

Point sur l'activité antimicrobienne du cuivre et son impact sur la prévention des IN

CPIAS Groupe Environnement – 25 mai 2018 - F. Le Gallou - Unité de Contrôle Microbiologique - Laboratoire de Bactériologie-Hygiène



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Historique



- Cuivre natif
 - Premières utilisations 5.000 ans avant JC
- Alliages cuivre + étain = bronze
 - Autour de 3.000 ans avant JC
- Utilisations médicales
 - Egypte, entre 2.600 et 2.200 avant JC
 - Stérilisation des plaies et de l'eau
 - Grecs, romains, aztèques
 - Traitements à base de cuivre pour brûlures, parasitoses, infections ORL,...
 - 1832, travailleurs du cuivre exempts de choléra
 - 19^{ème} et 20^{ème} siècle
 - Préparations incluant du cuivre pour eczéma, impétigo, anémie,...
 - Regain d'intérêt avec le développement des résistances aux antibiotiques
 - 1983 : étude sur l'intérêt des poignées de porte en laiton et en bronze
 - Récipients en cuivre pour l'eau potable dans les pays en voie de développement

MINIREVIEWS

Metallic Copper as an Antimicrobial Surface[▽]

Gregor Grass,¹ Christopher Rensing,² and Marc Solioz^{3*}

School of Biological Sciences, University of Nebraska—Lincoln, Lincoln, Nebraska¹; Department of Soil, Water, and Environmental Science, University of Arizona, Tucson, Arizona²; and Dept. of Clinical Pharmacology, University of Bern, Bern, Switzerland³

■ Contexte

- Transmission croisée
 - mode de diffusion prédominant des infections nosocomiales
- Persistance de certaines bactéries sur les surfaces
 - *A.baumannii*, *S. aureus*, ..
- Prévention
 - Hygiène des mains et bionettoyage.....pas toujours suffisant

■ Objectifs

- Comprendre les mécanismes d'action du cuivre comme antimicrobien
- Discuter de l'utilisation du cuivre comme mesure supplémentaire d'hygiène à l'hôpital

Cuivre, élément toxique mais essentiel

- Élément essentiel des organismes vivants

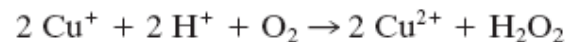
- >30 types de protéines contenant du cuivre
 - Enzymes/ cytochrome oxydase, super oxyde dismutase,...

- Toxicité

- Lié à ses propriétés d'oxydo-réduction
 - Génération de radicaux hydroxyle responsables de réactions d'oxydation des protéines et lipides cellulaires



- Déplétion en sulfhydriles conduisant à la génération d'H₂O₂



- Déplacement d'ions Fer de protéines Fer-Souffre, et compétition avec d'autres ions métalliques au niveau de protéines

- Utilisé en agriculture comme fongicide

- Sulfate de Cu, « bouillie bordelaise »

Stratégies de défense bactériennes

- Séquestration extra-cellulaire (influx réduit)
- Imperméabilité membranaire
- Séquestration intra-cellulaire
 - Protéines type métallothionéine fixant le cuivre
- Modification enzymatique du métal
- Transport actif à l'extérieur de la cellule (efflux)
 - Mécanisme principal de la tolérance au cuivre pour les bactéries Gram+ et Gram –

Exemple chez *E.coli*

- Systèmes chromosomiques CopA et CusCFBA (efflux) et CueO (oxydation)
- Systèmes plasmidiques augmentant la tolérance au cuivre

« Contact killing » au laboratoire

- Homologation cuivre et alliages comme « surfaces antibactériennes » par l'Agence de Protection de l'Environnement américaine en 2008
- Etudes mettant en évidence cette activité (*confer* tableau)
 - Conditions de réalisation variables
 - Techniques d'inoculation
 - Température d'incubation
 - Quantité de cuivre de l'alliage
 - Paramètres influençant l'activité antibactérienne
 - Augmentation avec
 - % de cuivre du matériau utilisé
 - Température
 - Humidité relative
 - Diminution avec
 - Traitements anticorrosion

TABLE 1. Contact killing of microbes by copper surfaces

Species	Application method	Killing time, RT ^a	Reference
<i>Salmonella enterica</i>	Wet, 4.5×10^6 CFU ^b	4 h	14
<i>Campylobacter jejuni</i>	Wet, 4.5×10^6 CFU ^b	8 h	14
<i>Escherichia coli</i> O157	Wet, $(3-4) \times 10^7$ CFU ^c	65 min	43
<i>Escherichia coli</i> O157	Wet, 2.7×10^7 CFU ^c	75 min	29
MRSA ^d (NCTC10442)	Wet, $(1-1.9) \times 10^7$ CFU ^c	45 min	28
EMRSA-1 ^e (NCTC11939)	Wet, $(1-1.9) \times 10^7$ CFU ^c	60 min	28
EMRSA-16 ^e (NCTC13143)	Wet, $(1-1.9) \times 10^5$ CFU ^c	90 min	28
<i>Listeria monocytogenes</i> Scott A	Wet, 10^7 CFU ^c	60 min	44
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Wet, 2.5×10^7 CFU ^f	5 to 15 days ^g	24
<i>Candida albicans</i>	Wet, $>10^5$ CFU ^f	60 min	24
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Wet, $>10^7$ CFU ^f	60 min	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Wet, $>10^7$ CFU ^f	180 min	24
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Wet, $>10^7$ CFU ^f	180 min	24
MRSA	Wet, $>10^7$ CFU ^f	180 min	24
Influenza A virus (H1N1)	Wet, 5×10^5 viruses ^h	6 h, 4-log decrease	30
<i>C. difficile</i> (ATCC 9689) vegetative cells and spores	Wet, 2.2×10^7 CFU ^c	24-48 h	40
<i>C. difficile</i> NCTC11204/R20291 vegetative cells	Wet, $(1-5) \times 10^6$ CFU ⁱ	30 min	42
<i>C. difficile</i> dormant spores	Wet, 8×10^6 CFU ^j	Unaffected in 3 h	42
<i>C. difficile</i> germinating spores	Wet, 8×10^6 CFU ^j	3 h, 3-log decrease	42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Wet, 2.2×10^7 CFU ^j	120 min	10
MRSA NCTC 10442	Wet, 2×10^7 CFU	75 min, 7 log decrease	25
<i>Escherichia coli</i> W3110	Dry, 10^9 CFU ^k	1 min	12
<i>Acinetobacter johnsonii</i> DSM6963	Dry, 10^9 CFU ^k	A few minutes	12
<i>Pantoea stewartii</i> DSM30176	Dry, 10^9 CFU ^j	1 min	12
<i>Pseudomonas oleovorans</i> DSM 1045	Dry, 10^9 CFU ^k	1 min	12
<i>Staphylococcus wamerii</i> DSM20316	Dry, 10^9 CFU ^k	A few minutes	12
<i>Brachybacterium conglomeratum</i> DSM 10241	Dry, 10^9 CFU ^k	A few minutes	12
<i>Aspergillus flavus</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	120 h	41
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	>120 h	41
<i>Aspergillus niger</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	> 576 h	41
<i>Fusarium culmorum</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	24 h	41
<i>Fusarium oxysporum</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	24 h	41
<i>Fusarium solani</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	24 h	41
<i>Penicillium crysogenum</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	24 h	41
<i>Candida albicans</i>	Wet, $(2-300) \times 10^5$ spores ^c	24 h	41
<i>Enterococcus hirae</i> ATCC 9790	Wet, 10^7 CFU ^c	90 min	27
Different <i>Enterococcus</i> spp.	Wet, 10^6 CFU ^f	60 min	39
<i>Candida albicans</i>	Dry, 10^6 CFU ^k	5 min	31
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Dry, 10^6 CFU ^k	30 s	31

^a RT, room temperature; only the values for the most efficient alloy are reported.

^b Inoculation with 1.5 ml of culture (4.5×10^6 CFU), kept under humid conditions.

^c Inoculation with a 20- μ l drop of culture.

^d Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^e Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^f Twenty microliters of culture spread on coupons.

^g Time before strain became culture positive in Bactec 12B growth medium after exposure to copper.

^h Inoculation with 20 μ l of virion suspension.

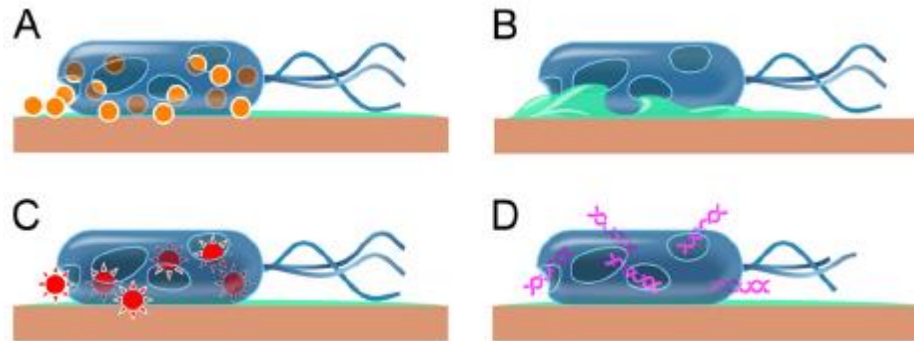
ⁱ One hundred microliters of dilute culture.

^j Twenty-five microliters of culture spread on coupons with a glass spreader.

^k Thin film applied with a cotton swab.

Mécanismes du « contact killing »

- Les bactéries ayant perdu un de leur système de défense vis à vis du cuivre sont tuées plus rapidement, mais celles qui les ont gardées sont tuées quand même : pas de protection vis à vis du « contact killing ».



- Hypothèse :

- A – dissolution et relargage d'ions cuivre, accumulation en intracellulaire
- B – rupture de la membrane cellulaire, entraînant la perte du contenu cellulaire
- C – génération de dérivés réactifs de l'oxygène (stress oxydatif)
- D – fragmentation de l'ADN génomique et plasmidique et mort cellulaire

- Influence des salissures et des produits désinfectants *in vitro* : controversée

« Contact killing » en milieu de soins

Role of copper in reducing hospital environment contamination[☆]

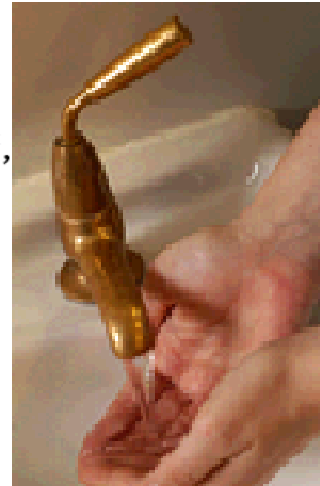
Journal of Hospital Infection (2010) 74, 72–77

A.L. Casey^a, D. Adams^a, T.J. Karpanen^a, P.A. Lambert^b, B.D. Cookson^c,
P. Nightingale^a, L. Miruszenko^a, R. Shillam^a, P. Christian^a,
T.S.J. Elliott^{a,*}

^a University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, The Queen Elizabeth Hospital, Edgbaston, Birmingham, UK

^b Life and Health Sciences, Aston University, Aston Triangle, Birmingham, UK

^c Laboratory of Healthcare-Associated Infection, Centre for Infections, Health Protection Agency, London, UK



■ Méthode

- Etude sur 10 semaines dans un service de médecine.
- Installation 6 mois avant l'étude : sièges de toilettes patients (70% Cu), robinets (laiton 60% Cu) et plaques de portes (laiton 70% Cu).
- Bionettoyage habituel réalisé plusieurs fois par jour entre 7h et 17h.
- Cuivre/témoins sur chaque moitié de service pendant 5 semaines, puis interversion.
- Prélèvements 1 fois/semaine à 7h et 17h, par écouvillonnage humide, standardisé, en double. Bouillon neutralisant et inoculation sur géloses au sang, et milieux spécifiques (*S. aureus*, entérocoques, *C.difficile*)

■ Résultats

Table I Median total aerobic colony-forming units (cfu) on copper-containing items compared with controls in the clinical setting

Item	Time sampled	Median cfu count per cm ² (range)		Median copper cfu count as % of control cfu count (range)	Wilcoxon signed rank test <i>P</i> -value	Mann–Whitney <i>P</i> -value
		Control items	Copper items			
Upper side of toilet seat	07:00	87.6 (9–266.4)	2.1 (0–38.4)	6 (0–33)	0.002 ^a	<0.0001
	17:00	64.5 (28.2–254.4)	1.2 (0–23.4)	2 (0–15)	0.002	<0.0001
Under side of toilet seat	07:00	10.8 (0–101.4)	0 (0–4.2)	2 (0–129)	0.023	0.007
	17:00	1.5 (0–121.8)	0 (0–4.2)	0 (0–220)	0.027	0.019
Push plate	07:00	1.8 (0–7.8)	0 (0–0.6)	0 (0–100)	0.004 ^a	0.0002
	17:00	0.6 (0–3.6)	0 (0–1.2)	0 (0–100)	0.016	0.009
Hot tap handle	07:00	6.6 (0–504)	0 (0–3)	10 (0– ^b)	0.016	0.023
	17:00	3 (0–36)	0 (0–39)	0 (0–2700)	0.195	0.019
Cold tap handle	07:00	7.5 (0–87)	0 (0–3)	0 (0–100)	0.016 ^a	0.005
	17:00	4.5 (0–51)	0 (0–3)	0 (0–100)	0.016 ^a	0.005

^a A positive cfu count was present on copper surfaces compared with a zero count on standard surfaces.

^b Paired variables were negatively correlated. For this reason, the Mann–Whitney test was also performed (on all items for completeness).

- Occupation du service comparable entre les 2 périodes.
- Pas d'épidémies.
- 90 à 100% de moins de bactéries sur cuivre/témoin.
- Pas d'isolement de SARM ni de *C.difficile*.
- Isolement de SASM (2 fois porte, 1 fois toilettes), d'ERV (1 fois toilettes) et d'*E.coli* (3 fois toilettes) sur les surfaces témoins uniquement.
- Isolement de *C.freundii* sur robinet 1 fois témoin et 1 fois cuivre.

LETTERS TO THE EDITOR

Journal of Hospital Infection (2010) 74, 80–95

F. Marais^{a,b,*}

S. Mehtar^a

L. Chalkley^a

Antimicrobial efficacy of copper touch surfaces in reducing environmental bioburden in a South African community healthcare facility

^aAcademic Unit for Infection Prevention and Control, Department of Community Health, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Tygerberg, Western Cape, South Africa

■ Méthode

- 2 salles de consultations identiques
- l'une équipée de feuilles de cuivre sur bureau, chariots, dessus de placard et rebord de fenêtre
- détergence sans désinfection
- prélèvements par écouvillonnage 3 fois/jour (7h, 8h, 16h) toutes les 6 semaines pendant 6 mois

■ Résultats

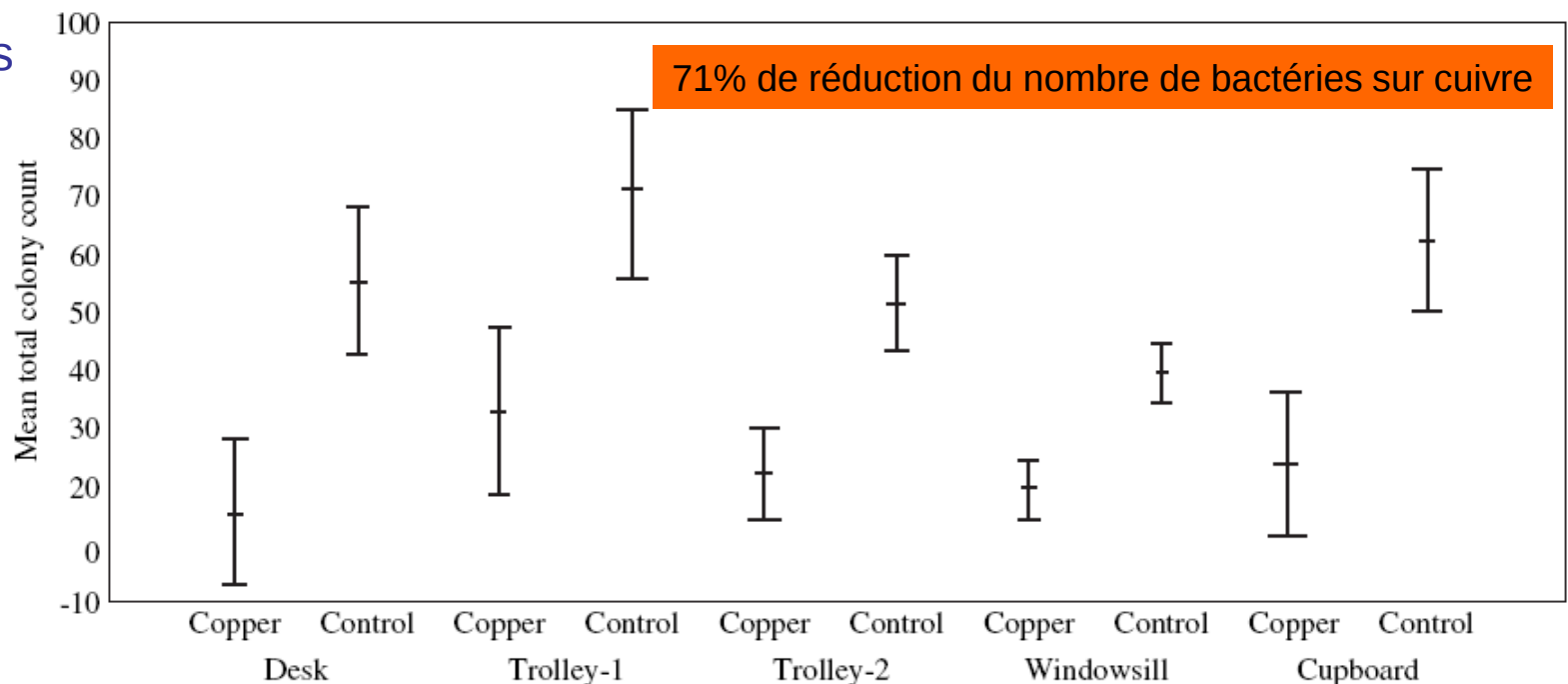


Figure 1 Mean total colony counts for copper and control touch surfaces.

Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial

André Mikolay • Susanne Huggett • Ladjik Tikana •
Gregor Grass • Jörg Braun • Dietrich H. Nies
Asklepios Hospital, Hamburg

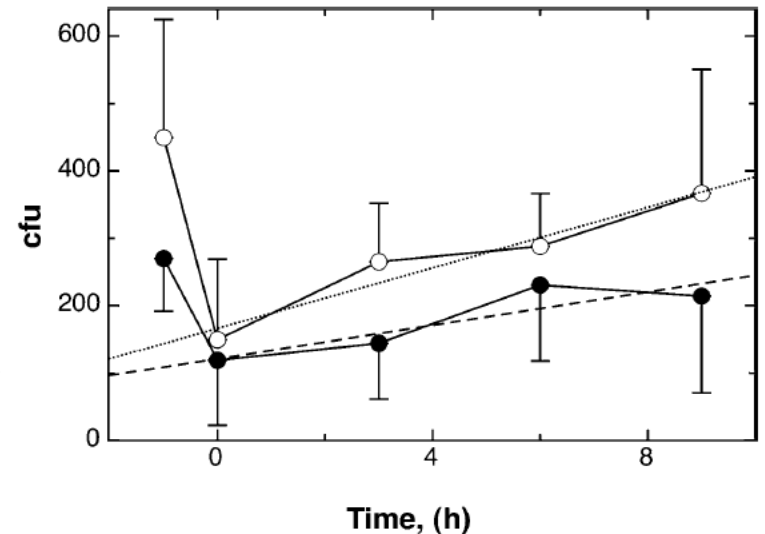


■ Méthode

- Services d'oncologie/pneumologie et de gériatrie.
- Remplacement par du laiton de 48 plaques de portes, 48 poignées de porte et 48 interrupteurs.
- Désinfection quotidienne.
- Etude sur 16 semaines l'été et 16 semaines l'hiver.
- Prélèvements sur Pétrifilm® 1 à 2 fois/semaine, avant désinfection, juste après désinfection, puis 3h, 6h et 9h après.

■ Résultats

- Nombre de bactéries sur laiton = 63% du témoin
- Différence significative sur poignées de portes (plus contaminées)
- Diminution de la repopulation sur le laiton/témoin



Repopulation of touch surfaces after cleaning

Conclusion et perspectives

- Propriétés antimicrobiennes du cuivre établies
 - Expérimentalement et en conditions réelles
- outil supplémentaire potentiel de la lutte contre les infections nosocomiales
- Nécessité d'études complémentaires
 - Test de différents alliages (>75% Cu?)
 - Choix des surfaces avec le meilleur rapport coût/efficacité
 - Choix des détergents et désinfectants, en fonction des interactions possibles
 - Essais sur autres micro-organismes
 - Résistance bactérienne au cuivre?

Autres éléments



- Utilisation ancienne du cuivre à l'hôpital pour les canalisations d'eau
- Commercialisation de matériaux traités avec des ions Ag
- Impact sur les taux d'infections nosocomiales à évaluer
 - Conférence internationale sur la prévention et le contrôle des infections – Genève, juillet 2011
 - Diminution de 40% des infections nosocomiales en réanimation?
 - Premiers équipements en France
 - Centre inter-générationnel de Laval (hébergement personnes âgées et crèche), janvier 2011
 - 260 mètres de mains courantes et 200 paires de poignées de portes en cuivre – 35.000 euros
 - Centre Hospitalier de Rambouillet, août 2011
 - Services de réanimation et de pédiatrie
 - Poignées de portes, barres de lit, mains courantes, plaques de propreté, chariots



- Coût

Systematic Review

New insights on antimicrobial efficacy of copper surfaces in the healthcare environment: a systematic review

S. Chyderiotis¹, C. Legeay^{2,*}, D. Verjat-Trannoy¹, F. Le Gallou³, P. Astagneau^{1,4},
D. Lepelletier^{3,5}

■ Objectifs

- Potentiel de réduction des IN par utilisation de surfaces en cuivre (« auto-désinfectantes »)?
- Revue systématique des études *in vitro*, *in situ* et cliniques publiées

Méthodes : sélection des publications

■ PubMed

- Mots clés
 - « cuivre », « surfaces », « IAS », « antimicrobien »
- Publications jusqu'au 30/08/16
- Critères d'exclusion
 - Surfaces autres que cuivres ou alliages (ex ions, lingettes imprégnées,..)
 - Etudes sur des microorganismes non usuels
 - Etudes du mode d'action du Cu

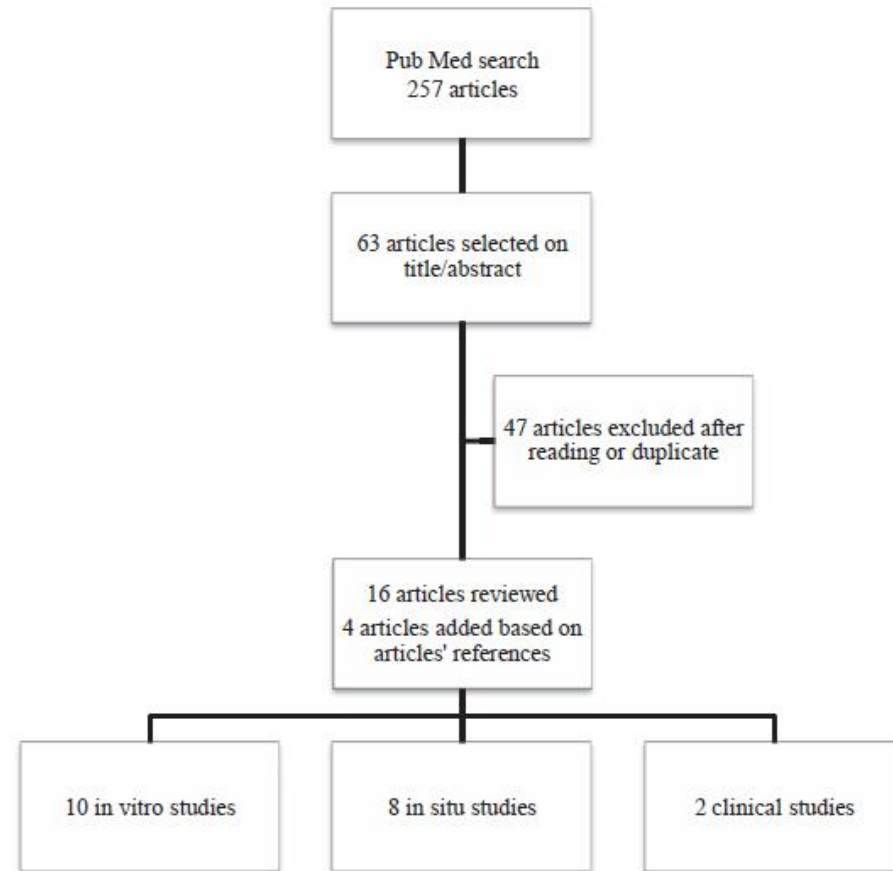


Fig. 1. Selection strategy flow chart.

Méthodes : analyse des publications

- Etudes *in vitro*
 - Développement d'un outil sur-mesure : 12 éléments cotés 0/1 ou 0/2
 - Score final exprimé en pourcentage de la note maximum de 14 points

Table S1 – Quality assessment of *in vitro* studies

Critical steps of the <i>in vitro</i> protocol	Justification	Items	Points attributed according to the response for each critical step
Preparation of micro-organisms and coupons	Scientific robustness	Preparation of micro-organisms	1 if described 0 if not described
		Preparation of coupons	1 if described 0 if not described
Inoculation (Inoculum size)	Real inoculum size essential for the calculation of logarithmic reduction	Experimental size presented	2 for theoretical + true inoculum sizes 1 for theoretical inoculum size 0 if not described
Test conditions	Scientific robustness	Experimental temperature	1 if described 0 if not described
		Protection of samples	1 if described 0 if not described
Micro-organisms recovery (Mechanic and chemical action)	Impacts the results if not all micro-organisms are recovered (overestimates copper activity)	Micro-organisms recovery	1 for most used method (PBS + glass pearls + vortex) + dilutions 1 if other method with mechanic action and validated with a test 0 if not clearly described or technic not validated
	Scientific robustness	Use of copper neutralizer	1 if described or if absence of use justified 0 if not described
		Use of test showing absence of germs on coupons after recovery	1 if described or if absence of test justified 0 if not described
Microbial culture	Impacts the results if the growth duration is too short (overestimates copper activity)	Time, temperature and method indicated	2 if all described and culture at 36-37°C for min 48h (US EPA) 1 if not all clearly described and/or duration not long enough (< 48h without justification) and/or temperature other than 36-37°C without justification 0 if not or poorly described
	Scientific robustness	Culture media	1 if described 0 if not described
Statistical analysis/tests repeatability	Scientific robustness	Number of experiments	1 if described with more than one experiment 0 if not described or described with only one experiment
		Statistical method (to compare differences)	1 if described 0 if not described

Méthodes : analyse des publications

- Etudes *in situ*
 - Grille ORION
(Outbreak Reports and Intervention studies Of Nosocomial infection)
- Etudes cliniques randomisées
 - Grille CONSORT
(CONsolidated Standards Of Reporting Trials)

Résultats : études *in vitro*

Table 1
Summary of in vitro studies

Study	Tested metals (% copper)	Tested controls	Tested microorganisms	Method	Outcomes expressed as	Links with copper industries
Faúndez <i>et al.</i> (2004) Chile [21]	1 copper	Stainless steel Polyformaldehyde	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Salmonella enterica</i>	Wet	Logarithmic reduction	Yes
Wilks <i>et al.</i> (2005) UK [22]	5 copper and 17 alloys (from 55% to 95%)	Stainless steel	<i>Escherichia coli</i> O157	Wet	Time to contact kill	Yes
Noyce <i>et al.</i> (2006) UK [23]	1 copper and 1 alloy (80%)	Stainless steel	MRSA, EMRSA-1, EMRSA-16	Wet	Logarithmic reduction and time to contact kill	Yes
Wilks <i>et al.</i> (2006) UK [24]	5 copper and 17 alloys (from 55% to 95%)	Stainless steel	<i>Listeria monocytogenes</i>	Wet	Logarithmic reduction and time to contact kill	Yes
Mehtar <i>et al.</i> (2008) South Africa [25]	1 copper and 4 alloys (from 55% to 90%)	Stainless steel Polyvinylchloride (PVC)	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Candida albicans</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> MRSA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Clostridium difficile</i>	Wet	Time to contact kill	Yes
Weaver <i>et al.</i> (2008) UK [26]	1 copper and 4 alloys (from 65% to 95%)	Stainless steel	<i>C. difficile</i>	Wet	Time to contact kill	Yes
Wheeldon <i>et al.</i> (2008) UK [27]	1 copper	Stainless steel	<i>C. difficile</i>	Wet	Logarithmic reduction and time to contact kill	No
Michels <i>et al.</i> (2009) UK [28]	1 copper and 4 alloys (from 65% to 95%)	Stainless steel	MRSA	Wet	Time to contact kill	Yes
Souli <i>et al.</i> (2013) Greece [29]	1 copper and 1 alloy (63%)	Stainless steel PVC	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Wet	Logarithmic reduction	Yes
Eser <i>et al.</i> (2015) Turkey [30]	1 copper and 1 alloy (63%)	Stainless steel	<i>A. baumannii</i> MRSA <i>P. aeruginosa</i>	Dry	Logarithmic reduction and time to contact kill	No

EMRSA, epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

Résultats : études *in vitro*

Table 2
Quality score and main results of in vitro studies by microorganism families

Article	Quality score	Spectrum (n = number of strains, 1 if not indicated)	Inoculum size by coupon	Log reduction (n = number of tested surfaces, 1 if not indicated)			Time to contact kill (n = number of tested surfaces, 1 if not indicated)			
				Copper (≥99% Cu)	Alloys (% of copper)	Control (SS)	Copper (≥99% Cu)	Alloys (% of copper)	Control (SS)	
Gram-positive Cocci										
Michels 2009 [28]	57%	MRSA	≈ 2 × 10 ⁷ cfu	—	—	—	75 min	NT		>6h
Mehtar 2008 [25]	57%	MRSA	≈ 2.5 × 10 ⁷ cfu	—	—	—	4.5 h	3h (55%, 70%)	>6h (90%)	>6h
Eser ^a 2015 [30]	57%	MRSA (n = 4)	≈ 5 × 10 ⁶ cfu	3 log/0 h ^a	<1 log/24h (63%)	<1 log/24 h	30 min	>24h (63%)		> 24h
Noyce 2006 [23]	93%	MRSA ^b	≈ 1 × 10 ⁷ cfu	4 log/30 min	4.5 log/3 h (80%)	<1 log/6 h	45 min	4.5 h (80%)		> 6 h
Gram-positive Bacilli										
Weaver 2008 [26]	79%	<i>Clostridium difficile</i> —spores	≈ 5 × 10 ⁵ cfu	—	—	—	24 h	48 h (95%)	>48 h (n = 3: 65% to 89%)	>48 h
Wheeldon 2008 [257]	86%	<i>C.difficile</i> O27—spores	≈ 10 ⁴ cfu	—	—	—	>3 h	NT		> 3 h
Wheeldon 2008 [27]	86%	<i>C.difficile</i> —vegetative cells (n = 2)	≈ 10 ⁴ cfu	—	—	—	30 min	NT		>30 min
Weaver 2008 [26]	79%	<i>C.difficile</i> —vegetative cells and spores	≈ 5 × 10 ⁵ cfu	—	—	—	24 h	48 h (95%)	>48 h (n = 3: 65% to 89%)	>48 h
Wilks 2006 [24]	57%	<i>Listeria monocytogenes</i>	≈ 10 ⁷ cfu	5 log/1 h	5 log/1 h (n = 3: 90% to 97%)	3 log/1.25 h (65%)	<2 log/4.5 h	1 h (n = 3: 90% to 97%)	1.5 h (65%)	>4.5 h
Gram-negative Bacilli										
Enterobacteria										
Souli 2013 [29]	57%	<i>Enterobacter spp</i> (MDR) (n = 2)	≈ 3 × 10 ⁷ cfu	4.7 log/3 h	4.6 log/6h (63%)	4.7 log/24h	—	—		—
Souli 2013 [29]	57%	<i>Escherichia coli</i> (MDR) (n = 4)	≈ 5 × 10 ⁶ to 8 × 10 ⁶ cfu	4.2 log/6 h	3.7 log/24h (63%)	1.9 log/24h	—	—		—
Wilks 2005 [22]	57%	<i>E.coli</i> O157:H7	≈ 10 ⁷ cfu	—	—	—	1.25–1.5 h (n = 4)	1 h (85%)	>6h (55, 70%)	> 6 h
Mehtar 2008 [25]	57%	<i>Klebsiella. pneumoniae</i>	≈ 2.5 × 10 ⁷ cfu	—	—	—	1 h	1 h (n = 3: 62% to 90%)	4.5 h (55%)	>6 h
Souli 2013 [29]	57%	<i>K. pneumoniae</i> (MDR) (n = 8)	≈ 5 × 10 ⁶ to 7 × 10 ⁶ cfu	4.1 log/24 h	4.0 log/24h (63%)	3.4 log/24h	—	—		—
Faúndez 2004 [21]	57%	<i>Salmonella. enterica</i>	≈ 3 × 10 ⁶ cfu	4 log/4 h	NT	< 1 log/8h	—	—		—
Other Gram-negative Bacilli										
Mehtar 2008 [25]	57%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≈ 2.5 × 10 ⁷ cfu	—	—	—	4.5 h	3 h (n = 3: 55% to 70%)	>6h (90%)	>6 h
Souli 2013 [29]	57%	<i>P. aeruginosa</i> (MDR) (n = 5)	≈ 1 × 10 ⁷ to 3 × 10 ⁷ cfu	4.6 log/24 h	3.1 log/24h (63%)	1.5 log/24h	—	—		—
Eser ^a 2015 [30]	57%	<i>P. aeruginosa</i> (MDR) (n = 4)	≈ 5 × 10 ⁶ cfu	3.1 log/2 h	3.1 log/24h (63%)	2.5 log/24h	30 min	2.5 h (63%)		6.5 h
Mehtar 2008 [25]	57%	<i>Acinetobacter baumannii</i>	≈ 2.5 × 10 ⁷ cfu	—	—	—	3 h	3 h (n = 4: 55% to 90%)		>6 h
Souli 2013 [29]	57%	<i>A.baumannii</i> (MDR) (n = 5)	≈ 1 × 10 ⁷ to 3 × 10 ⁷ cfu	4.6 log/24 h	3.9 log/24h (63%)	1.0 log/24h	—	—		—
Eser ^a 2015 [30]	57%	<i>A.baumannii</i> (MDR) (n = 6)	≈ 5 × 10 ⁶ cfu	3 log/0 h ^a	1.4 log/24h (63%)	<1 log/24h	30 min	24 h (63%)		>24 h
Faúndez 2004 [21]	57%	<i>Campylobacter jejuni</i>	≈ 3 × 10 ⁶ cfu	4 log/4 h	NT	< 1 log/8h	—	—		—
Yeast										
Mehtar 2008 [25]	57%	<i>Candida albicans</i>	≈ 2.5 × 10 ⁷ cfu	—	—	—	1 h	1 h (55, 62%)	1.5 h (70, 90%)	6 h

Résultats : études *in situ*

Table 3
Summary and risk of bias assessment of in situ studies

Study	Study design	Setting(s)	Duration	Sampling schedule	Sampling method	Types of copper objects	Outcome(s)	ORION checklist's score (out of 5*)
Casey <i>et al.</i> (2010) [31] UK	Crossover design	Acute care medical ward	2.5 months	1 sampling day by week 2 moments of sampling/day (07:00, 17:00 h)	Sterile swab and neutralizing agent inoculated on to agar plates Incubation in air at 37°C Examination at 24 h and 48 h	Toilet seat, set of tap handles, door push plate	CFU/cm ² Presence of MSSA, MRSA, VRE, <i>C.difficile</i> and coliform bacteria	**
Mikolay <i>et al.</i> (2010) [32] Germany	Parallel design	Oncological/ pneumological ward, geriatric ward	8 months	1 or 2 samplings by week	Use of a Petrifilm incubation at 30°C for 36 h	Push plates, doorknobs, light switches	CFU/mm ² Presence of ciprofloxacin-resistant <i>Staphylococcus</i>	*
Marais <i>et al.</i> (2010) [33] South Africa	Parallel design	Primary healthcare clinic	6 months	1 sampling by week (4.5 days), every 6 weeks 3 samplings per day (07:00, 08:00, 16:00 h)	Sterile swab	Desk, trolleys, top of cupboard, windowsill	CFU/100 cm ²	*
Karpanen <i>et al.</i> (2012) [34] UK	Crossover design	Acute care medical ward	6 months	1 sampling by week (afternoon)	Sterile swab and neutralizing agent inoculated onto blood agar plates Incubation at 37°C for 48 h	Door push plate, door pull handle, door lever handle, grab rail, toilet seat, toilet cistern lever, commode (seat and arm pads), tap handles, sink waste trap, light switch rocker, light pull-toggle, socket rocker, dressing trolley, patient overbed table	CFU/cm ² Presence of MSSA, MRSA, VRE, <i>C.difficile</i> and coliform bacteria	***
Rai <i>et al.</i> (2012) [35] USA	Parallel design	Outpatient infectious disease clinic	4 months	2 samplings by week (mid-afternoon)	Sterile wipes, inoculated onto several culture media Incubation for 48 h	Arm tops and trays of 2 phlebotomy chairs	CFU/100 cm ² Presence of MRSA, VRE	**
Schmidt <i>et al.</i> (2012) [36] USA	Multicentric parallel design	3 intensive care units (ICU)	21 months	1 sampling by week (09:00)	Sterile wipes, inoculated onto several culture media Incubation for 48 h at 35°C to 37°C.	Intravenous (IV) stand, bed rails, overbed table, visitor chair (arms), nurse call button OR computer mouse, data input device	CFU/100 cm ² Presence of <i>Staphylococci</i> , MRSA, Gram-negative bacteria, VRE	**
Schmidt <i>et al.</i> (2013) [37] USA	Parallel design	ICU	3 months	5 sampling sessions in total 5 samplings per session (before and after cleaning: 0.5 h, 2.5 h, 4.5 h, 6.5 h)	Sterile wipes, inoculated onto several culture media Incubation for 48 h at 35°C to 37°C.	Side rails of patient's bed	CFU/100 cm ²	**
Schmidt <i>et al.</i> (2016) [38] USA, Chile	Parallel design	Pediatric ICU (PICU), Pediatric intermediate care unit (PIMCU)	12 months	Twice monthly	Sterile wipes, inoculated onto several culture media Incubation for 48 h at 35°C to 37°C.	Bed rails, cradles, faucet handles	CFU/100 cm ²	**

CFU, colony-forming unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; ORION, Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial infection; VRE, vancomycin-resistant *Enterococci*.

Résultats : études *in situ*

Table 4

Comparison of microbial burden retrieved from control and copper surfaces in *in situ* studies

Studies	Variation parameters	Total number of evaluated samples	Control surfaces results (CFU/cm ²)	Copper surfaces results (CFU/cm ²)	Reduction in microbial burden on copper compared to control	Statistical differences (p <0.05)
Sum of microbial burden (min and max) retrieved from control and copper surfaces in <i>in situ</i> studies						
Casey 2010 [31]	5 surfaces 2 sampling times	Not reported	0 to 50.4 × 10 ³	0 to 3.9 × 10 ³	Not reported	Not reported
Mikolay 2010 [32]	3 surfaces	Not reported	4.5 × 10 ³ to 27 × 10 ³ CFU (surface size not reported)	3.6 × 10 ³ to 19.5 × 10 ³ CFU (surface size not reported)	Not reported*	Pooled results: significant 1/3 surfaces significant
Schmidt 2013 [357]	6 surfaces 5 time points	75 copper + 75 control = 150 samples	0 to 32.4 × 10 ³	0 to 5.3 × 10 ³	Not reported	Not reported
Schmidt 2016 [38]	2 or 3 surfaces	668 copper + 652 control = 1320 samples	Not reported	Not reported	88% reduction	Pooled results: significant
Means of microbial burden (CFU/100 cm²) retrieved from control and copper surfaces in <i>in situ</i> studies						
Marais 2010 [33]	5 surfaces	65 copper + 68 control = 133 samples	200 × 10 ³	59 × 10 ³	71% reduction	5/5 surfaces significant
Schmidt 2012 [36]	6 surfaces (multicentric)	2714 copper + 2 831 control = 5545 samples	2.67 × 10 ³	0.47 × 10 ³	83% reduction	5/6 surfaces significant
Schmidt 2013 [37]	6 surfaces 5 time points	75 copper + 75 control = 150 samples	1.1 × 10 ³ to 6.1 × 10 ³	0.22 × 10 ³ to 0.70 × 10 ³	Not reported	4/5 time points significant
Schmidt 2016 [38]	2 or 3 surfaces	668 copper + 652 control = 1320 samples	1.38 × 10 ³	0.17 × 10 ³	Not reported	Not reported
Medians of microbial burden (CFU/100 cm²) retrieved from control and copper surfaces in <i>in situ</i> studies						
Casey 2010 [31]	5 surfaces 2 sampling times	Not reported	0.06 × 10 ³ to 8.8 × 10 ³	0 to 0.21 × 10 ³	Not reported**	10/10 significant (paired analysis) 9/10 significant (unpaired analysis)
Rai 2012 [35]	2 surfaces	97 copper + 53 control = 150 samples	1.29 × 10 ³ to 1.31 × 10 ³	0.14 × 10 ³ to 0.15 × 10 ³	88% to 90% reduction of total median burden	2/2 surfaces 'significant' (p not reported)
Karpanen 2012 [34]	14 surfaces	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	8/14 surfaces significant
Schmidt 2016 [38]	2 or 3 surfaces	668 copper + 652 control = 1320 samples	0.57 × 10 ³	0	Not reported	Not reported
Percentages of microbial burden < 250 CFU/cm² retrieved from control and copper surfaces in <i>in situ</i> studies						
Rai 2012 [35]	3 surfaces	97 copper + 53 control = 150 samples	10% (53 samples)	62% (97 samples)		Not reported
Schmidt 2013 [37]	6 surfaces 5 time points	75 copper + 75 control = 150 samples	45% (75 samples)	77% (75 samples)		Pooled results: significant

*Mikolay 2010: total CFU number on copper surfaces = 63% of that on control surfaces. Note: for a sum comparison, the number of evaluated surfaces should be the same for copper and control.

**Casey 2010: copper median = 0–10% of control median

Résultats : études cliniques

Table 5
Summary and risk of bias assessment of clinical studies

Studies	Study design	Setting(s)	Duration	Types of copper objects	Number of patients in copper rooms	Number of patients in control rooms	Outcome(s)	Main result(s)	ORION score (out of 5*)	CONSORT score (out of 5*)
Salgado 2013 [39]	Randomized clinical trial	3 ICU	11 months	Common to all study sites: bed rails, overbed table, intravenous pole, arms of visitors' chair Other: nurses' call button, computer mouse, bozef of touchscreen monitor, palm rest of laptop computer	294	320	HAI and/or MRSA or VRE colonization	Significant reduction of HAI 'only' (patients with HAI but without colonization) incidence rate from 8.1% of patients in control rooms to 3.4% in copper rooms ($p = 0.013$) Results not reported on total HAI No impact on colonization with MRSA or VRE		**
Von Dessauer 2016 [40]	Non-randomized clinical trial	Pediatric and intermediate pediatric ICU	12 months	Bed rails, bed rails levers, intravenous poles, sink handles, nurses' workstation	261	254	HAI	Non-significant reduction of HAI incidence rate from 13.0 in control rooms to 10.6 HAI/1000 patient-days in copper rooms Adjusted relative risk reduction for HAI in copper rooms: 0.26 (CI 90% 0.48 to -0.06) Impact on colonization not evaluated	***	

CI, confidence interval; CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; HAI, healthcare-associated infections; ICU, intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ORION: Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial infection; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

Discussion - Conclusion

- *Etudes in vitro*

- Protocoles variés (pas possibilité méta-analyse)
- Activité non proportionnelle au % de Cu dans alliages
- Réduction d'au moins 1 log cuivre/contrôles

- *Etudes in situ*

- Biais/hygiène des mains, procédures bionettoyage, caractéristiques des patients,...

- *Etudes cliniques*

- Nombreux biais, dont absence prise en compte colonisation, caractéristiques des patients, respect de PS, hygiène des mains et procédures bionettoyage

Pas possible de conclure sur le réel bénéfice des surfaces en cuivre pour la prévention des IAS

Discussion - Conclusion

■ Apport du travail

- Construction d'un outil d'analyse des études *in vitro* pouvant être réutilisé par d'autres
- Propositions pour futures études
 - Cross over avec séparation de plusieurs mois
 - Contamination de surface de base établie plusieurs mois avant introduction cuivre
 - Comparabilité des objets cuivre et contrôle
 - Maintien des objets cuivre et contrôle dans les chambres assignées
 - Recueil des caractéristiques des patients
 - Surveillance de l'hygiène des mains et du bionettoyage
 - Impact sur IAS nécessitant des études multicentriques et une surveillance des autres facteurs de risque/matériel invasif, ...
 - Choix des surfaces à tester
- + entretien des surfaces cuivre, liens avec industrie, coût/efficacité