

AVIS

relatif aux propriétés biocides du cuivre participant à la baisse des infections nosocomiales et à son intérêt médico-économique

25 mars 2015

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 20 juin 2014 une saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) relative à l'évaluation scientifique des propriétés biocides du cuivre participant à la baisse des infections nosocomiales.

L'objet de cette saisine porte la question de l'efficacité bactéricide du cuivre et de son impact sur la baisse des infections nosocomiales, en regard de son impact économique pour les établissements de santé. Une demande conjointe est réalisée par la DGOS auprès de l'ANSM sous l'angle de l'innovation thérapeutique afin d'avoir un éclairage à la fois scientifique, médical et réglementaire sur ce type de projet innovant.

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

Les propriétés antimicrobiennes du cuivre sont connues depuis l'Antiquité [1]. Ces propriétés n'ont cependant fait que très récemment l'objet de d'études publiées portant sur l'efficacité de ce matériau vis-à-vis de divers microorganismes.

Les résultats des études *in vitro* et les premières applications en milieu médical consistant à remplacer divers objets et matériaux fréquemment en contact avec les mains des soignants ou patients ont encouragé l'*Environmental Protection Agency* américaine à reconnaître en février 2008 le cuivre et cinq de ses alliages comme les premiers matériaux antimicrobiens [2]. Cette agence américaine préconise son utilisation dans la fabrication de divers objets tels que les poignées de porte, les barres de lits, les potences pour perfusion, etc., à la condition de maintenir les conditions de bionettoyage et de respect des précautions d'hygiène en vigueur dans les établissements de soins [<http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/copper-alloy-products.htm>]. Cette autorisation permettait à la *Copper Development Association* de produire ces alliages de cuivre en revendiquant une efficacité de ces derniers pour « détruire 99,9 % des bactéries en 2 heures », sans aucun risque pour les utilisateurs [2].

Depuis, un certain nombre de revues de la littérature [3-7] et d'études, aussi bien *in vitro* qu'en milieu de soins, ont été menées afin de démontrer les bénéfices du cuivre dans la réduction de la charge bactérienne environnementale et son impact sur les infections nosocomiales.

Le HCSP rappelle que :

➤ D'une part,

Vingt-neuf études scientifiques publiées de 1995 à 2014 portaient sur l'efficacité du cuivre *in vitro* [8-36] :

- Leur méthodologie consistait d'une manière générale à comparer la survie bactérienne sur des coupons de cuivre de pureté variable (de 60 % à 100 %) *versus* une ou des surfaces dites « contrôles » (généralement l'inox, parfois PVC).

- L'évaluation du mécanisme d'action du cuivre à l'encontre des microorganismes (au sens large) était réalisée par des observations de l'intégrité de la paroi, de l'absorption du cuivre et de l'effet sur les bases nucléiques (ADN et ARN).
- Les résultats de ces études *in vitro* montraient :
 - Une supériorité des surfaces en cuivre par rapport aux surfaces « contrôles » dans la destruction des microorganismes.
 - L'effet était obtenu dans un délai rapide, généralement inférieur à une heure, et permettait de diminuer l'inoculum bactérien de façon drastique.
 - Le spectre d'activité était très large, incluant des bacilles à Gram négatif et des cocci à Gram positif, représentatifs d'une grande partie des germes hospitaliers, notamment des germes résistants dans l'environnement (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), *Clostridium difficile*) [9,12,13,15,17].
- Même si le mécanisme de toxicité du cuivre est encore mal élucidé, ces études *in vitro* ont montré :
 - Une destruction de la paroi chez la plupart des bacilles à Gram négatif [21].
 - Un arrêt de la respiration cellulaire chez les cocci à Gram positif [19].
 - La destruction de l'ADN/ARN bactérien dans des délais plus longs (au-delà de 2 heures) [17, 19, 22].
 - De manière constante, un lien entre la présence d'ions Cu(i) et Cu(ii) et la toxicité bactérienne.
 - Pour une étude : l'efficacité du cuivre sur la survie des norovirus *in vitro* [27].
- Les conditions d'humidité et de température semblent avoir un impact sur l'efficacité du cuivre. La plupart des études ont reproduit des conditions proches de l'environnement usuel. Certains résultats relatifs à la plus grande efficacité du cuivre en conditions humides ou sèches étaient contradictoires. Cependant, le cuivre semble conserver globalement son activité antibactérienne dans les limites des conditions correspondant à la « vie réelle ».

On peut cependant noter que les résultats de la littérature repose sur un nombre limité d'auteurs et qu'il existe un conflit d'intérêt potentiel puisqu'une majorité des études ont été financées, au moins pour partie, par la *Copper Development Association* et/ou la *International Copper Association*.

➤ **D'autre part,**

Neuf études ont été réalisées en milieux de soins [37-45].

- L'objectif primaire de 8 d'entre elles était de mesurer le taux de contamination microbiologique global relevé par des prélèvements environnementaux réguliers de surfaces ou d'objets.
- Ces études ne sont pas (voire ne peuvent pas) être réalisées en double aveugle. Et la seule étude ayant pris un « objet contrôle » pour vérifier l'absence de différence dans la qualité du bionettoyage entre les chambres « cuivre » et « contrôle » a utilisé un objet non touché par les mains (un pied de lit), d'une pertinence discutable [45].
- La seule étude clinique utilisant comme critère de jugement le taux d'infections nosocomiales est un essai randomisé en réanimation publiée par Salgado et coll. dans la revue *Infection Control Hosp Epidemiol* en 2013 qui démontrait une réduction des infections nosocomiales et/ou colonisations par SARM/ERV [45]. Cette étude présente cependant plusieurs limites méthodologiques qui ont fait l'objet d'une revue éditoriale dans la même revue [46] avec réponse des auteurs [47].
- À la lecture de ces études réalisées en milieux de soins, il est difficile de faire le lien entre la contamination par la flore aérobie en milieu de soins et le risque d'infections nosocomiales, en particulier en ne prélevant qu'une fraction minimale de l'environnement

du patient (les objets en cuivre et les contrôles). Ces études ne documentent pas, ou trop peu, les facteurs associés aux événements mesurés. Le monitoring du bionettoyage et le niveau de respect de l'hygiène des mains ne sont indiqués que dans deux études. De même, les taux de patients colonisés/infectés dans les environnements « cuivre » et contrôle, les événements épidémiques intercurrents ne sont pas indiqués.

L'ensemble des études réalisées en établissements de soins ont été promues par quatre équipes de chercheurs et deux souffrent de conflits d'intérêt avec la *Copper Development Association* (implantation du cuivre par la CDA).

Au total,

Les études dans le domaine *in vitro* présentent un manque d'homogénéité dans les expériences mais l'efficacité microbiologique du cuivre et de ses alliages semble concluante. Il semblerait qu'il faille atteindre une proportion de cuivre d'au moins 60 % pour avoir une efficacité significative, et que celle-ci est améliorée avec l'augmentation de cette proportion. Cependant aucune étude n'a recherché la composition la plus coût/efficace en alliage de cuivre. Aucun protocole d'entretien permettant d'éliminer la crasse sans altérer l'efficacité du matériau n'est définie. Il n'existe pas de données sur le maintien de l'efficacité antimicrobienne des surfaces/objets en cuivre avec une utilisation régulière et un entretien quotidien. La plus longue étude, avec vingt mois de prélèvements, ne mentionne pas de perte d'effet dans le temps.

Les matériaux contenant du cuivre ont un large spectre d'activité, notamment sur des germes dits « de l'environnement », des germes dits « hospitaliers » et les bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Le cuivre semble agir de différentes manières sur les bactéries et le mode d'action complet reste mal défini.

Malheureusement, ces résultats encourageants ne se sont pas traduits par un niveau de preuve suffisant dans l'application *in vivo* en milieu de soins pour la prévention des infections nosocomiales. Les études en milieux de soins sont peu nombreuses. Elles souffrent de méthodologies insuffisamment robustes, d'un manque de contrôle des facteurs confondants, et d'une évaluation portant sur une charge microbienne environnementale totale plutôt que sur un impact direct lié aux patients.

Plusieurs études évoquent l'existence de germes résistants au cuivre. Ce champ d'investigation est encore mal étudié.

Aucune étude scientifique disponible ne s'est intéressée à l'impact médico-économique de l'intervention d'incorporation du cuivre en milieu de soins.

Les établissements de santé français ayant expérimenté l'introduction du cuivre en milieu de soins n'ont publié à ce jour aucun résultat relatif à l'efficacité du cuivre sur la réduction du taux d'infections nosocomiales dans des revues scientifiques.

Au total, les données scientifiques actuelles ne permettent pas de se positionner.

RECOMMANDATIONS :

- **Le HCSP ne recommande pas la mise en place de matériaux en cuivre dans les milieux de soins dans l'objectif de réduire les infections.**

Même si le cuivre réduit la flore microbienne de surface par ses propriétés biocides, son intérêt en milieux de soins pour réduire le taux d'infections nosocomiales n'est pas avéré, en l'état actuel des connaissances scientifiques.

- **Le HCSP recommande la mise en place d'études en termes d'impact du cuivre sur l'incidence des infections nosocomiales, les conséquences environnementales à long terme et les aspects médico-économiques.**

Des études transversales et longitudinales sont préconisées afin de mieux qualifier et quantifier la diminution de l'incidence des infections nosocomiales et des conséquences environnementales (vieillesse des matériaux en cuivre, impact du bionettoyage sur les propriétés biocides du cuivre, etc.) dans les établissements de santé ayant implanté des supports en cuivre en milieux de soins.

Des évaluations comparatives et prospectives de l'efficacité des différents niveaux d'implémentation de matériaux en cuivre sont nécessaires (type de supports de surface, composition des matériaux, types de filière de soins, etc.) ; il est souhaitable que de telles études :

- soient multicentriques avec des financements indépendants des fabricants de matériaux en cuivre ;
- reposent sur la mise en œuvre d'études cliniques et microbiologiques standardisées.

Les objectifs de ces études indépendantes porteraient sur l'impact du cuivre sur les infections, sur la valeur ajoutée de ce matériau par rapport aux mesures de prévention actuelles.

Si une efficacité était démontrée, des études d'évaluation médico-économique seraient ensuite nécessaires.

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données.

La CSSP a tenu séance le 25 mars 2015 ; 10 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, aucun conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

1. Grass G, Rensing C, Solioz M. Metallic copper as an antimicrobial surface. *Appl Environ Microbiol*. 2011 Mar;77(5):1541-7.
2. United States Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/copper-alloy-products.htm>. Consulté le 18/12/2014.
3. Efsthathiou PA. The Role of Antimicrobial Copper Surfaces in Reducing Healthcare-associated Infections. *European Infectious Disease*, 2011;5(2):125-8 .
4. O'Gorman J, Humphreys H. Application of copper to prevent and control infection. Where are we now? *J Hosp Infect*. 2012 Aug;81(4):217-23.
5. Weber DJ, Rutala WA. Self-disinfecting surfaces: review of current methodologies and future prospects. *Am J Infect Control*. 2013 May;41(5 Suppl):S31-5.
6. Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Aug;26(4):338-44.
7. Humphreys H. Self-disinfecting and microbicide-impregnated surfaces and fabrics: what potential in interrupting the spread of healthcare-associated infection? *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(6):848-53. .
8. Cooney TE. Bactericidal activity of copper and noncopper paints. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995 Aug;16(8):444-50.
9. Noyce JO, Michels H, Keevil CW. Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the healthcare environment. *J Hosp Infect*. 2006 Jul;63(3):289-97.
10. Airey P, Verran J. Potential use of copper as a hygienic surface; problems associated with cumulative soiling and cleaning. *J Hosp Infect*. 2007 Nov;67(3):271-7.
11. Mehtar S, Wiid I, Todorov SD. The antimicrobial activity of copper and copper alloys against nosocomial pathogens and *Mycobacterium tuberculosis* isolated from healthcare facilities in the Western Cape: an in-vitro study. *J Hosp Infect*. 2008 Jan;68(1):45-51.
12. Wheeldon LJ, Worthington T, Lambert PA et al. Antimicrobial efficacy of copper surfaces against spores and vegetative cells of *Clostridium difficile*: the germination theory. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Sep;62(3):522-5.
13. Weaver L, Michels HT, Keevil CW. Survival of *Clostridium difficile* on copper and steel: futuristic options for hospital hygiene. *J Hosp Infect*. 2008 Feb;68(2):145-51.
14. Espírito Santo C, Taudte N, Nies DH, Grass G. Contribution of copper ion resistance to survival of *Escherichia coli* on metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2008 Feb;74(4):977-86.
15. Michels HT, Noyce JO, Keevil CW. Effects of temperature and humidity on the efficacy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* challenged antimicrobial materials containing silver and copper. *Lett Appl Microbiol*. 2009 Aug;49(2):191-5.
16. Fisher K, Pope M, Phillips C. Combined effect of copper and silver against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect*. 2009 Oct;73(2):180-2.
17. Weaver L, Noyce JO, Michels HT, Keevil CW. Potential action of copper surfaces on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol*. 2010 Dec;109(6):2200-5.
18. Santo CE, Morais PV, Grass G. Isolation and characterization of bacteria resistant to metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2010 Mar;76(5):1341-8.
19. Warnes SL, Green SM, Michels HT, Keevil CW. Biocidal efficacy of copper alloys against pathogenic enterococci involves degradation of genomic and plasmid DNAs. *Appl Environ Microbiol*. 2010 Aug;76(16):5390-401.
20. Warnes SL, Keevil CW. Mechanism of copper surface toxicity in vancomycin-resistant enterococci following wet or dry surface contact. *Appl Environ Microbiol*. 2011 Sep;77(17):6049-59.
21. Espírito Santo C, Lam EW, Elowsky CG, et al. Bacterial killing by dry metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2011 Feb;77(3):794-802.

22. Ibrahim M, Wang F, Lou MM, et al. Copper as an antibacterial agent for human pathogenic multidrug resistant Burkholderia cepacia complex bacteria. *J Biosci Bioeng.* 2011 Dec;112(6):570-6.
23. Tian WX, Yu S, Ibrahim M, et al. Copper as an antimicrobial agent against opportunistic pathogenic and multidrug resistant Enterobacter bacteria. *J Microbiol.* 2012 Aug;50(4):586-93.
24. Warnes SL, Caves V, Keevil CW. Mechanism of copper surface toxicity in Escherichia coli O157:H7 and Salmonella involves immediate membrane depolarization followed by slower rate of DNA destruction which differs from that observed for Gram-positive bacteria. *Environ Microbiol.* 2012 Jul;14(7):1730-43.
25. Souli M, Galani I, Plachouras D, et al. Antimicrobial activity of copper surfaces against carbapenemase-producing contemporary Gram-negative clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Apr;68(4):852-7.
26. Ojeil M, Jermann C, Holah J, et al. Evaluation of new in vitro efficacy test for antimicrobial surface activity reflecting UK hospital conditions. *J Hosp Infect.* 2013 Dec;85(4):274-81.
27. Warnes SL, Keevil CW. Inactivation of norovirus on dry copper alloy surfaces. *PLoS One.* 2013 Sep 9;8(9):e75017.
28. Hans M, Erbe A, Mathews S, et al. Role of copper oxides in contact killing of bacteria. *Langmuir.* 2013 Dec 31;29(52):16160-6.
29. Prado J V, Esparza M M, Vidal A R, Durán T C. Adherence to copper and stainless steel metal coupons of common nosocomial bacterial strains. *Rev Med Chil.* 2013 Mar;141(3):291-7.
30. Mathews S, Hans M, Mücklich F, Solioz M. Contact killing of bacteria on copper is suppressed if bacterial-metal contact is prevented and is induced on iron by copper ions. *Appl Environ Microbiol.* 2013 Apr;79(8):2605-11.
31. Große C, Schleuder G, Schmole C, Nies DH. Survival of Escherichia coli cells on solid copper surfaces is increased by glutathione. *Appl Environ Microbiol.* 2014 Nov;80(22):7071-8.
32. Bleichert P, Espírito Santo C, Hanczaruk M, et al. Inactivation of bacterial and viral biothreat agents on metallic copper surfaces. *Biometals.* 2014 Dec;27(6):1179-89.
33. Cui Z, Ibrahim M, Yang C, et al. Susceptibility of opportunistic Burkholderia glumae to copper surfaces following wet or dry surface contact. *Molecules.* 2014 Jul 9;19(7):9975-85.
34. Zeiger M, Solioz M, Edongué H, et al. Surface structure influences contact killing of bacteria by copper. *Microbiologyopen.* 2014 Jun;3(3):327-32.
35. Ruelle A, Sion M, Damiani C, et al. Etude de l'effet antimicrobien du laiton AB+® : pour une maîtrise des biocontaminations des équipements hospitaliers. *Hygiènes.* 2014/05; 22(2): 117-122.
36. Monk AB, Kanmukhla V, Trinder K, Borkow G. Potent bactericidal efficacy of copper oxide impregnated non-porous solid surfaces. *BMC Microbiol.* 2014 Mar 7;14:57.
37. Casey AL, Adams D, Karpanen TJ, et al. Role of copper in reducing hospital environment contamination. *J Hosp Infect.* 2010 Jan;74(1):72-7.
38. Mikolay A, Huggett S, Tikana L, et al. Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010 Aug;87(5):1875-9.
39. Marais F, Mehtar S, Chalkley L. Antimicrobial efficacy of copper touch surfaces in reducing environmental bioburden in a South African community healthcare facility. *J Hosp Infect.* 2010 Jan;74(1):80-2.
40. Casey AL, Karpanen TJ, Adams D, et al. A comparative study to evaluate surface microbial contamination associated with copper-containing and stainless steel pens used by nurses in the critical care unit. *Am J Infect Control.* 2011 Oct;39(8):e52-4.
41. Karpanen TJ, Casey AL, Lambert PA, et al. The antimicrobial efficacy of copper alloy furnishing in the clinical environment: a crossover study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Jan;33(1):3-9.
42. Rai S, Hirsch BE, Attaway HH, et al. Evaluation of the antimicrobial properties of copper surfaces in an outpatient infectious disease practice. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Feb;33(2):200-1.
43. Schmidt MG, Attaway HH, Sharpe PA, et al. Sustained reduction of microbial burden on common hospital surfaces through introduction of copper. *J Clin Microbiol.* 2012 Jul;50(7):2217-23.

44. Schmidt MG, Attaway HH, Fairey SE, et al. Copper continuously limits the concentration of bacteria resident on bed rails within the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 May;34(5):530-3.
45. Salgado CD, Sepkowitz KA, John JF, et al. Copper surfaces reduce the rate of healthcare-acquired infections in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 May;34(5):479-86.
46. Harbarth S, Maiwald M, Dancer SJ. The environment and healthcare-acquired infections: why accurate reporting and evaluation of biological plausibility are important. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Sep;34(9):996-7.
47. Salgado CD, Sepkowitz KA, John JF, et al. Reply to Harbarth et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Sep;34(9):997-9.

Avis produit par la Commission spécialisée Sécurité des patients
Le 25 mars 2015

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr