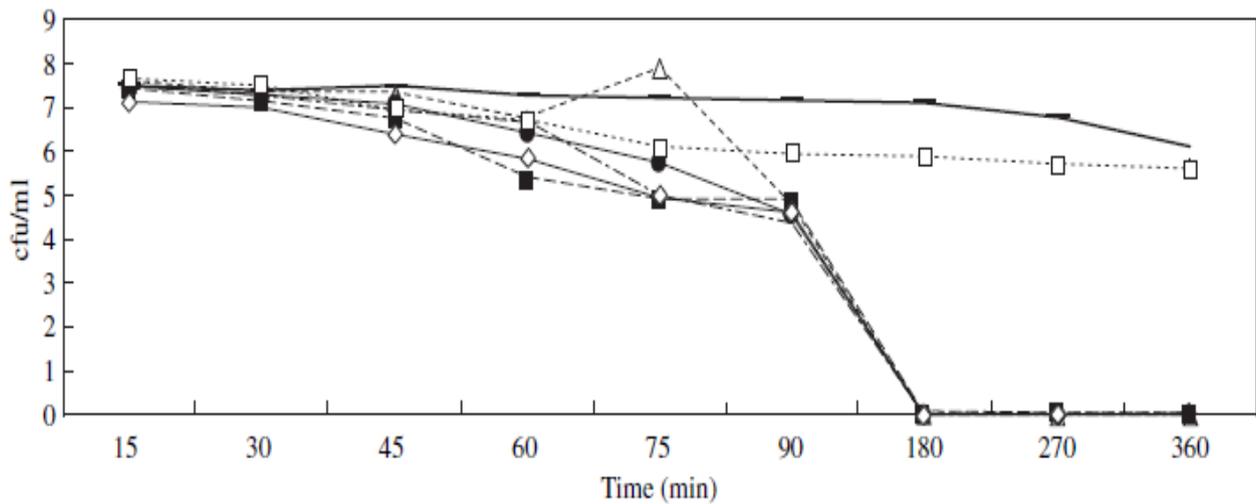


Courbes de mortalité pour *P.aeruginosa* (unité de brulures ,température ambiante)

*P.aeruginosa* a été tué entre 180 min et 270 min après exposition au cuivre et à ses alliages aucun effet de destruction n'a été noté pour le polychlorure de vinyle (PVC) ou l'acier inoxydable (SS) lors d'une exposition prolongée pour la clé voir la courbe 1.

- *Acinetobacter baumannii*

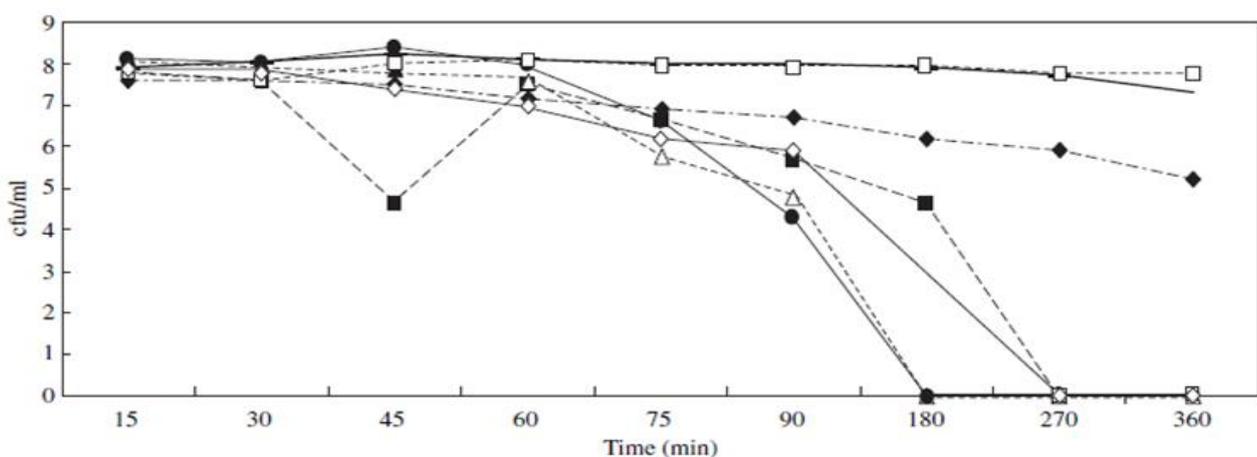
Le cuivre et tous ses alliages ont inhibé *A.baumannii* après 180min à température ambiante (**courbe 4**); à 4°C, le DZR a démontré une inhibition totale de la souche à 180 min, alors que les autres métaux ont démontré le même effet mais après 360 min. Aucun effet n'a été observé avec les SS ou les PVC. (Mehtar *et al.*,2008).



Courbes de mortalité pour *A.baumannii* (unité de brûlures , température ambiante) *A.baumannii* a été tué par toutes les concentrations de Cu lorsqu'il exposé pendant 180 min. polychlorure de vinyle (PVC), ou acier inoxydable (SS) pour la clé voir courbe 1

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) :

L'inhibition du SARM a été faible ou nulle à 4°C lorsqu'il était exposé à l'un des alliages métalliques. Toutefois, à température ambiante, l'inhibition a été trouvée avec le NiAg et le laiton(br) 70/30 à 180 min et avec le Cu et le DZR à 270min, une réduction de 100 fois a été notée avec le CuNi à température ambiante, ni le PVC ni le SS n'ont démontré d'effet antimicrobien. (Courbe 5) (Mehtar *et al.*,2008).



Courbes de mortalité pour *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, (unité de soins intensifs, température ambiante) SARM a été tué en 18min d'exposition au NiAg et laiton (br)70/30, et à 270 min d'exposition à Cu et DZR .

Dans l'ensemble, l'activité antimicrobienne de Cu et ses alliages était beaucoup moins à 4°C qu'à la température ambiante sauf contre *C.albicans* et *K.pneumoniae*; à température ambiante, la destruction totale dans les 360 minutes de l'expérience a été notée contre toutes les souches testées sauf le SARM. Le DZR et le NiAg étaient également actifs contre les différents isolats testés, à l'exception de *K. pneumoniae* pour lequel le DZR était meilleur. Laiton(br) 70/30 était actif contre *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *K. pneumoniae* et le SARM.

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.

Donc la concentration minimale de Cu pour être un agent antimicrobien efficace est de >55% pour les bactéries et les levures.

L'incorporation de Cu dans les établissements de santé pourrait bien contribuer à la réduction de la charge microbienne de l'environnement et serait un complément utile à l'arsenal actuel de prévention et de contrôle des infections.

### 2.3. L'efficacité de cuivre sur les virus

Les virus sont des agents infectieux, leur mécanisme de multiplication nécessite un hôte souvent une cellule hôte, dont ils utilisent le métabolisme et les constituants pour se répliquer. Ils peuvent être particulièrement résistants à certains traitements biocides efficaces contre d'autres microorganismes. Les propriétés antivirales des surfaces de cuivre métallique et alliages ont été étudiées sur plusieurs modèles viraux et les résultats des différentes études sont présentés dans le tableau en **annexe 2**. Toutes les souches virales testées sont efficacement inactivées sur des surfaces contenant du cuivre. Nous allons étudier plus en détail deux virus fréquemment impliqués dans des épidémies : le *virus influenza* et le *norovirus*.

#### 2.3.1. *Virus influenza*

Responsable de la grippe, influenza est un virus enveloppé contenant sept à huit brins d'ARN monocaténaire. Les virus grippaux se répartissent entre différents types : A, B et C.

Nous n'allons ne nous intéresser qu'au Virus Influenza de type A, sont impliqués dans les gripes saisonnières. De plus, ce virus est transmis entre les personnes, soit par

microgouttelettes aéroporées, soit par contact avec des surfaces contaminées par ces sécrétions (Noyce *et al.*, 2007).

En 2007, une première étude a été menée sur l'effet antiviral des surfaces de cuivre sur le virus Influenza A (Noyce *et al.*, 2007). Cette étude a été réalisée 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  $2 \cdot 10^6$  particules virale d'Influenza A est placé à t0. 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  $5 \cdot 10^5$ , 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  $5 \cdot 10^2$  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 *et al.*, 2007), contre le propagations des infections virales aux virus Influenza, surtout pendant les périodes de gripes 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 *et al.*, 2007).

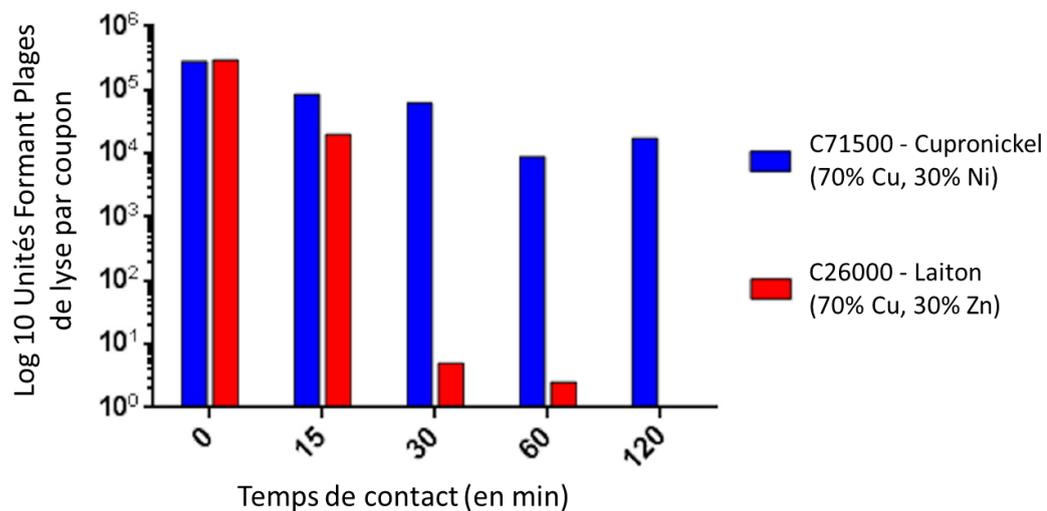
### 2.3.2. *Norovirus*

Les norovirus représentent plus de 50% des causes de gastro entérites lors d'épidémies. Le mode de transmission principal est fécal-oral et peut survenir soit par contact direct avec des personnes contaminées, soit en ingérant des aliments ou de l'eau contaminés ou encore lors du contact avec des surfaces colonisées (Weber *et al.*, 2010). Au niveau structurel, les Norovirus sont des virus à ARN monocaténaire, sans enveloppe et à capsidie icosaédrique symétrique

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. Afin d'étudier l'effet des surfaces de cuivre sur ces virus, une approche consiste à utiliser un substitut, le norovirus murin 1, cultivable sur des cellules en in vitro, a été utilisé à ces fins (Warnes et Keevil, 2013 ; Warnes *et al.*, 2014).

Une étude a montré que la vitesse d'inactivation des particules infectieuses du norovirus murin 1 est proportionnelle à la quantité de cuivre de la surface testée ( $R^2 = 0,926$ ) (Warnes et Keevil, 2013), la teneur en cuivre de l'alliage semble donc être un paramètre primordial dans l'efficacité antimicrobienne des surfaces métalliques.

Deux études de Warnes *et al.* (2014-2015) ont comparé l'effet antiviral de deux alliages à teneur en cuivre identique, un cupronickel (Cu 70%, Ni 30%) et un laiton (Cu 70%, Zn 30%), sur norovirus murins de type 1 et coronavirus humains 229E. Sur les deux souches virales, le laiton permettait une réduction beaucoup plus rapide du nombre de particules infectieuses (**figure 13**), en utilisant une technique d'inoculation « sèche », soit 1  $\mu\text{L}$  de suspension virale par coupon au lieu de 20  $\mu\text{L}$ , les norovirus murins ont été inactivés en 5 minutes seulement sur cuivre, mais ont persisté après 120 minutes sur inox (**Warnes et Keevil, 2013**).



**Figure N°13.** Comparaison de l'activité antivirale d'un cupronickel et d'un laiton contre le norovirus murin de type 1. (**Warnes et al., 2015**).

### 3. L'installation des surfaces en cuivre dans les établissements de santé pour la lutte contre la propagation des maladies nosocomiales

L'efficacité du cuivre pour tuer les microbes par contact a fait l'objet de recherches approfondies en laboratoire. Toutefois, les études in vivo sont limitées l'utilisation de matériaux en cuivre dans les surfaces de contact pour réduire la contamination de l'environnement a été postulée pour la première fois il y a près de 30 ans.

Docteur Phyllis Kuhn, médecin américain en 1983 a publié une des premières études in vivo sur le cuivre, cette 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 ,1983**). Dans cette étude, les cultures provenant des poignées de porte en cuivre montre qu'il y a présence de quelques souches de streptocoques et de staphylocoques, sur les poignets en acier inoxydable, les cultures montrent de fortes concentrations d'organismes variés dont le genre *Proteus* (**Kuhn P, 1983**).

### 3.1. Etude du Pr. Tom Elliot à l'hôpital Selly Oak DeBirmingham

Cette étude a été menée dans un service de maladies aiguës de l'hôpital Selly Oak de Birmingham au Royaume Uni pendant 10 semaines (**O'Gorman et Humphreys, 2012**) (**Grass et al.,2011**).

Ils ont utilisé un siège de toilettes en plastique, un ensemble chromé de poignées de robinet et une plaque de poussée de porte d'entrée de service en aluminium ont été remplacés par des articles équivalents contenant au moins 60% de cuivre, ont été comparés des articles ordinaires, 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, 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.

Une équipe de nettoyage 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 et al., 2010**).

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<sup>2</sup> (**O'Gorman et Humphreys, 2012**) (**Grass et al.,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<sup>2</sup> (**tableau 4**) (**Casey et al., 2010**); même si depuis, cette valeur de référence fut diminuée à 2,5 CFU/cm<sup>2</sup>, 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. (**Grass et al., 2011**).

Un autre résultat de cette étude, aucun isolat de SARM et de *C. difficile* n'ait été isolé de l'un ou l'autre type de surface, les ERV et les *E. coli* n'a été trouvé que sur les surfaces de contrôle. (**O'Gorman et Humphreys, 2012**).

**Tableau 4 :** Moyenne de la charge bactérienne des objets contrôlés et des objets en cuivre (Casey *et al.*, 2010).

Objets	Heure d'échantillonnage	Moyenne en CFU/cm <sup>2</sup>	
		Objets contrôlés	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

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

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.

### 3.2. Etude du professeur Jorg Braun a l'hôpital Asklepios d'Hambourg

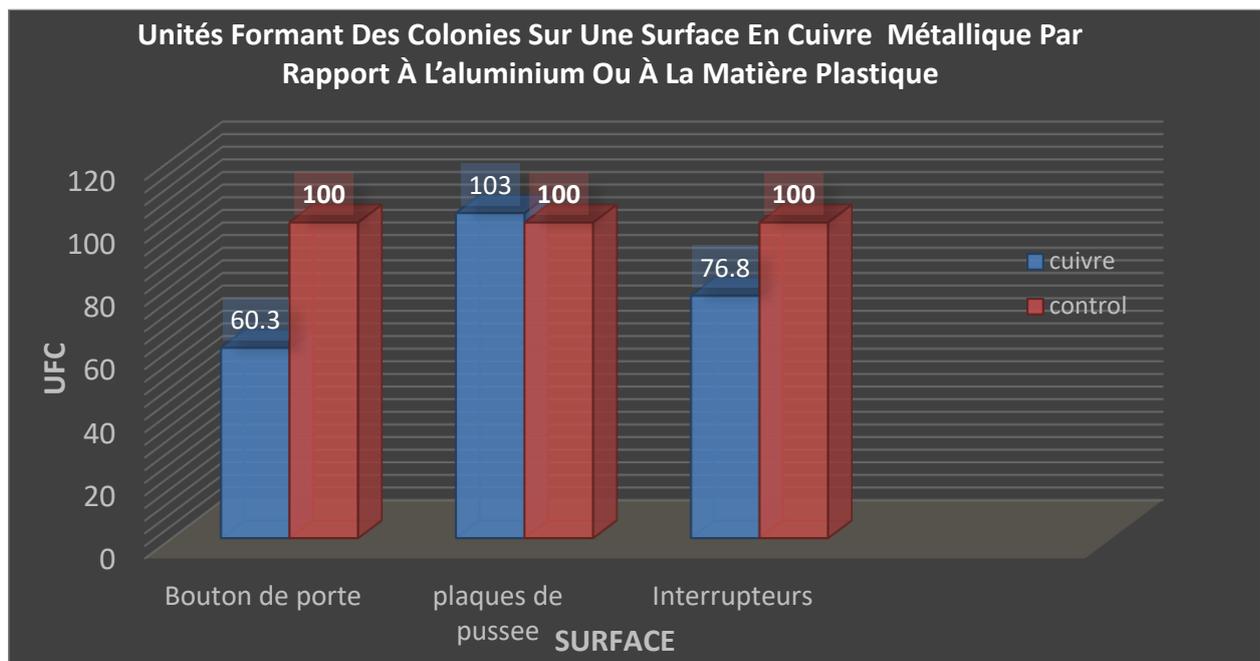
Dans un hôpital de Hambourg, en Allemagne (Asklepios Hospital Wandsbek), des surfaces tactiles (chambres des patients, salles de repos et salles du personnel) dans un service oncologique/pneumologique et un service gériatrique ont été échangées contre de nouvelles surfaces composées d'alliages métalliques contenant du cuivre. Le cuivre pur n'a pas été utilisé en raison de sa coloration rapide et parce que le matériau ne pouvait pas être utilisé aussi facilement que les alliages pour produire les articles souhaités. Aucune modification n'a été apportée aux salles de contrôle. Il a utilisé deux alliages de laiton, un à 76% et un à 72-75% de cuivre. Ces alliages ont été utilisés pour 48 poignées de portes, 148 plaques d'ouverture de portes et 48 interrupteurs dans les chambres, les toilettes des patients, et dans les salles du personnel, **(Mikolay et al., 2010)**.

L'étude a duré 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 **(tableau 5)**. 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) était étudiée comme signe de présence de microorganismes pouvant être responsables d'infections nosocomiales **(Mikolay et al., 2010)**.

Le nombre total d'UFC sur les surfaces de cuivre métallique était de 63 % de celui des surfaces de contrôle. La différence était très significative, sur les poignées de portes, une différence fortement significative apparaissait sur le nombre total de CFU, 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 total 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 et al., 2010)**.

**Tableau 5** : Unités formant des colonies sur une surface en cuivre métallique par rapport à l'aluminium ou à la matière plastique.

Surface	Métallique cuivre (%)	Control (%)
<b>Total</b>	66.0±13.3	100± 18.8
	59.9±15.4	100± 13.0
<b>Boutons de porte</b>	60.3±15.8	100± 25.1
	60.3±15.8	100± 16.3
<b>Plaques de poussée</b>	103±74	100± 78
	92.5±46.3	100± 51.5
<b>Interrupteurs</b>	76.8±34	100± 25.8
	87.4±45.7	100± 61.1



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 (**tableau 6**) (**Mikolay 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 et al., 2010**).

**Tableau 6** : Unités formant des colonies de Staphylocoques résistant à la ciprofloxacine (SRC) sur des surfaces de cuivre métallique dans un hôpital par rapport à l'aluminium ou à la matière plastique.

Surface	Métallique cuivre (%)	Control (%)	Résultat <i>t</i> test
Total	77.7±15.5	100±18.1	99.5%
	59.9±15.4	100±13.0	>99.9%
CRS total	78.4±87.6	100±50.3	70%
	76.5±59.7	100±62.1	80%
%CRS	2.02±1.88	2.08±0.98	Aléatoire
	5.59±4.62	4.40±3.23	70%

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 tant 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.

Ces derniers ont alors estimé que la faible différence observée pouvait provenir du type de désinfectant de surface utilisé dans l'hôpital, et suggèrent que les glycoprotamine® contenues dans le produit jouaient un effet antagoniste à celui du cuivre (**Mikolay et al., 2010**).

### 3.3. Etude du Professeur Karpanen à l'hôpital universitaire de Birmingham

L'étude a été faite dans un service de soins intensifs de 19 lits, durant l'étude, les éléments en cuivre et les éléments normaux sont répartis dans les chambres et dans le reste du service. 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 (**Karpanen et al., 2012**).

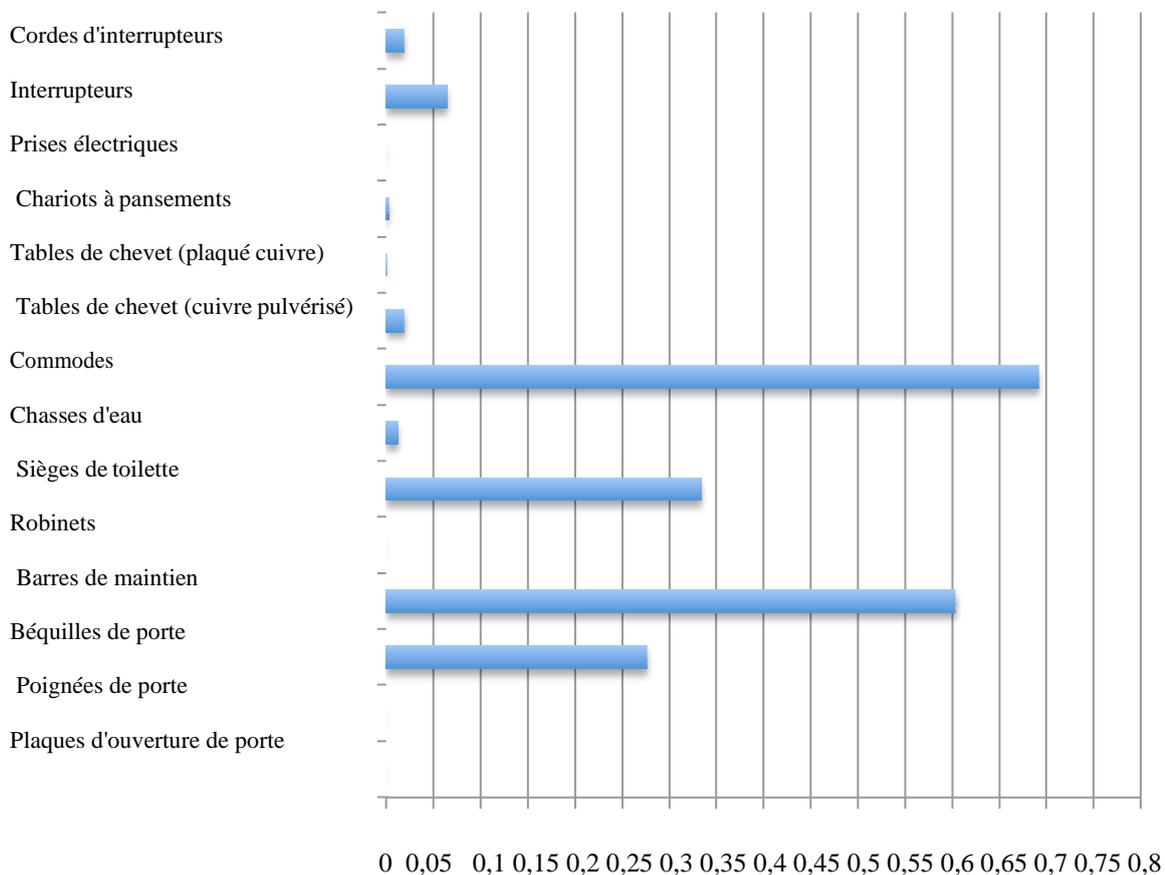
Un nettoyage en profondeur a été effectué dans la salle d'étude immédiatement avant le début de l'essai, il s'agissait de nettoyer tout le mobilier, l'équipement et les installations à l'aide d'un nettoyeur à vapeur et d'un détergent à base de chlore.

Pendant l'étude, un membre du personnel domestique a travaillé sur l'unité tous les jours entre 7h30 et 12h30 et entre 17h00 et 20h00, un programme standard de nettoyage de l'unité a été suivi, dans lequel le détergent et l'eau chaude étaient utilisés pour le nettoyage général et le détergent à base de chlore était utilisé pour les surfaces à contact fréquent, les toilettes et les chambres d'isolement ; le nettoyage de routine des salles a été contrôlé au cours de l'étude (**Karpanen et al., 2012**).

L'échantillonnage s'effectuait une fois par semaine, mais certains objets, n'étant échantillonnés que pendant les semaines d'essai, 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, les articles en cuivre ont été comparés à des articles standard équivalents, qui ont été appariés dans le même service en termes d'emplacement (accessibilité) afin que leur potentiel d'utilisation soit similaire, les articles en cuivre et les articles standard ont été échangés après 12 semaines d'échantillonnage, et après une période de "lavage" de 4 mois, les surfaces ont été échantillonnées pendant 12 semaines supplémentaires. L'échantillonnage s'effectuait le même jour de chaque semaine entre 14h et 17h c'est-à-dire pendant les heures de visite (**Karpanen et al., 2012**).

Le taux moyen d'occupation des lits (au moment de l'échantillonnage) était de 96,05% dans les deux périodes d'étude, lors de l'étude, 29 patients ont été diagnostiqués porteurs de SARM, 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 SARM; deux patients étaient infectés par des SASM 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 EVR n'a été relevée pendant l'étude (**Karpanen et al., 2012**).

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 (**figure 14**).



**FIGURE N°14 :** Efficacité du cuivre sur les différentes surfaces testées (karpanen. *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 (**tableau 7**) (Karpanen *et al.*, 2012).

**Tableau 7 :** Nombre de surfaces contaminées par les microorganismes indicateurs pendant la période d'étude de 24 semaines

Microorganisme Indicateur	No. (%) des surfaces contaminées		
	Surfaces cuivrées (n = 559)	Surfaces ordinaires (n = 542)	P
<b>EVR</b>	1 (0.2)	10 (1.8)	.005
<b>SASM</b>	7 (1.3)	25 (4.6)	.001
<b>SARM</b>	13 (2.3)	20 (3.7)	.217
<b>Coliformes</b>	19 (3.4)	44 (8.1)	.001
<b>Clostridium difficile</b>	8 (1.4)	2 (0.4)	.108

Note. La signification statistique a été déterminée par le test exact de Fisher.

Les cinq types de microorganismes indicateurs ont été récupérés sur les surfaces standard et les surfaces contenant du cuivre ; toutefois, les surfaces de cuivre ont été nettement moins contaminées par les ERV, la MSSA et les coliformes que le nombre de microorganismes indicateurs (**Karpanen et al., 2012**).

Aucune des souches isolées n'est apparue résistante au cuivre (**Karpanen et al., 2012**).

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.

Dans cette étude, la plupart des objets étudiés en cuivre montrent une diminution significative dans leur nombre de bactéries présentes par rapport aux objets non- cuivrés donc il apparaît une réelle utilité à l'utilisation du cuivre dans la prévention d'infections nosocomiales. 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.

### 3.4. L'étude du Docteur Cassandra D. Salgado dans trois centres médicaux différents

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.

Pour déterminer l'impact des surfaces en alliage de cuivre sur le taux de colonisation par les infections respiratoires aiguës et/ ou le SARM ou les EVR, 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 SARM ou EVR dans les deux types de chambres a été comparé. (Salgado *et al.*, 2013).

Un total de 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 *et al.*, 2013).

Les nettoyeurs utilisés étaient les mêmes pour les deux types de surfaces ; une solution de virex 256®, un dérivé d'ammonium quaternaire était utilisé quotidiennement ou en nettoyage terminal (Salgado *et al.*, 2013). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient identiques dans les deux types de chambre (Salgado *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 SARM ou des EVR (dont 16 seulement colonisés) (tableau 8) (Salgado *et al.*, 2013).

En outre, la proportion de patient développant une infection uniquement a été significativement plus faible dans les chambres en cuivre. La colonisation par le SARM ou EVR a également été réduite de 2,7 fois parmi les patients admis dans les chambres en cuivre, mais n'a pas été significatif. (Salgado *et al.*, 2013).

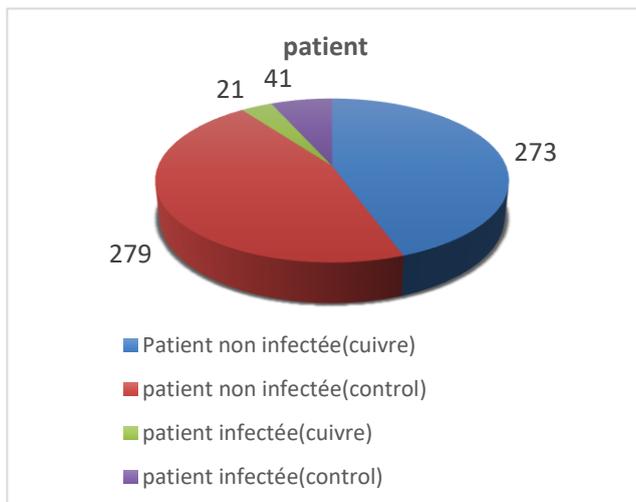
Lors des échantillonnages hebdomadaires, ce sont au total 4.450.545 bactéries qui

ont été collectées, Seulement 17% de ce total a été isolé dans des chambres aux objets en cuivre (Salgado *et al.*, 2013).

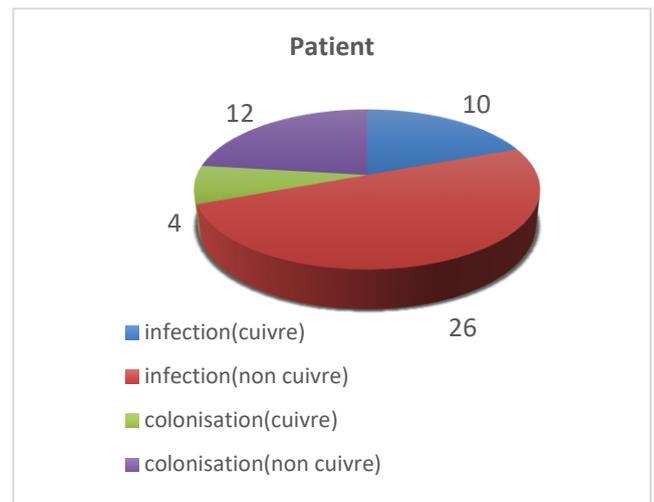
**Tableau8** : Répartition des patients par affectation de traitement pour les résultats primaires et secondaires

	Cuivre (N p 294)	Control (N p 320)	Total
<b>Résultat primaire :</b>			
<b>Pas d'infection ou de colonisation</b>	273	279	552
<b>Infection et/ou colonisation</b>	21	41	62
<b>Résultat secondaire</b>			
<b>Seulement infection</b>	10	26	36
<b>Seulement colonisation</b>	4	12	16

Résultats primaires



Résultats secondaires



**Répartition des patients par affectation de traitement pour les résultats primaires et secondaires.**

Cette étude montre que le fait de remplacer des objets couramment touchés par leurs jumeaux en cuivre, diminuerait de plus de moitié le risque d'apparition de maladies nosocomiales (Salgado *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.

Il n'en reste pas moins que, malgré ces inégalités, 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.

# Conclusion

---

## Conclusion

Les infections nosocomiales (IN) constituent un problème majeur de santé publique par leur coût ainsi que par la morbidité et la mortalité qu'elles engendrent. Avec les quelques chiffres vus précédemment, nous nous rendons mieux compte du coût humain de ces infections, par exemple dans le CHU de Bab EL Oued en Algérie, la prévalence atteignait 16,2% de patients présentant une infection associée aux soins (**Atif et al., 1993**), ou encore en Afrique, la prévalence retrouvée au CHU de Fann est 10,9%. Ces infections touchent donc tous les établissements de santé.

Des nombreuses études ont démontré l'importance de l'environnement dans la transmission des microorganismes, 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 méticilline, des entérocoques résistants à la vancomycine et des spores de *Clostridium difficile*. Ceux-ci peuvent rester viables pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois (**O'Gorman et Humphreys, 2012**).

Le nettoyage et la désinfection quotidiens, les protocoles d'asepsie des mains, les surveillances et suivis d'infections, les isolements, les surveillances des antibiothérapies mises en place sont les dispositifs de prévention pour éviter la propagation des infections nosocomiales, mais ces dispositifs de prévention ne sont pas suffisants et sont souvent mal suivis (**Sharpe et Schmidt, 2011**).

Pour éliminer ce problème, 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 (**Sharpe et Schmidt, 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.

Les résultats obtenus jusqu'à présent pour la technique d'inoculation des bactéries sur le cuivre et ses alliages suggèrent que les bactéries sont rapidement éliminées sur les surfaces de cuivre sèches, cette action rapide peut, en partie, expliquer l'absence de bactéries pathogènes importantes résistantes au cuivre, une étude préliminaire (**Espirito Santo et al., 2008**) a indiqué

que les bactéries n'ont pas le temps de développer des biofilms dans des conditions sèches, et que les conditions de stress et de survie sont différentes de celles des systèmes aqueux.

On conclure aussi que la norme JIS Z 2801 n'est pas une méthodologie appropriée pour évaluer l'efficacité des matériaux antimicrobiens destinés à être utilisés dans des environnements intérieurs typiques, les résultats de la norme JIS Z 2801 peuvent potentiellement induire les consommateurs en erreur en leur donnant une fausse confiance car ils peuvent interpréter que l'efficacité est applicable à des environnements intérieurs typiques, tels que ceux que l'on trouve dans les hôpitaux (**O'Gorman et Humphreys , 2012**).

La diminution de la 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 (**Michels et al.,2009**).

Pour l'étude de la concentration des alliages en cuivre nécessaire pour une bonne activité antimicrobienne l'étude de Mehtar *et al* (2007), nous permet de conclure que la concentration minimale de Cu pour être un agent antimicrobien efficace est de >55% pour les bactéries et pour les levures, donc le cuivre a une activité bactéricide et aussi fongicide.

L'efficacité de cuivre est prouvée aussi sur les virus donc la cuivre a une activité viroicide.

La plupart des études in vivo 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'infection en comparaison aux surfaces ordinaires, 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 (**Schmidt et Sharpe, 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 et al.,2011**). En revanche, le mécanisme de destruction des virus est différent (**Warnes et Keevil, 2013**).

Maintenant que l'efficacité du cuivre *in vivo* est prouvée. Nous pouvons tout de même nous demander, quelle est la meilleure méthode de nettoyage pour garder les propriétés du cuivre intactes (**Airey et Verran, 2007**).

Dans les études *in vivo* étudiées, 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 l'étude utilisant un dérivé de substances aminées (**Milkolay et al., 2010**) (**Casey et al., 2010**).

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.

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 et Anderson, 2008**).

# Références Bibliographiques

- [1]. **Astragneau P.** (1998). Epidémiologie des infections nosocomiales. *Rev Prat*; 48 : 1525-9.
- [2]. **Airey, P., Verran, J.** (2007). Potential use of copper as a hygienic surface; problems associated with cumulative soiling and cleaning. *Journal of Hospital Infection*, 67(3), 271-277
- [3]. **Atif, M., Bezzaoucha, A., Mesbah, S. et al.** (2006). Evaluation de la prévalence des infections nosocomiales dans un centre hospitalier universitaire en Algérie (2001 à 2005). *Méd Mal infect*, 36,423-428.
- [4]. **Bekkal, w., Dib, F.** (1999). Contribution à l'étude des infections nosocomiales dues à *Escherichia Coli* a CHU tlemcen. Mémoire de Master : Biologie cellulaire et moléculaire. Université Aboubakr Belkaid.
- [5]. **Bezzaoucha, A., Makhlouf, F, Dekka, N.** (1994). Prévalence des infections nosocomiales au centre hospitalière universitaire de Bab el oued. Alger. *Méd Mal infect*.24 : 96-101.
- [6]. **Bouras,N., Belarbi,A.**(2015).Etude de quelques germes responsable des infections nosocomiales au niveau des services de la maternité et de la médecine interne (CHU d'Oran). Mémoire de master : Microbiologie fondamentale et appliquée. Mostaganem : Université Abdelhamid Ibn badis.
- [7]. **Borkow, G., Gabbay, J.** (2009). Copper, an ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections. *Current Chemical Biology* [en ligne], 3(3), (page consultée le 17/06/2020).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56068/table/summarytables.t3/?report=objectonly>.
- [8]. **Borkow, G., Gabbay, J.** (2004). Putting copper into action: copper-impregnated products with potent biocidal activities. *The FASEB journal*, 18(14), 1728-1730.
- [9]. **Casey A. L, Adams D, Karpanen T.J.et al.**(2010). Role of copper in reducing hospital environment contamination. *J Hosp Infect*: 72-77.
- [10]. **Casey, A. L., Karpanen, T. J., Adams, D.et al.** (2011). A comparative study to evaluate surface microbial contamination associated with copper-containing and stainless-steel pens used by nurses in the critical care unit. *American journal of infection control*, 39(8), e52-e54.
- [11]. **Cervantes, H. I., Álvarez, J. A., Muñoz, J. M. et al.** (2013). Antimicrobial activity of copper against organisms in aqueous solution: A case for copper-based water pipelines in

hospitals? American journal of infection control [en ligne], 41(12). (Page consultée le 02/06/2020).

Disponible:[https://www.researchgate.net/publication/51748101\\_Toxicity\\_of\\_copperII\\_ions\\_to\\_microorganisms\\_in\\_biological\\_wastewater\\_treatment\\_systems](https://www.researchgate.net/publication/51748101_Toxicity_of_copperII_ions_to_microorganisms_in_biological_wastewater_treatment_systems)

[12]. **Colin, M.** (2019). Evaluation de l'activité antibactérienne d'éléments en alliages de cuivre dans des établissements de santé. Thèse de doctorat : Microbiologie université de Reims champagne -ARDENNE.

[13]. **Conly, et al.** (1989). Pratiques de lavage des mains en réanimation : effets d'un programme éducatif et son lien avec les voies d'infection. AM. J. INFECT. CONTROL. 17 330-339.

[14]. **Cooksey D.** (1994). Molecular mechanisms of copper resistance and accumulation in bacteria. *FEMS. Microbiol. Rev.*14 :6 ; 381.

[15]. **Copperalliance.** (2013). Rôle des surfaces de contact en cuivre et en alliages de cuivre antimicrobien. Copperalliance [en ligne]. (Page consultée le 10/05/2020)

Disponible: [http://www.copperalliance.fr/docs/librariesprovider18/hygiene-et-sante/compilation-scientifique-le-lien/pub196\\_fr.pdf?sfvrsn=2](http://www.copperalliance.fr/docs/librariesprovider18/hygiene-et-sante/compilation-scientifique-le-lien/pub196_fr.pdf?sfvrsn=2).

[16]. **Ducel, et al.** (2002). Prévention des infections nosocomiales Guide pratique 2e édition.

[17]. **Dollwet, H. H. A., Sorenson, J. R. J.** (1985). Historic Uses of Copper Compounds in Medicine. Trace Elements in Medicine. 2nd Edition, The Humana Press Inc., Arkansas, 80-87.

Disponibles:[https://www.researchgate.net/publication/235430943\\_Antibacterial\\_properties\\_of\\_copper\\_and\\_its\\_alloys](https://www.researchgate.net/publication/235430943_Antibacterial_properties_of_copper_and_its_alloys)

[18]. **Elguind, J., Wagner, J., Rensing, C.** (2009). Genes involved in copper resistance influence survival of *Pseudomonas aeruginosa* on copper surfaces. *J Appl Microbiol*[en ligne]. 106, 1448–1455. (Page consultée le 28/06/2020).

Disponible : 10.1111/j.1365-2672.2009.04148.x

[19]. **Esperito Santo, C., Wen Lam, E., Elowsky, C.G. et al.** (2011). Bacterial killing by dry metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol*, 77(3), 794-802.

[20]. **European Academies Science Advisory Council.** (2009). Healthcare-associated infections: the view from European Academies Science Advisory Council. Londres : EASAC [en ligne]. (Page consultée le 10/06/2020).

Disponible : [http://www.easac.eu/fileadmin/PDF\\_s/reports\\_statements/Healthcare-associated.pdf](http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Healthcare-associated.pdf)

[21]. **Fage, S. W., Faurschou, A., Thyssen, J. P.** (2014). Copper hypersensitivity. Contact dermatitis, 71(4), 191-201.

[22]. **Furthermore., Zhang., Andrews.** ( 2012).copper International Journal of Hygiene and Environmental Health [en ligne]. 219(7),585-591. (page consultée le 2/08/2020).

Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.06.003>.

[23].**Jean paul, G.** (2002). Entre biologiste militaire et industriel: l'introduction de la pénicilline en France à la litération.

[24]. **Hardy, K. J., Gossain, S., Henderson, N. et al.** (2007). Rapid recontamination with MRSA of the environment of an intensive care unit after decontamination with hydrogen peroxide vapour. Journal of Hospital Infection, 66(4), 360-368.

[25]. **Hasman H., Aarestrup F.M.** (2002). TcrB, a gene conferring transferable copper resistance in *Enterococcus faecium*: occurrence, transferability, and linkage to macrolide and glycopeptides resistance. *Antimicrob Agent Chemother.* p: 1410-1416.

[26]. **Hodgkinson, V., Petris, M. J.** (2012). Copper homeostasis at the host-pathogen interface. Journal of Biological Chemistry, 287(17), 13549-13555.

[27]. **Hostynek, J. J., Maibach, H. I.** (2003). Copper Hypersensitivity: Dermatologie Aspects. Reviews on environmental health, 18(3), 153-184.

[28]. **InVS-ANSM.** (2015): Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), (2015). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 17 novembre 2015. Saint- Maurice: Institut de veille sanitaire. 16 p.

[29]. **Gião, M. S., Wilks, S. A., Keevil, C. W.** (2015). Influence of copper surfaces on biofilm formation by *Legionella pneumophila* in potable water. *Biometals* [en ligne]. 28(2), 329-339. (Page consultee le 25/05/2020).

Disponible sur:<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10534-015-9835-y.pdf>

[30]. **Grass, G., Rensing, C., Solioz, M.** (2011). Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and environmental microbiology* [en ligne], 77(5). (Page consultée le 10/08/2020).

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC30.pdf>.

- [31]. **Kernane, S., Khanouche, M.** (2013). Contribution à l'étude du dispositif algérien de lutte contre les infections nosocomiales : cas des CHU bejaia et de Tizi-ouzou. Mémoire Master : science économique. Bejaia : université Abderrahmane Mira.
- [32]. **Karpanen, T.J., Casey, A.L., Lambert, P.A. et al.** (2012). The antimicrobial Efficacy of Copper Alloy Furnishing in the Clinical Environment: A crossover Study. *Infection Control Hosp Epidemiology* [en ligne], 33(1) (page consultée le 17/06/2020).  
Disponible sur: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/663644.html>.
- [33]. **Kuhn P.J.** (1983). Doorknobs: A source of Nosocomial Infection? *Diagn Med* [en ligne]. 62-63. (Page consultée le 1/07/2020).  
Disponible : <http://64.90.169.159/applications/antimicrobial/papers/doorknob.html>
- [34]. **Lakziza, A., Slimani, Z.** (2018). Les infections nosocomiales dans le service de dermatologie du CHU de Constantine. Mémoire Master : Microbiologie et Hygiène Hospitalière. Constantine : université des frères Mentouri Constantine 1.
- [35]. **Lazary, A., Weinberg, I., Vatine, J. J., Jefidoff, A., Bardenstein, R., Borkow, G., Ohana, N.** (2014). Reduction of healthcare-associated infections in a long-term care brain injury ward by replacing regular linens with biocidal copper oxide impregnated linens. *International Journal of Infectious Diseases*, 24, 23-29.
- [36]. **Luo, J., Hein, C., Mücklich, F., Solioz, M.** (2017). Killing of bacteria by copper, cadmium, and silver surfaces reveals relevant physicochemical parameters. *Biointerphases*, 12(2), 020301.
- [37]. **Lu, J., Struwing, I., Buse, H.Y., et al.,** (2013). Legionella pneumophila transcriptional response following exposure to CuO nanoparticles [en ligne]. *Appl. Environ. Microbiol.* 79(8), 2713- 2720. (Page consultée le 27/08/2020).  
Disponible sur: <https://doi.org/10.1128/AEM.03462-12>.
- [38]. **Masson, J.** (2015). Le cuivre sur les surfaces en milieu de santé pour lutter contre les infections nosocomiales. Thèse de doctorat : Pharmacie. Université de Lorraine.
- [39]. **McBryde, E. S., Bradley, L. C., Whitby, M., McElwain, D. L. S.** (2004). An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*, 58(2), 104-108.

- [40]. **Mehtar, S., Wiid, I., Todorov S.D.**(2008) .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.*6(1),45-51.
- [41]. **Mekhloufi,I ., Benabdelmalek,A .**(2019). L'indice des infections nosocomiales au service de réanimation de l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine. Mémoire Master : Microbiologie et Hygiène Hospitalière. Constantine : université des frère Mentouri Constantine 1
- [42]. **Michels H.T., Noyce J.O., Keevil C.W.** (2009). Effets of temperature and humidity on the efficacy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* challenged antimicrobial materials containing silver and copper. *Letters in Applied Microbiology* [en ligne]. (Page consultée le 05/05/2020).  
Disponible sur :[10.1111/j.1472-765X.2009.02637.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2009.02637.x)
- [43]. **Mikolay,A., Huggett ,S., Tikana L. et al.** (2010). Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial. *Appl Microbiol Biotechnol*,87(5), 1875–1879.
- [44]. **Minor L., Sonetti S.** (1990). Bacilles à gram négatif aérobie-anaérobies facultatifs. *Bactériologie médicale* .2ed : Med science. FLAMMRATION P.555-59.
- [45]. **Muniz, J., Sethi, R. K., Zaghi, J., Ziniel, S. I., Sandora, T. J.** (2012). Predictors of stethoscope disinfection among pediatric health care providers. *American journal of infection control*, 40(10), 922-925.
- [46]. **Nauciel.** (2005). *Bactériologie médicale* 2ème édition. Paris : Masson.
- [47]. **Noyce, J. O., Michels, H., Keevil, C. W.** (2007). Inactivation of influenza A virus on copper versus stainless steel surfaces. *Applied and environmental microbiology*, 73(8), 2748-2750.
- [48]. **O'gorman, J., Humphreys, H.** (2012). Application of copper to prevent and control infection. Where are we now? *Journal of Hospital Infection*, 81(4), 217-223.
- [49]. **Otter, J. A., Yezli, S., French, G. L.** (2011). The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 32(7), 687-699.
- [50]. **Otter, J. A., Donskey, C., Yezli, S.,et al.** (2016). Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface

contamination. *Journal of Hospital Infection*, 92(3), 235-250.

[51]. **Pasta et Gneau.** (1998). Conduite à tenir devant une épidémie d'infection nosocomiale. *PATH.biol.* 4 272-278.

[52]. **Rakhmetova, A. A., Alekseeva, T. P., Bogoslovskaya, O. A., Leipunskii, I. O., Ol'khovskaya, I. P., Zhigach, A. N.** (2010). Wound-healing properties of copper nanoparticles as a function of physicochemical parameters. *Nanotechnologies* [en ligne], 5(3-4), 271-276. (Page consultée le 19/08/2020).

Disponible sur : [http:// www. 10.1134/s199507801003016x](http://www.10.1134/s199507801003016x).

[53]. **Ren, G., Hu, D., Cheng, E. W., Vargas-Reus, M. A., Reip, P., Allaker, R. P.** (2009). Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *International Journal of Antimicrobial Agents* [en ligne], 33(6), 587-590. (Page consultée le 19/08/2020).

Disponible sur : [http:// www. 10.1016/j.ijantimicag.2008.12.004](http://www.10.1016/j.ijantimicag.2008.12.004)

[54]. **Ruparelia, J. P., Chatterjee, A. K., Duttagupta, S. P., Mukherji, S.** (2008). Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles. *Acta Biomatereriala* [en ligne], 4(3), 707- 716. (Page consultee le 01/05/2020)

Disponible sur: [http:// www. 10.1016/j.actbio.2007.11.006](http://www.10.1016/j.actbio.2007.11.006).

[55]. **Salgado C.D, Sepkowitz K.A, Schmidt M.G.** Copper Surfaces Reduce the Rate of Healthcare-Acquired Infections in the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013: 479-486.

[56]. **Samou Fotso,H .** (2005). Les infections nosocomiales dans le service de chirurgie "B" de l'hôpital du point G. Thèse présentée pour l'obtention de doctorat en Médecine diplôme d'état. Mali : Faculté de médecine, de pharmacie et d'ondo-Stomatologie.

[57]. **Santo, C. E., Lam, E. W., Elowsky, C. G,et al.**(2011). Bacterial killing by dry metallic copper surfaces. *Applied and environmental microbiology* [en ligne], 7(3), 794-802. (Page consulté le 17/07/2020).

Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC3010.pdf>.

[58]. **Schmidt M.G., Attaway H.H., Salgado C.D.** (2012). Copper Continuously Limits the Concentration of Bacteria Resident on Bed Rails within the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* [en ligne], 000-000. (Page consultée le 05/06/2020).

Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC34.pdf>

- [59]. **Schmidt, M. G., Tuuri, R. E., Dharsee, A., Attaway, H. H., Fairey, S. E., Borg, K. T., Hirsch, B. E.** (2017). Antimicrobial copper alloys decreased bacteria on stethoscope surfaces. *American journal of infection control* [en ligne], 45(6), 642-647. (Page consultée le 09/06/2020). Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC39.pdf>
- [60]. **Siboub, M.** (2018). La prévalence de l'infection nosocomiale au CHU Mohamed VI de MARRAKECH. Thèse de doctorat. Marrakech : université Cadi Ayyad.
- [61]. **Smith, M. A., Mathewson, J. J., Ulert, I. A., Scerpella, E. G., Ericsson, C. D.** (1996). Contaminated stethoscopes revisited. *Archives of internal medicine*, 156(1), 82-84.
- [62]. **Sharpe P.A, and Schmidt M.G.** (2011). Control and Mitigation of Healthcare-Acquired Infections: Designing Clinical Trials To Evaluate New Materials and Technologies. *HERD.*; 94-115.
- [63]. **Sudha, V.B., Singh, K.O., Prasad, S.R., et al.,** (2009). Killing of enteric bacteria in drinking water by a copper device for use in the home : laboratory evidence. *Transact. R. Soc. Trop. Med. Hyg*[en ligne]. 103(8), 819-822.page consultée le 2/10/2020). Disponible :<http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=21787110>
- [64]. **Talantikit,M.** (2014). Effets antibactériens des nanoparticules de cuivre, oxyde de cuivre et oxyde de fer. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de maîtrise ès sciences appliquées. Montréal : école polytechnique de Montréal.
- [65]. **Teli, M. D., Sheikh, J.** (2013). Modified bamboo rayon–copper nanoparticle composites as antibacterial textiles. *International journal of biological macromolecules*, 61, 302-307.
- [66]. **Uriu-Adams, J. Y., Keen, C. L.** (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular aspects of medicine*, 26(4-5), 268-298.
- [67]. **Vincent, M.** (2017). Développement d'un instrument endodontique en alliage à mémoire de forme monocristallin cuivreux. Thèse de doctorat : Mécanique -Energétique. Francs: Université de lorraine, p42.
- [68]. **Vincent, M., Hartemann, P., Engels-Deutsch, M.** (2016). Antimicrobial applications of copper. *International journal of hygiene and environmental health*, 219(7), 585-591.
- [69]. **Warnes, S. L., Keevil, C. W.** (2011). Mechanism of copper surface toxicity in vancomycin-resistant enterococci following 'wet' or 'dry' contact. *Applied and environmental*

---

microbiology, AEM-00597

[70]. **Warnes, S. L., Summersgill, E. N., Keevil, C. W.** (2014). Inactivation of murine norovirus on a range of copper alloy surfaces is accompanied by loss of capsid integrity. *Applied and environmental microbiology*, AEM-03280.

[71]. **Warnes, S. L., Little, Z. R., Keevil, C. W.** (2015). Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *MBio*, 6(6), e01697-15.

[72]. **Warnes, S. L., Keevil, C. W.** (2013). Inactivation of norovirus on dry copper alloy surfaces. *PloS one*, 8(9), e75017.

[73]. **Weaver, L., Michels, H. T., Keevil, C. W.** (2009). Survival of *Clostridium difficile* on copper and steel: futuristic options for hospital hygiene. *J. Hosp. Infect.* 68 (2), 145-151.

[74]. **Weaver, L., Noyce, J. O., Michels, H. T., et al.** (2010). Potential action of copper surfaces on meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Microbiol.* 109 (6), 2200-2205.

[75]. **Weber D.J, Anderson D, Rutala W.A.** (2013). The role of the surface environment in healthcare- associated infections. *Curr Opin Infect Dis*, 338-344.

[76]. **Weber, D. J., Rutala, W. A.** (2013). Self-disinfecting surfaces: review of current methodologies and future prospects. *American journal of infection control*, 41(5), S31-S35.

[77]. **Wilks, S. A., Michels, H., Keevil, C. W.** (2005). The survival of *Escherichia coli* O157 on a range of metal surfaces. *International journal of food microbiology*, 105(3), 445-454.

[78]. **Wheeldon, L. J., Worthington, T., Lambert, P. A., Hilton, A. C., Lowden, C. J.** (2008). Antimicrobial efficacy of copper surfaces against spores and vegetative cells of *Clostridium difficile*: the germination theory. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(3), 522-525.

[79]. **Wojgani, H., Kehsa, C., Cloutman-Green, E., Gray, C., Gant, V., Klein, N.** (2012). Hospital door handle design and their contamination with bacteria: a real life observational study. Are we pulling against closed doors? *PloS one*, 7(10), e40171.

[80]. **Yoon, K. Y., Hoon Byeon, J., Park, J. H., Hwang, J.** (2007). Susceptibility constants of *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* to silver and copper nanoparticles. *Science of the Total Environment*, 373(2-3), 572-575. (Page consultee le 09/08/2020).

Disponible sur: <http://www.10.1016/j.scitotenv.2006.11.007>.

[81]. **Zenati,K.** (2010). Etude de la résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds des souches d'entérobactéries isolées de l'environnement hospitalier. Mémoire de Magister : Microbiologie appliqué. Bejaia : Abderrahmane mira.

[82]. **Zander, jonathan.** Native\_Copper\_Macro\_Digon. (6 juillet 2009) [photo] **In** : Wikipedia: Disponiblesur:[http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89lection\\_pr%C3%A9sidentielle\\_am%C3%A9ricaine\\_de\\_2008](http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89lection_pr%C3%A9sidentielle_am%C3%A9ricaine_de_2008)> (Consulté le 29/07/2020).

# Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des études in vitro portant sur l'efficacité antibactérienne de surfaces de cuivre.

Etude	Supports utilisés	Espèces bactériennes	Charge initiale	Technique d'inoculation	Conditions expérimentales	Réduction de la charge	Temps pour élimination complète	Corrélation teneur en cuivre / efficacité antibactérienne
Wilks <i>et al.</i> , 2005	Très nombreux alliages de cuivre dont C11000 et C10200 (Cu > 99%)	<i>Escherichia coli</i>	Environ 2.10 <sup>7</sup> bactéries par coupon	20 µL inoculés sur un coupon	Température ambiante (20 ± 5°C) ou 4°C	Sur inox : - 1 log en 180 min, - 5 log en 28 jours	Sur C11000 et C10200 à 20°C : 75-90 min, à 4°C : 180-270 min. Sur inox : non atteinte en 28 jours (à 20°C et 4°C)	Oui
Noyce <i>et al.</i> , 2006a	C19700 (Cu 100%), C24000 (Cu 80%, Zn 20%), zinc (Zn 100%), inox	SARM	10 <sup>7</sup> bactéries par Coupon	20 µL étalés sur un coupon de 1 x 1 cm	Température ambiante (22 ± 2°C) ou 4°C	-	C19700 : à 22°C : - 7 log en 45 à 90 min, à 4°C : - 7 log en 180 à 360 min	Oui
Noyce <i>et al.</i> , 2006b	Nombreux alliages de cuivre référencés (Cu 61% à 95%), inox	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup> bactéries par Coupon	20 µL étalés sur un coupon de 1 x 1 cm. Milieu TSB	Température ambiante (22 ± 2°C) ou 4°C	-	Meilleure efficacité : C87300 (Cu 95%) à 22°C : - 7 log en 75 à 90 min, à 4°C : - 7 log en 180 min et seulement - 5 log en 360 min si bactéries en présence d'extrait de bœuf (25%, simulation d'une contamination organique)	Oui
Wilks <i>et al.</i> , 2006	Nombreux alliages de cuivre dont C10200 (Cu 99,9%), inox	<i>Listeria monocytogenes</i>	10 <sup>7</sup> bactéries par Coupon	20 µL inoculés sur un coupon. Milieu BHI	Température ambiante (20 ± 1°C)	Inox : aucune réduction après 90 min, réduction de 2 log après 270 min	Alliages à Cu > 90% : 60 min, C70600 (Cu 89%, Ni 10%, Fe 1%) : 75 min, C75200 (Cu 65%, Ni 18%, Zn 17%) : 90%	Oui
Santo <i>et al.</i> , 2008	C11000 (Cu 99,9%), C75200 (Cu 62%, Ni 18%, Zn 21%), C28000 (Cu 59 - 62%, Zn 38 - 41%), inox	<i>Escherichia coli</i>	1,4.10 <sup>9</sup> bactéries par coupon	40 µL étalés sur un coupon de 2,5 x 2,5 cm, séchage en quelques secondes. Milieu PBS	23°C ou 5,5°C	-	C11000-A 23°C : 1 min, à 5,5°C : 5 min, C75200 à 23°C : 5 min, C28000 à 23°C : 15 min	Oui

Etude	Supports utilisés	Espèces bactériennes	Charge initiale	Technique d'inoculation	Conditions expérimentales	Réduction de la charge	Temps pour élimination complète	Corrélation teneur en cuivre / efficacité antibactérienne
<b>Mehtar et al., 2008</b>	Cu 99,9%, Laiton (Cu 70%, Zn 30%), cupronickel (Cu 90%, Ni 10%), nickel argent (Cu 55%, Ni 18%, Zn 27%) Laiton DZR (Cu 62%, Pb 2,5%, arsenate 0,13%, Zn 22,5%), inox, PVC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , SARM, <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2,5.10 <sup>7</sup> bactéries par coupon	20 µL étalés sur un coupon de 1 x 1 cm, M. tuberculosis 100 µL par coupon	Température ambiante (25°C) ou 4°C	-	Cu 99,9% : <i>K. pneumoniae</i> (à T. ambiante ou 4°C) : 60 min, <i>P. aeruginosa</i> à T. amb. : 270 min, à 4°C : très peu d'effet antibactérien, <i>A. baumannii</i> à T. amb. : 180 min, à 4°C : 360 min, SARM à T. amb. : 270 min, à 4°C : très peu d'effet. <i>M. tuberculosis</i> (deux souches) : inhibition de croissance sur 87,9% et 98,0% des tests, après exposition au Cu 99,9%	Oui, sauf pour SARM et <i>P. aeruginosa</i> : laiton et nickel-argent plus efficaces que Cu 99,9%
<b>Weaver et al., 2008</b>	Nombreux alliages de cuivre dont C11000 (Cu 99,9%), inox	<i>Clostridium difficile</i> (cellules et spores)	10 <sup>5</sup> à 10 <sup>6</sup> Bactéries par coupon	20 µL étalés sur un coupon de 1 x 1 cm	Température ambiante (22°C ± 2°C)	Sur inox : - 2 log après 48h	Sur C11000 : 24h (pour cellules + spores et pour spores uniquement)	Oui
<b>Wheeldon et al., 2008</b>	C19700 (Cu 100%), inox	<i>Clostridium difficile</i> (cellules et spores)	10 <sup>6</sup> bactéries / MI	10 µL inoculés sur un coupon de 1 x 1 cm	Tests des cellules végétatives : 37°C, anaérobie. Tests des spores : température ambiante, aérobie	Spores sur C19700 et inox : pas de réduction significative	Cellules végétatives sur C19700 : 30 min, sur inox : pas de réduction significative	-
<b>Michels et al., 2009</b>	Nombreux alliages de cuivre référencés dont C11000 (Cu 99,9%), Ag-A, inox	SARM	2.10 <sup>7</sup> bactéries par coupon	1 x 1 cm ou 2,54 x 2,54 cm	Température : 20°C ou 35°C, humidité relative : > 90% ou env. 22%	C11000 : 35°C et > 90% RH : - 6,4 log, T. amb. et 24 % RH : - 5,9 log, Ag-A : 35°C et > 90% RH : - 6,4 log, T. amb. et 24 % RH : - 0,2 log	-	Peu ou pas de différences entre les alliages de cuivre

Etude	Supports utilisés	Espèces bactériennes	Charge initiale	Technique d'inoculation	Conditions expérimentales	Réduction de la charge	Temps pour élimination complète	Corrélation teneur en cuivre / efficacité antibactérienne
Weaver <i>et al.</i> , 2010	C11000 (Cu 99,9%), inox	SARM	Environ $5.10^8$ bactéries / ml	20 $\mu$ L étalés sur un coupon de 1 x 1 cm	Température ambiante (22°C)	-	Sur C11000 : 1h, sur inox : pas de réduction significative après 6h	-
Elguindi <i>et al.</i> , 2011	Nombreux alliages de cuivre dont C11000 (Cu 99,9%), inox	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Environ $10^7$ bactéries par coupon	25 $\mu$ L en gouttelette ("humide") ou étalés ("sèche") sur un coupon de 2,54 x 2,54 cm	Température ambiante (25°C)	-	Sur C11000 - <i>E. coli</i> : "humide" : 120 min, "sèche" : 30 min. <i>E. faecium</i> : "humide" : - 6 log en 360 min, "sèche" : 60 min	Sur surface sèche : Bronze phosphore (Cu 94,8%) semble plus efficace que cuivre pur (Cu 99,9%)
Santo <i>et al.</i> , 2011	C11000 (Cu 99.9 %), inox	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Deinococcus radiodurans</i>	Surface sèche : $10^6$ bactéries par coupon, surface humide : $10^9$ bactéries par coupon	Inoculation "sèche" : 40 $\mu$ L étalés sur un coupon de 2,5 x 2,5 cm, séchage en quelques secondes. Inoculation "humide" : gouttelette de 40 $\mu$ L non étalée sur un coupon de 2,5 x 2,5 cm. Milieu PBS	23 °C	Surface sèche - <i>E. coli</i> : réduction de 4 log en 120 sec. <i>D. radiodurans</i> : 60 sec	Surface humide - <i>E. coli</i> : 180 min (réduction de 9 log), <i>D. radiodurans</i> : 60 min	-
Warnes et Keevil, 2011	C11000 (Cu 99,9%), C26000 (Cu 70%, Zn 30%)	<i>Enterococcus faecalis</i> (ERV), <i>Enterococcus faecium</i> (ERV)	$10^7$ bactéries par cm <sup>2</sup> (quel que soit le volume inoculé)	1 $\mu$ L (inoculation "sèche") ou 20 $\mu$ L (inoculation "humide") étalés sur un coupon de 1 x 1 cm	Température ambiante (21 $\pm$ 2°C)	Inoculation "sèche" : <i>E. faecalis</i> : - 7 log en 10 min (pas de bactérie viable retrouvée), <i>E. faecium</i> : - 4 log en 10 min	Inoculation "humide" : <i>E. faecalis</i> : 60 min, <i>E. faecium</i> : 120 min. Ajout d'EDTA ou de BCS prolonge la survie.	Oui
Santo <i>et al.</i> 2012	C11000 (Cu 99,9%), inox	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	$10^6$ bactéries par Coupon	40 $\mu$ L étalés sur un coupon de 2,5 x 2,5 cm, séchage en quelques secondes	Température ambiante (23°C)	Inox : moins de 1 log après 10 min	C11000 : 7 min	-

Warnes et al., 2012a	C11000 (Cu 99,9%), C26000 (Cu 70%, Zn 30%), Inox	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> (serovar <i>Typhimurium</i> ), <i>Salmonella arizonae</i> , SARM, <i>Enterococcus faecalis</i> (ERV), <i>Enterococcus faecium</i>	10 <sup>7</sup> bactéries par cm <sup>2</sup>	1 µL étalé sur un coupon de 1 x 1 cm	Température ambiante (21 ± 2°C)		<i>E. coli</i> et <i>S. typhimurium</i> : 10 min	Oui
Warnes et al., 2012b	Nombreux alliages de cuivre dont C11000 (Cu 99,9%), inox	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup> bactéries par cm <sup>2</sup>	1 µL (inoculation "sèche") ou 20 µL (inoculation "humide") étalés sur un coupon de 1 x 1 cm	22°C		Inoculation "humide" : <i>E. coli</i> : 30 min, <i>K. pneumoniae</i> : 60 min, (100 jours sur inox). Inoculation "sèche" : <i>K. pneumoniae</i> : 5 min	Oui, mais cupronickel (Cu 89%) semble plus efficace que bronze-phosphore (Cu 95%)
Warnes et al., 2010	Nombreux alliages de cuivre dont C11000 (Cu 99,9%), inox	<i>Enterococcus faecalis</i> (dont ERV), <i>Enterococcus faecium</i> (dont ERV), <i>Enterococcus gallinarum</i> (ERV)	10 <sup>6</sup> bactéries par cm <sup>2</sup>	20 µL étalés sur un coupon de 1 x 1 cm	Température ambiante (21 ± 2°C)		C11000 (Cu 99,9%) et alliages à plus de 90% Cu : 60 min. Efficacité corrélée à la teneur en cuivre	Oui

Etude	Supports utilisés	Espèces bactériennes	Charge initiale	Technique d'inoculation	Conditions expérimentales	Réduction de la charge	Temps pour élimination complète	Corrélation teneur en cuivre / efficacité antibactérienne
<b>Warnes et Keevil, 2016</b>	C11000 (Cu 99,9%), C70600 (Cu 90%, Ni 10%), C26000 (Cu 70%, Zn 30%), C28000 (Cu 60%, Zn 40%), Inox	<i>S. aureus</i> , SARM	10 <sup>7</sup> bactéries par cm <sup>2</sup>	1 µL étalé sur un coupon de 1 x 1 cm	21°C	Sur inox : SARM : - 1 log en 30 min, <i>S. aureus</i> : - 0,5 log en 30 min	Sur C11000 : SARM : 20 min, <i>S. aureus</i> : 15 min	Oui
<b>Luo et al., 2017</b>	Cu 99,99%, Ag 99,99%, Cd 99,99%, inox	<i>Escherichia coli</i>	Environ 10 <sup>8</sup> Bactéries	Goutte de 20 µL inoculée sur un coupon de 1 x 2 cm	Température ambiante, humidité 100% (pour éviter séchage de l'inoculum)	En 9h, Cu : - 8 log, Cd : - 3 log, Ag : -0,5 log	Cu : 9h, Cd : ND, Ag : ND	-

## Annexe 2 : Tableau récapitulatif des études in vitro portant sur l'efficacité antivirale de surfaces de cuivre

Etude	Supports utilisés	Souches virales	Charge initiale	Technique d'inoculation (sèche/humide)	Conditions expérimentales	Réduction de la charge	Temps pour inactivation complète des particules Infectieuses	Corrélation teneur en cuivre / efficacité antivirale
<b>Warnes et Keevil, 2013</b>	Nombreux alliages de cuivre (Cu 65% à 99,9%) dont C11000, inox	Norovirus murin 1	5.10 <sup>4</sup> virus / inoculum	20 µL (Inoculation "humide") ou 1 µL (inoculation "sèche") inoculés sur coupons de 1 x 1 cm	22°C (inoculations "humide" et "sèche"), 4°C ("humide" uniquement) ou 37°C ("humide" uniquement)	C11000 - 4°C : - 3 log en 120 minutes. Inox, 22°C "humide" : - 0,5 log en 120 min, "sèche" : - 1,5 log en 120 minutes, 4°C : pas de réduction en 120 min, 37°C : - 2 log en 120 min	C11000 - 22°C, humide : 30 min, sèche : 5 minutes. A 37°C : 60 min	Oui : inactivation / pourcentage en Cu : R <sup>2</sup> = 0,926, mais cupronickel (Cu 89%) légèrement plus efficace que bronze-phosphore (Cu 95%)
<b>Warnes et al. 2014</b>	Nombreux alliages de cuivre (Cu 60% à 99,9%) dont C11000, inox, PVC, teflon, ceramic, verre, Silicone	Norovirus murin 1	5.10 <sup>5</sup> virus / inoculum	20 µL étalés sur un coupon de 1 cm <sup>2</sup>	Température ambiante	-	C11000 : 30 min, inox et silicone : 14 jours, teflon, PVC, verre et céramique : 20 jours	Oui, laitons (Cu/Zn) semblent plus efficaces que cupronickels (Cu/Ni)
<b>Warnes et al. 2015</b>	Nombreux alliages de cuivre (Cu 60% à 99,9%) dont C11000, inox, PVC, teflon, ceramic, verre, Silicone	Coronavirus humain 229E	10 <sup>3</sup> virus par Inoculum	20 µL (inoculation "humide") ou 1 µL (inoculation "sèche") étalés sur un coupon de 1 cm <sup>2</sup>	21°C, humidité relative : 20% à 30%	Inoculation "sèche" - inox : - 1 log après 10 min	Inoculation "humide" : Inox - silicone : 3 jours. PVC, inox, teflon, céramique, verre : 5 jours. C11000 : 20 minutes. Inoculation "sèche" : C11000 : 2,5 min	Oui, laitons (Cu/Zn) semblent plus efficaces que cupronickels (Cu/Ni)

# Résumé

## Résumé

Les infections nosocomiales représentent un véritable problème de santé, et pour le protéger contre ces derniers il existe plusieurs méthodes telle que utilisations des antibiotiques et les mesures d'hygiène, comme nous le savons, l'éradication des microorganismes pathogènes est devenue 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 c'est pour cela on voit l'apparaître de nouvelles surfaces auto-désinfectant.

Ces derniers contenant des métaux lourds grâce à leur propriété anti-infectieuse. On peut citer, l'argent (Ag), le bismuth (Bi), le cuivre (Cu), le fer (Fe)...etc.

Dans ce mémoire nous intéressons au cuivre. De par ses propriétés bactéricides, virucides et fongicides naturelles, nous pouvons espérer une diminution de la charge microbienne dans l'environnement du patient et donc du risque d'infections nosocomiales.

**Mots clés** : les infections nosocomiales, cuivre, activité antibactérienne, surface auto-désinfectant.

## Abstract

The nosocomiales infections represent a health problem, and to protect it (health) against these infections there are many methods such as antibiotic uses and hygiene measures, As we know, the eradication of pathogenic microorganisms has become an important public health issue.

In view of the increase in resistance to antibiotics. The simplest use of these is no longer sufficient. We must therefore focus on prevention and reduce the risks of exposure to pathogens.

which is why we are seeing the appearance of new self-disinfecting surfaces containing heavy metals because of their anti-infectious, we could mention. Silver (Ag), bismuth (Bi), copper (Cu), iron (Fe)... act

In this thesis we are interested in copper. Due to its bactericidal, virucidal and natural fungicide properties, we are expecting a decrease in the microbial load in the patient's environment and so the risk of nosocomiales infections.

**Keywords** : The nosocomiales infections, copper, self-disinfecting surfaces, bactericidal natural properties.

## ملخص

تمثل التهابات عدوى المستشفيات مشكلة صحية، ولحماية الصحة ضد هذه الاخيرة، هناك عدة طرق مثل استخدامات المضادات الحيوية وتدابير النظافة الصحية كما نعلم، أصبح القضاء على هذه الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض من القضايا الهامة المتعلقة بالصحة العامة.

ونظراً للزيادة في مقاومة المضادات الحيوية، فإن الاستخدام البسيط لهذه العوامل لم يعد كافياً، لذا فمن الضروري أن نلعب على الوقاية وأن نخفض من مخاطر التعرض لمسببات هذه الأمراض.

وهذا هو السبب في أننا نرى ظهور أسطح جديدة للتطهير الذاتي حيث تحتوي هذه الاخيرة على معادن ثقيلة نظراً لخصائصها الطبيعية في القضاء على البكتيريا والفيروسات والفطريات، من المعادن المستعملة نذكر الفضة، البزموت، النحاس، الحديد... الخ

في هذه الاطروحة اهتمنا بالنحاس لما له من خصائص مهمة، فإننا نتوقع انخفاضاً في كمية المكروبات في بيئة المريض وبالتالي خطر الإصابة بعدوى التهابات عدوى المستشفيات.

**الكلمات المفتاحية:** التهابات عدوى المستشفيات، النحاس، أسطح التطهير الذاتي، الخصائص الطبيعية في القضاء على البكتيريا.

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes**

## **Le cuivre :**

# **Ses propriétés biocides et son utilisation dans les établissements de santé contre les infections nosocomiales.**

### **Résumé**

Les infections nosocomiales représentent un véritable problème de santé, et pour le protéger contre ces derniers il existe plusieurs méthodes telle que utilisations des antibiotiques et les mesures d'hygiène, comme nous le savons, l'éradication des microorganismes pathogènes est devenue 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 c'est pour cela on voit l'apparaître de nouvelles surfaces auto-désinfectant.

Ces derniers contenant des métaux lourds grâce à leur propriété anti-infectieuse. On peut citer, l'argent (Ag), le bismuth (Bi), le cuivre (Cu), le fer (Fe)...etc.

Dans ce mémoire nous intéressons au cuivre. De par ses propriétés par ses propriétés bactéricides, virucides et fongicides naturelles, nous pouvons espérer une diminution de la charge microbienne dans l'environnement du patient et donc du risque d'infections nosocomiales.

**Mot clés :** les infections nosocomiales, cuivre, activité antibactérienne, surface auto-désinfectant.

### **Membre du jury :**

**Président du jury :** Abdelaziz Ouided (Maitre assistante -A- UFM Constantine).

**Rapporteur :** Derradj Meriem (Maitre assistante en chimie minérale pharmaceutique- Université de Constantine 3).

**Examineur :** Salhi Hadjer (Maitre assistante en microbiologie- Hôpital Didouche Mourad).

**Présentée par : NOUCER AHLEM  
DRIDI ABIR**

**Année universitaire : 2019 -2020**