



## REVUE SCIENTIFIQUE SUR L'EFFICACITE ANTIMICROBIENNE DU CUIVRE ET DE METALSKIN®

Juin 2020

### Introduction

L'utilisation du cuivre comme désinfectant est connue depuis des siècles partout dans le monde. La description la plus ancienne de cet usage se trouve dans le papyrus Smith, contenant un traité de médecine égyptien daté entre 2600 et 2200 avant JC décrivant les applications du cuivre pour désinfecter les plaies à la poitrine et pour purifier l'eau [Dolwett and Sorenson 1985].

Les Phéniciens, les Grecs anciens, les Romains, les Celtes et d'autres encore ont communément utilisé les propriétés antimicrobiennes du cuivre pour stériliser l'eau potable, soigner les blessures ou protéger les coques de bateaux contre la prolifération des algues.

Aux 18<sup>e</sup> et 19<sup>e</sup> siècles, les poignées de porte et les ustensiles de cuisines étaient réalisés en cuivre ou alliages de cuivre. Ce n'est qu'avec l'apparition des antibiotiques que ces habitudes ont été quasiment abandonnées.

**De nos jours, les phénomènes d'antibiorésistance des bactéries ainsi que les risques pandémiques liés notamment au SARS-Cov2, réécrivent les règles.**

Le cuivre n'est pas dangereux pour l'humain, ainsi que le démontre l'utilisation commune et prolongée des dispositifs intra-utérins en cuivre. Par ailleurs, bien que les tissus humains (peau ou autre) soient très peu sensibles au cuivre [Warnes 2014], ce dernier s'avère avoir une action sensible sur les micro-organismes.

**Ceci fait du cuivre un candidat privilégié pour créer de surfaces auto-décontaminantes, particulièrement dans les hôpitaux, les établissements de santé, mais pas seulement. En effet, les événements du début d'année 2020 ont démontré que les lieux recevant du public tels que les hôtels, les restaurants, les immeubles de bureaux, les crèches, les EHPAD, etc... sont tout autant impactés par la colonisation des surfaces par les micro-organismes. Il en est de même pour les moyens de transports publics (tramways, métros, bus, avions...).**

## L'action du Cuivre sur les micro-organismes:

Le cuivre est un élément essentiel à la vie. Il agit avec les enzymes impliquées dans plusieurs processus biologiques dont la respiration, la destruction des radicaux libres, l'homéostasie du fer et le développement neurologique. Cependant, à forte dose, le cuivre est toxique car il crée des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) via la réaction de Fenton, perturbe les liaisons des ions-métal et l'homéostasie, et lie des macromolécules telles que les protéines de façon inappropriée [Rensing and Grass 2003].

Plusieurs mécanismes pour expliquer et modéliser ceci ont été étudiés (figure 1) qui impliquent l'interaction des ions cuivre avec les membranes cellulaires (figure 2).

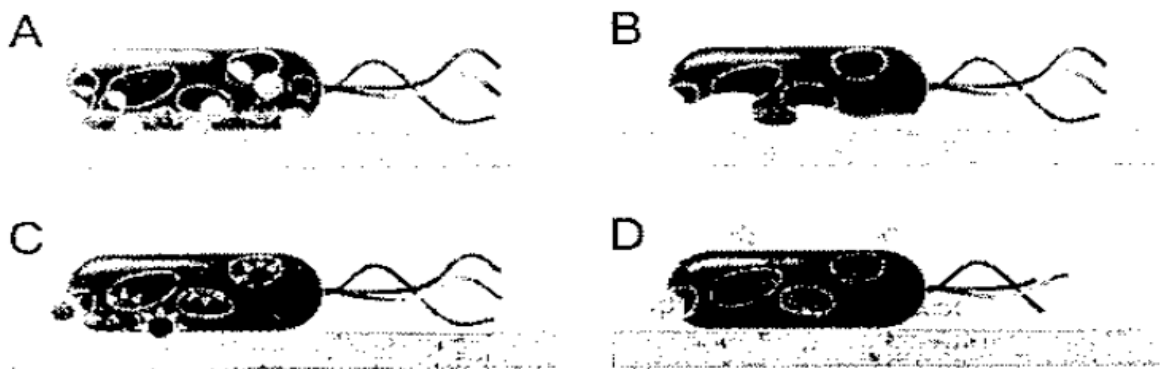


Figure 1. Schéma de principe simplifié de mortalité bactérienne sur le cuivre [Grass 2011]

(A) Les ions cuivre se désolidarisent de la surface en cuivre et causent des dommages. (B) la membrane cellulaire se rompt à cause du cuivre et perd ses propriétés, le contenu cytoplasmique s'échappe. (C) Les ions cuivre induisent la génération de DRO qui causent de nouveaux dégâts plus profonds (D) l'ADN génomique et plasmidique sont dégradés.

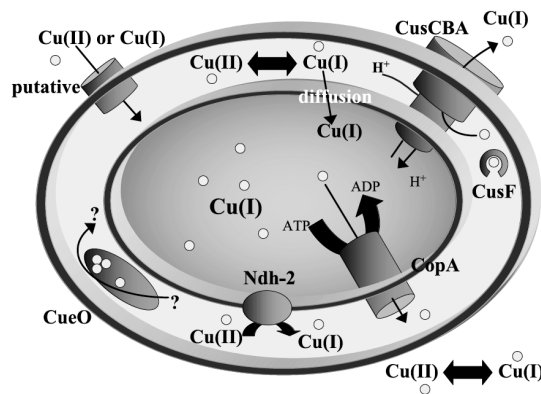


Figure 2. Mécanismes d'action du cuivre sur l'homéostasie E. Coli. [Rensing and Grass 2003].

Seuls les éléments les plus pertinents du système sont représentés: CopA (Copper ATPase qui est une translocation de Cu (I) Ptype ATPase - Ndh-2 une redactase cuivrique; CueO une oxydase multi-cuivre; CusFBA une pompe à efflux de cuivre à quatre composants.

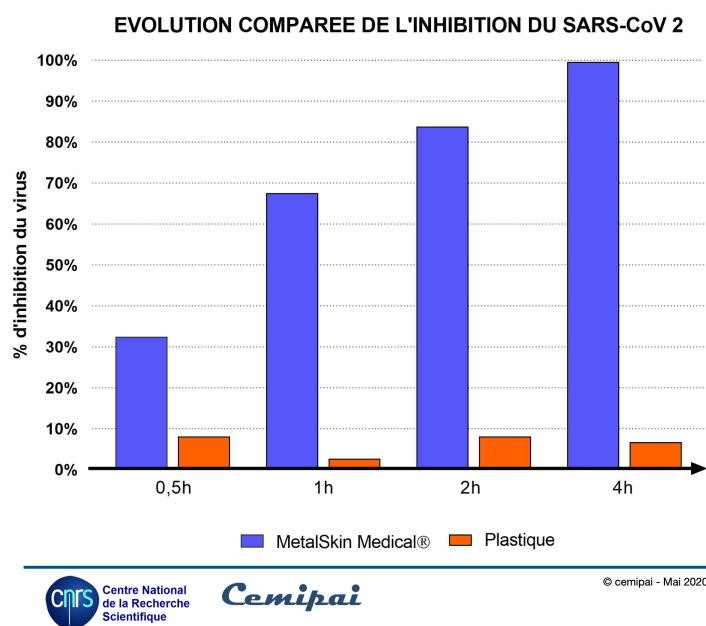
Cependant, si la mortalité des cellules bactériennes n'est pas remise en doute, le mécanisme reste inconnu dans le détail et le rôle des DRO via la réaction de Fenton reste sujet à discussion

### L'efficacité de MetalSkin® et du Cuivre, études in vitro:

MetalSkin® est un revêtement composite formulé à partir d'un alliage à très forte proportion de cuivre.

Le Laboratoire CEMIPAI (Centre d'Etude sur les Maladies Infectieuses et la Pharmacologie Anti-Infectieuse – Unité du CNRS / Université de Montpellier) a conduit une étude pour mesurer l'évolution de la virulence du SARS-Cov2 sur MetalSkin® comparativement à une matière plastique basique. Cette étude a été conduite dans des conditions environnementales normales selon la méthodologie des plages de Lyse.

Les résultats ont été rendus le 25 Mai 2020 et sont résumés dans le graphique suivant :



Une autre étude récente conduite par Dr. van Doremalen, Mr. Bushmaker, and Mr. Morris a été publiée dans the New England Journal of Medicine. Cette étude a comparé la stabilité su SARS-Cov2 (en rouge) vs SARS-Cov 1 (en bleu) sur différentes surfaces. Cette étude montre que le SARS-Cov2 ne survit pas plus de 4 heures sur le cuivre alors qu'il demeure des jours sur l'acier inoxydable (fig.3)

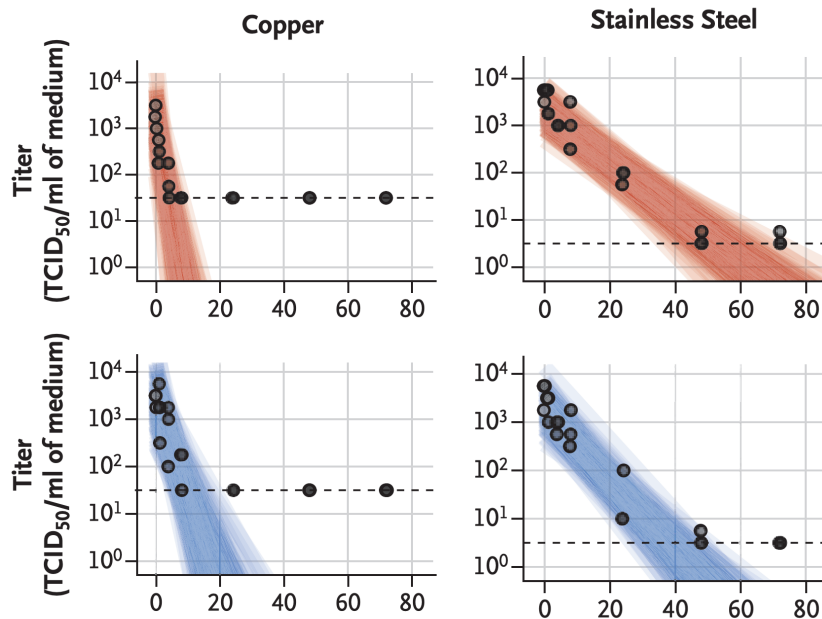


Fig 3- Comparative evolution of the stability of Covid19 and SARS-Cov 1

### Une nouvelle norme d'évaluation de l'activité bactéricide des surfaces

Une nouvelle norme d'origine française établit le niveau d'efficacité requis pour une surface pour revendiquer une action bactéricide (NF S90-700 : méthode d'évaluation de l'activité bactéricide de base des surfaces non poreuses)

Cette norme exige une mortalité de 99% des bactéries dans un laps de temps de 1 heure, et ce sur 4 souches distinctes: Escherishia Coli, Staphilococcus Aureus, Pseudomonas Aeruginosas and Enterococcus Hirae.

Cette norme a été récemment promue au niveau Mondial (ISO) avec la création d'un nouveau comité technique sur le sujet des surfaces biocides (ISO/TC 330).

MetalSkin® a été testé selon cette norme par le laboratoire Fonderephar de Toulouse (agréé COFRAC) et les résultats sont les suivants :

	Réduction en 1 heure	
Escherishia Coli	-3,21 log	conforme
Staphilococcus Aureus	-2,76 log	conforme
Pseudomonas Aeruginosas	-2,75 log	conforme
Enterococcus Hirae	-5,09 log	conforme
Avg	-3,45 log	

Une autre mesure effectuée avec la même norme (en adaptant l'inoculum) par ce laboratoire sur la levure Candida Auris a démontré une mortalité de -3,13 log en une heure.

## Les autres résultats connus de la mortalité des micro-organismes sur le cuivre

Avant l'homologation de la NF S90-700 en Mai 2019 par l'AFNOR, plusieurs études ont mesuré l'efficacité de l'action mortelle de contact du cuivre et des alliages de cuivre sur une grande variété de micro-organismes.

Nous avons ici regroupé les résultats portant sur les souches sensibles en milieu hospitalier. Nous avons en outre sélectionné les expérimentations dont la méthodologie tendait à reproduire la contamination des surfaces par les mains dans un environnement normal (température, humidité, lumière...). Les données complètes et détails méthodologiques sont à la disposition du lecteur dans les textes en références.

species	inoculation level	killing time, RT	reference
Acinetobacter johnsonii DSM6963	10e9 CFU	a few minutes	Espirito Santo and al
Clostridium difficile ATCC9689	10e6 CFU	6 hours	Weaver and al.
E. ColiW3110	10e9 CFU	1 min	Espirito Santo and al
E. Coli O157	10e7 CFU	75min	Wilks and al.
Listeria monocytogenes Scott A	10e7 CFU	60 min	Wilks and al.
Pantoea Stewartii DSM30176	10e9 CFU	1 min	Espirito Santo and al
Pseudomonas oleovorans DSM1045	10e9 CFU	1 min	Espirito Santo and al
Pseudomonas Aeruginosa UR1156	10e6 CFU	15 min	Ballo and al.
Pseudomonas Aeruginosa ATCC	10e11 CFU	<90 min	Meyer and al.
Staphylococcus warnerii DSM20316	10e9 CFU	a few minutes	Espirito Santo and al
Staphylococcus Aureus ATCC	10e10 CFU	<60 min	Meyer and al.
Bruchybacterium conglomeratum DSM10241	10e9 CFU	a few minutes	Espirito Santo and al

Les variations dans les résultats sont dues aux concentrations initiales, aux temps de contact sur les surfaces et aux niveaux d'humidité [Espirito Santo 2011] mais aussi aux méthodes de décompte employées. Par ailleurs tous les auteurs font référence à un temps de mortalité compris comme la durée nécessaire à la mortalité de toutes les bactéries sur la surface. Cependant les intervalles d'observation ne sont pas identiques (de quelques minutes à une heure) ainsi que le seuil de caractérisation de la mortalité (de 3 à 5 log de réduction).

En gardant à l'esprit l'application du cuivre sur les surfaces de contact dans les hôpitaux, on peut s'interroger sur l'efficacité de l'inoculation répétitive. En effet, les poignées de porte, les manettes de robinet, les mains courantes et autres éléments sont touchés plusieurs fois par jour par les patients, les visiteurs et le personnel. Michels et al. [Michels 2008] ont mené des expériences qui démontrent l'effet destructeur immédiat et durable du cuivre qui le rend très approprié pour maintenir une surface de contact décontaminée malgré les contaminations répétées au fil du temps.

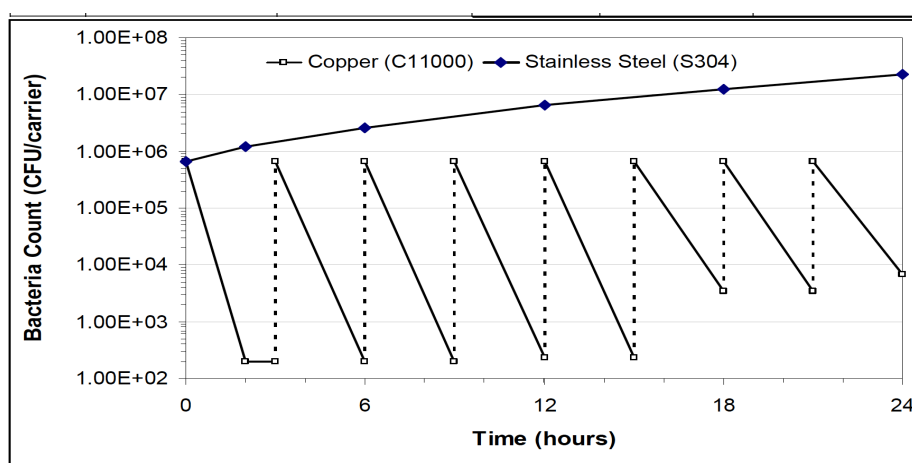


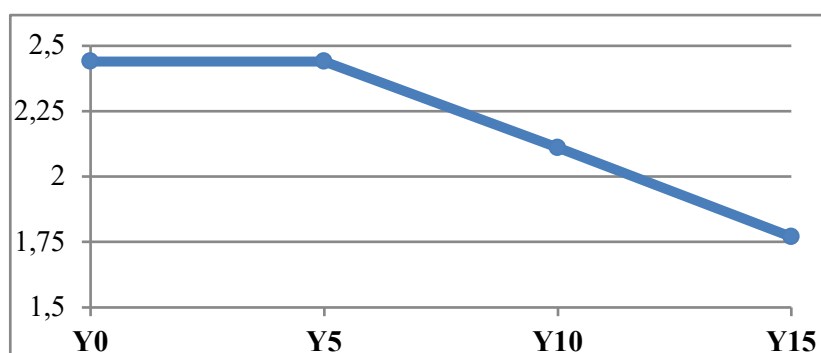
Figure 4. Continuous Reduction test results of MRSA on Copper

## L'évolution dans le temps de la performance bactéricide de MetalSkin®

Une mesure récente a été réalisée au laboratoire Fonderephar à Toulouse sur des surfaces plastiques (ABS). Le test a été conduit selon la méthode de la norme NF S90-700 sur *Enterococcus Hirae* et a établi une référence entre: surface brute, surface revêtue de MetalSkin® et surface revêtue de MetalSkin® et vieillie. La simulation du vieillissement a été réalisée en laboratoire en appliquant 100 000 contacts avec un tampon en plastique humidifié chaque matin avec une solution acide (PH 5) pour simuler l'action de la sueur humaine. Ce protocole simule une période de 15 ans. Les résultats sont les suivants

	Réduction en 1 heure
Surface ABS brute	0
Surface ABS revêtue avec MetalSkin	- 2,44
Surface ABS revêtue avec MetalSkin + Vieillissement	- 1,77

Des tests effectués dans les laboratoires MetalSkin Technologies, corroborés par les observations in situ en milieu hospitalier, ont montré que l'efficacité bactéricide ne voit aucune diminution dans les 5 ans. Par conséquent, l'évolution du taux de destruction (en log) des bactéries sur MetalSkin® pourrait être modélisée comme suit:



## L'Efficacité du cuivre, les études in situ:

Casey et al. (21) ont comparé les dénombrements microbiens entre des éléments contenant du cuivre et des éléments ne contenant pas de cuivre dans une étude croisée menée dans un service médical à risque. Après 5 semaines, les articles contenant du cuivre et sans cuivre ont été changés (échantillonnage une fois par semaine à 07h00 et 17h00). Le nombre médian de micro-organismes hébergés par les éléments contenant du cuivre était de 50 à 100% inférieur à leurs équivalents témoins à 07h00 et 17h00, et ces différences étaient statistiquement significatives, sauf pour un élément.

L'étude croisée de Karpanen et al. (22) ont échantillonné 14 articles dans 19 salles d'un service médical de soins intensifs. L'étude a duré 24 semaines, dont 12 semaines avec les articles en cuivre et 12 semaines sans. Les auteurs ont constaté que 8 des 14 articles en cuivre avaient des contaminations microbiennes significativement plus faibles que leurs homologues non en cuivre. Les six autres articles en cuivre avaient une contamination microbienne réduite par rapport à des équivalents autres que le cuivre mais la réduction n'a pas atteint une signification statistique.

## L'Efficacité de MetalSkin Medical®, l'étude in situ:

L'étude croisée de JP Daurès, MG Leroy et al. A échantillonné 7 articles dans 6 salles d'un service de chirurgie orthopédique. L'étude a duré 8 semaines avec 3 chambres équipées d'articles MetalSkin® et 3 chambres sans. Les auteurs ont conclu qu'il y a significativement moins de bactéries dans les pièces équipées d'articles revêtus, en particulier sur la poignée de porte intérieure, la poignée de porte extérieure (peu importante), l'interrupteur d'éclairage, le sentier de chevet (extrêmement important), la barre de douche et la poignée du robinet.

Compte tenu de son coût moindre [...], les auteurs estiment que ce nouveau produit peut conférer un réel avantage dans la réduction de la contamination et de la transmission bactériennes en milieu de soins intensifs.

L'analyse des décomptes microbiens au fil du temps dans les 6 salles a conduit à suggérer que le composite de cuivre MetalSkin® en réduisant le nombre de micro-organismes dans les chambres traitées, pourrait également réduire la contamination dans les chambres non traitées par un effet de halo.

## Références

- Ballo and al. Bactericidal activity and mechanism of action of copper-sputtered flexible surfaces against multidrug-resistant pathogens. *Applied Microbiology Biotechnology* 2016.
- Dolwett and Sorenson, Historic uses of copper compounds in medicine, *Trace Element Med*, 1985.
- Espirito Santo and al., Isolation and characterization of bacteria resistant to metallic copper surfaces, *App. Env. Microbio.* 2010.
- Espirito Santo and al. Bacteria killing by dry metallic copper surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011.
- Grass and al. Metallic Copper as an antimicrobial surface. *Applied Env. Microbio.*, American Society for Microbiology, 2011.
- Meyer and al. Antimicrobial Properties of Copper in Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Int. Jour. Of Biological, Biomolecular, Agri. Food and Biotech. Engineering*, 2015.
- Michels and al. Antimicrobial regulatory efficacy testing of solid copper alloy surfaces in the USA. *Metal Ions in Biology and Medicine*, 2008.
- Rensing and Grass, *Escherichia Coli* mechanisms of copper homeostasis in a changing environment. *Microbiology Reviews*, 2003.
- Shresta and al., Oligodynamic action of Silver, Copper and Brass on enteric bacteria isolated from water of Katmandu valley, 2009.
- Warnes, S.L. Laboratory Studies to Investigate the Efficacy and Mechanism of Action of Copper Alloys to Kill a Range of Bacterial Pathogens and Inactive Norovirus. Ph.D. Thesis, University of Southampton, Faculty for Natural and Environmental Sciences, Southampton, UK, 2014
- Weaver and al. Survival of *Clostridium difficile* on Copper and Steel: futuristic options for hospital hygiene. *Journal of Hospital Infection*, 2008.
- Wilks and al. The survival of *Escherichia Coli* O157 on a range of metal surfaces. *International Journal of Food Microbiology*, 2005.
- Wilks and al. The survival of *Listeria monocytogenes* Scott A on metal surfaces: implication for cross-contamination. *International Journal of Food Microbiology*, 2006.
- Dr. van Doremalen, Mr. Bushmaker, and Mr. Morris: Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine* 2020
- Casey AL et al. Role of copper in reducing hospital environment contamination. *J Hosp Infect* (2009), doi:10.1016/j.jhin.2009.08.018.



Karpanen TJ, et al. The antimicrobial efficacy of copper alloy furnishing in the clinical environment: a crossover study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2012; 33:3–9.

JP Daurès, MG Leroy, et al. Role of a copper composite to reduce bacterial contamination of room fixtures in the orthopedic surgery ward of a clinic; to be published

CEMIPAI, CNRS / Université de Montpellier - Comparative study of the evolution of SARS Cov\_2 on MetalSkin Medical and plastic surface, May 29th 2020.

---

À propos de ce rapport :

Ce document est destiné à fournir la visibilité à jour en Juin 2020 sur les propriétés antimicrobiennes du cuivre et de MetalSkin Medical®.

Auteur : Stéphane PENARI - PDG de MetalSkin Technologies SAS

Test in vitro de données Metalskin Medical®: Laboratoires FONDEREPHAR