



**HAL**  
open science

## Pansements à l'argent et pratique officinale

Anne-Sophie Grosset-Janin

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Grosset-Janin. Pansements à l'argent et pratique officinale. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01104450

**HAL Id: dumas-01104450**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01104450>**

Submitted on 16 Jan 2015

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2007

N°

**PANSEMENTS A L'ARGENT et PRATIQUE OFFICINALE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**GROSSET-JANIN Anne-Sophie**

Née le 30 décembre 1983 à Sallanches, Haute-Savoie

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

Le 25 septembre 2007

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : **Monsieur Benoît ALLENET**, Docteur en Pharmacie, Maître  
de Conférences à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Membres :

**Madame Delphine SCHMITT**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier au  
CHU de Grenoble

**Madame Marie MULLER**, Docteur en Médecine, Assistante Chef de clinique  
au CHU de Grenoble

**Monsieur Patrick FONTAINE-BERGER**, Docteur en Pharmacie

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux  
opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2007

N°

**PANSEMENTS A L'ARGENT et PRATIQUE OFFICINALE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**GROSSET-JANIN Anne-Sophie**

Née le 30 décembre 1983 à Sallanches, Haute-Savoie

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

Le 25 septembre 2007

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : **Monsieur Benoît ALLENET**, Docteur en Pharmacie, Maître  
de Conférences à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Membres :

**Madame Delphine SCHMITT**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier au  
CHU de Grenoble

**Madame Marie MULLER**, Docteur en Médecine, Assistante Chef de clinique  
au CHU de Grenoble

**Monsieur Patrick FONTAINE-BERGER**, Docteur en Pharmacie

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux  
opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyenne : Mme Edwige NICOLLE

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR, INSERM E03 40)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (I.V.M.S)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio Inorganique (D.P.M.)
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (I.V.M.S)
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie (L.A.N)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GOULON</b>	Chantal	Physique (E.S.R.F)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (CHU)
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie (N.V.M.C.)
<b>SEIGLE MURANDI</b>	Françoise	Emérite
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire (T.I.M.C.)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice -Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M./UMR CNRS 5163)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (CHU/ THEMAS TIMC-IMAG)
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacologie et Physiologie
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (INSERM E-0221 Bioénergétique Fondamentale et Appliquée)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie. (L.A.N.)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique Structurale (I.V.M.S.)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
<b>COLLE</b>	Pierre Emmanuel	Anglais
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé (Lyon)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie (I.B.S.)
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie (I.V.M.S. / CHU)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique (T.I.M.C)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (N.V.M.C)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique - Cryptogamie (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CHU/CIB)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.A.N.)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (I.V.M.S.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio organique (D.P.M.)
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Biostatistiques (Radio pharmaceutiques Bio cliniques, INSERM E03 40)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

## ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée  
GOUBIER Laurence

## POSTES D'ATER

½ ATER	TRAVIER Laetitia	Immunologie
½ ATER	SACCONE Patrick	Mycologie
1 ATER	MICHALET Serge	Pharmacognosie
1 ATER	KHALEF Nawel	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques (GRNR, INSERM, E03 40)
1 ATER	BEGUIN Pauline	Physiologie

## **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

**ROUTABOUL**

Christel

Chimie Générale (D.P.M.)

# Remerciements

**A Monsieur Benoît Allenet**, pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse et juger mon travail.

**A Madame Delphine Schmitt**, qui a su m'intéresser aux dispositifs médicaux, s'est engagée à m'encadrer dans mon travail et l'a fait avec beaucoup d'implication. Je lui suis reconnaissante pour ses remarques et conseils qui m'ont permis d'avancer dans ce travail.

**A Madame Marie Muller**, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse et qui m'a fait partager ses connaissances lors de mon passage dans son service hospitalier.

**A Monsieur Patrick Fontaine-Berger**, qui m'a accueilli avec beaucoup de sympathie et de disponibilité dans son officine, et a accepté de donner son point de vue sur mon travail.

**A tous les pharmaciens d'officine** qui ont bien voulu se soumettre à mon questionnaire, ainsi qu'aux étudiants de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie de Grenoble qui ont contribué à sa diffusion.

**Aux laboratoires** B Braun, ConvaTec, Genévrier, Johnson&Johnson, Smith&Nephew, pour m'avoir fourni de la documentation sur leurs produits.

**A toute l'équipe de la pharmacie de Combloux**, et tout particulièrement à **Monsieur Icard**, pour leur accueil lors de mes passages dans leur officine durant toutes ces années, et pour m'avoir fait partager leur passion pour la pharmacie au point d'en faire ma profession.

**A mes parents**, qui ont toujours été à mes côtés, pour leur soutien et leurs encouragements sans faille, et particulièrement à ma mère pour le temps passé à la relecture de ma thèse.

**A mes sœurs**, Elodie et Adélaïde, pour leurs conseils informatiques, et à Adélaïde aussi pour sa relecture attentive.

**A Amandine**, qui m'a prêté sa thèse pour me guider sans hésitation.

**Aux familles Huascar et Guernier**, pour leurs talents culinaires...

**A Nicolas**, pour sa présence, et qui m'a fait profiter de son expérience et de ses conseils tout au long de ce travail...



# Table des matières

<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>8</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>Revue de la littérature</b> .....	<b>11</b>
<b>1 RAPPELS SUR LES PANSEMENTS</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Aspect réglementaire</b> .....	<b>11</b>
1.1.1 Dispositifs médicaux .....	11
1.1.2 Remboursement/Substitution .....	12
<b>1.2 Classification des pansements</b> .....	<b>13</b>
<b>2 PLAIES, GERMES ET ANTISEPSIE</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Germes et plaies chroniques</b> .....	<b>15</b>
2.1.1 Effets bénéfiques des micro-organismes .....	15
2.1.2 Effets délétères des micro-organismes .....	17
2.1.3 Bactériologie des plaies .....	19
2.1.4 Germes sensibles à l'argent.....	21
2.1.5 Le continuum de l'infection d'une plaie .....	22
<b>2.2 Plaies et antiseptie</b> .....	<b>26</b>
2.2.1 Antiseptiques et antibiotiques locaux .....	26
2.2.2 Recommandations .....	27
<b>3 L'ARGENT</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1 Historique</b> .....	<b>30</b>
3.1.1 L'utilisation de l'argent en médecine .....	30
3.1.2 Les utilisations actuelles de l'argent dans divers domaines .....	32

<b>3.2</b>	<b>Les propriétés de l'argent .....</b>	<b>33</b>
3.2.1	Propriétés chimiques.....	33
3.2.2	Métabolisme de l'argent .....	34
3.2.3	Mécanismes d'action bactéricide .....	35
3.2.4	Autres mécanismes d'action .....	38
3.2.5	Rôle sur l'inflammation.....	41
<b>3.3</b>	<b>Les limites de l'utilisation de l'argent .....</b>	<b>42</b>
3.3.1	Toxicité locale .....	42
3.3.2	Toxicité générale et allergie .....	44
3.3.3	Résistance des micro-organismes à l'argent .....	45
<b>4</b>	<b>LE MARCHE DES PANSEMENTS A L'ARGENT .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Des pansements à l'argent : pourquoi ?.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2</b>	<b>Les différentes classes de pansements à l'argent.....</b>	<b>50</b>
<b>4.3</b>	<b>Présence d'argent dans les pansements .....</b>	<b>53</b>
4.3.1	Nature chimique de l'argent dans les pansements .....	53
4.3.2	Distribution de l'argent au sein du pansement .....	54
4.3.3	Cinétique de libération.....	55
4.3.4	Quantité d'argent.....	59
4.3.5	Relation quantité d'argent et propriétés antimicrobiennes.....	66
<b>4.4</b>	<b>Présentation des résultats d'études <i>in vitro</i>.....</b>	<b>68</b>
4.4.1	Activité antibactérienne .....	68
4.4.2	Toxicité sur les cellules humaines.....	70
<b>4.5</b>	<b>Présentation des résultats d'études <i>in vivo</i> .....</b>	<b>73</b>
4.5.1	Toxicité sur les cellules humaines.....	80
4.5.2	Rôle mécanique de barrière.....	81
4.5.3	Confort/facilité d'application .....	81
4.5.4	Cas de coloration et d'absorption d'argent .....	82
4.5.5	Résistance .....	83
<b>4.6</b>	<b>Critères de choix d'un pansement à l'argent.....</b>	<b>84</b>
4.6.1	Efficacité clinique.....	84
4.6.2	Coût .....	85
<b>4.7</b>	<b>Les contre-indications et précautions d'emploi.....</b>	<b>85</b>
4.7.1	Contre-indications .....	86

4.7.2	Précautions d'emploi.....	86
<b>Matériel et méthode .....</b>		<b>87</b>
<b>1</b>	<b>CHOIX DE LA METHODE.....</b>	<b>87</b>
1.1	Support .....	87
1.2	Public visé et objectifs du questionnaire.....	87
<b>2</b>	<b>DISTRIBUTION ET RECUEIL DES DONNEES.....</b>	<b>88</b>
<b>3</b>	<b>PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE .....</b>	<b>89</b>
<b>Résultats.....</b>		<b>91</b>
<b>1</b>	<b>NOMBRE DE QUESTIONNAIRES RECUEILLIS .....</b>	<b>91</b>
<b>2</b>	<b>MODE DE RECUEIL DES DONNEES .....</b>	<b>92</b>
<b>3</b>	<b>LES PANSEMENTS A L'ARGENT SUR PRESCRIPTION .....</b>	<b>93</b>
3.1	Pansements à l'argent mis en stock .....	93
3.2	Fréquence des prescriptions .....	93
3.3	Types de prescripteurs .....	94
3.4	Types de plaies traitées .....	95
3.5	Problèmes lors de la dispensation .....	96
3.6	Indications des pansements à l'argent .....	97
3.7	Pansements à l'argent connus .....	98
3.8	Contre-indications .....	99
3.9	Equivalence des pansements à l'argent .....	100
3.10	Informations et formations .....	101
<b>4</b>	<b>LES PANSEMENTS A L'ARGENT EN CONSEIL .....</b>	<b>103</b>
<b>5</b>	<b>TYPOLOGIE DES OFFICINES .....</b>	<b>104</b>
<b>Discussion .....</b>		<b>105</b>
<b>1</b>	<b>PERTINENCE DES PANSEMENTS A L'ARGENT.....</b>	<b>105</b>
1.1	Implantation des pansements à l'argent en pratique de ville .....	105
1.1.1	Faible niveau de prescription .....	105

1.1.2	Domination du marché par Urgotul®SAg .....	105
<b>1.2</b>	<b>Inconvénients des études <i>in vitro</i>.....</b>	<b>106</b>
1.2.1	Activité antibactérienne .....	107
1.2.2	Toxicité .....	108
1.2.3	Résistance .....	109
1.2.4	Protocoles d'études et pratique clinique.....	109
<b>1.3</b>	<b>Difficultés des études <i>in vivo</i> .....</b>	<b>110</b>
1.3.1	Choix du témoin et des critères d'étude .....	111
1.3.2	Le sponsoring des études .....	113
1.3.3	Stade infectieux des plaies étudiées .....	113
<b>1.4</b>	<b>Pansements à l'argent conseil .....</b>	<b>114</b>
<b>2</b>	<b>LES LIMITES DE L'ETUDE .....</b>	<b>118</b>
<b>2.1</b>	<b>Biais liés au questionnaire.....</b>	<b>118</b>
2.1.1	Imprécision de certaines questions.....	118
2.1.2	Lacunes .....	118
2.1.3	Supposition.....	119
2.1.4	Traitement des données .....	119
<b>2.2</b>	<b>Biais liés au mode de recueil .....</b>	<b>120</b>
<b>2.3</b>	<b>Biais liés à la situation géographique des officines.....</b>	<b>121</b>
<b>3</b>	<b>POSITION DU PHARMACIEN D'OFFICINE FACE AUX PANSEMENTS A L'ARGENT .....</b>	<b>122</b>
<b>3.1</b>	<b>Connaissances du pharmacien d'officine .....</b>	<b>122</b>
<b>3.2</b>	<b>Les conseils à donner lors de la délivrance d'un pansement à l'argent.....</b>	<b>123</b>
<b>3.3</b>	<b>Attitude face aux pansements à l'argent en conseil.....</b>	<b>124</b>
<b>4</b>	<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>126</b>
<b>4.1</b>	<b>Recherche sur les pansements à l'argent.....</b>	<b>126</b>
<b>4.2</b>	<b>Perspectives pour le pharmacien d'officine.....</b>	<b>127</b>
	<b>Conclusion .....</b>	<b>128</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>130</b>
	<b>Annexe 1 .....</b>	<b>137</b>
	<b>Annexe 2 .....</b>	<b>140</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Classification des pansements actifs.....	14
<b>Tableau II</b> : Variation du type et de la quantité de germes au cours de la cicatrisation d'une plaie chronique.....	15
<b>Tableau III</b> : Classification des germes les plus fréquents au niveau d'une plaie .....	21
<b>Tableau IV</b> : Comparaison antibiotique topique et antiseptique local.....	26
<b>Tableau V</b> : Mécanismes d'action bactéricide de l'ion argent.....	36
<b>Tableau VI</b> : Rôle de la nécrose et de l'apoptose sur l'inflammation .....	42
<b>Tableau VII</b> : Présentation de différents pansements à l'argent .....	51
<b>Tableau VIII</b> : Réservoir d'argent métallique et ionique.....	54
<b>Tableau IX</b> : Distribution de l'argent dans les pansements et mécanisme de libération .....	56
<b>Tableau X</b> : Teneur en argent et quantité d'argent relargué pour différents pansements .....	60
<b>Tableau XI</b> : Comparaison du contenu en argent, du taux d'argent relargué et de l'activité antibactérienne de sept pansements à l'argent.....	62
<b>Tableau XII</b> : Comparaison d'études <i>in vivo</i> incluant des pansements à l'argent .....	74

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Présentation schématique du bactériocycle d'une plaie .....	16
<b>Figure 2</b> : Le continuum de l'infection d'une plaie .....	23
<b>Figure 3</b> : Cibles de l'argent dans la cellule bactérienne.....	37
<b>Figure 4</b> : Image en trois dimensions d'une métalloprotéase matricielle.....	39
<b>Figure 5</b> : Représentation de l'efflux à travers une porine de la paroi.....	48
<b>Figure 6</b> : Quantité d'argent relargué <i>in vitro</i> par différents pansements en fonction du temps dans des exsudats reconstitués. ....	65
<b>Figure 7</b> : Réduction logarithmique <i>in vitro</i> de <i>P. aeruginosa</i> en fonction du temps de contact avec chaque pansement testé.....	67
<b>Figure 8</b> : Mode de recueil des questionnaires .....	92
<b>Figure 9</b> : Nombre d'officines où les pansements à l'argent cités sont en stock .....	93
<b>Figure 10</b> : Fréquence de prescription des pansements à l'argent (par mois) .....	94
<b>Figure 11</b> : Catégories des prescripteurs de pansements à l'argent délivrés en officine.....	95
<b>Figure 12</b> : Types de plaies pour lesquelles les pansements à l'argent sont prescrits en ville .	96
<b>Figure 13</b> :Types de problèmes rencontrés lors de la dispensation d'un pansement à l'argent	97
<b>Figure 14</b> : Situation justifiant l'utilisation d'un pansement à l'argent, d'après les pharmaciens d'officine interrogés.....	98
<b>Figure 15</b> : Comparaison entre le nombre de fois où un pansement à l'argent est en stock et est connu par le pharmacien interrogé.....	99
<b>Figure 16</b> : Nombre de fois où les contre-indications sont citées .....	100
<b>Figure 17</b> : Nombre de pharmaciens ayant cité chaque différence entre les pansements à l'argent .....	101
<b>Figure 18</b> : Nombre de fois où le type d'information reçue est cité .....	102
<b>Figure 19</b> : Opinion des pharmaciens d'officine sur leur formation sur les pansements et la prise en charge des plaies chroniques.....	102
<b>Figure 20</b> : Situations où les pansements à l'argent sont conseillés par les pharmaciens interrogés .....	103
<b>Figure 21</b> : Typologie des officines incluses dans l'étude .....	104
<b>Figure 22</b> : Situation géographique des officines incluses dans l'étude .....	104

## Abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
CFU	Unité formant colonies (de l'anglais Colony Forming Unit)
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMB	Concentration Minimale Bactéricide
CMC	CarboxyMéthylCellulose
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
DM	Dispositif(s) Médical(aux)
EVR	Entérobactéries Vanco-Résistantes
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
LPS	LipoPolySaccharides
MEC	Matrice ExtraCellulaire
MMPs	MétalloProtéases Matricielles (de l'anglais : Matrix MetalloProteinases)
MTs	MétalloThionines
PNN	PolyNucléaires Neutrophiles
ppm	Partie Par Million = $\mu\text{g/L}$
PUR	Polyuréthane
SAg	Sulfadiazine Argentique
SAMR	<i>Staphylococcus aureus</i> Multi-Résistant

## Introduction

Les escarres, ulcères veineux et artériels et autres plaies chroniques sont des maladies coûteuses, qui altèrent notablement la qualité de vie des patients. L'augmentation de l'espérance de vie et des maladies chroniques telles que le diabète accroissent la prévalence de ces plaies.

Depuis plusieurs années, l'utilisation des antiseptiques et antibiotiques topiques est déconseillée dans le traitement des plaies chroniques [51]. L'arrivée massive de pansements à base d'argent va à contresens de cette mesure, et il convient de s'interroger sur l'intérêt et l'innocuité de ces "nouveaux" produits. La même question se pose au sujet des brûlures, qui sont des plaies aiguës connues pour être très sensibles aux infections, et sur lesquelles la sulfadiazine argentique est appliquée depuis longtemps.

Les dispositifs médicaux sont un thème très peu abordé au cours de la formation initiale des pharmaciens d'officine, alors qu'ils sont amenés à délivrer des pansements à l'argent aussi bien suite à une prescription qu'en produits conseil. Pour avoir une image plus précise du niveau de prescription des pansements à l'argent en ville, et afin d'évaluer le degré de connaissance des pharmaciens d'officine sur ces produits, un questionnaire sur les pansements à l'argent a été distribué à un échantillon de pharmaciens d'officine.

Après un bref rappel sur les pansements, l'antisepsie des plaies, puis l'utilisation de l'argent en thérapeutique et ses propriétés, nous parlerons plus longuement des pansements à l'argent, en se basant sur les études disponibles. Nous détaillerons ensuite le questionnaire et ses résultats, avant de discuter les limites de l'étude, la pertinence de l'utilisation des pansements à l'argent et enfin le rôle du pharmacien d'officine vis-à-vis de ces produits.



# Revue de la littérature

## 1 Rappels sur les pansements

### 1.1 Aspect réglementaire

#### 1.1.1 Dispositifs médicaux

Les pansements appartiennent à la catégorie des dispositifs médicaux (= DM). Contrairement aux médicaments, ils ne sont donc pas soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché mais au marquage CE (Communauté Européenne). Celui-ci ne préjuge en rien de l'efficacité du dispositif, mais il signifie que le DM est conforme à certaines exigences : c'est un gage de sécurité.

Il existe quatre classes de DM, en fonction de la durée de contact, du caractère invasif du dispositif et de l'association ou non avec des produits actifs [44, 60]:

- catégorie I = risque faible
- catégorie IIa = risque moyen
- catégorie IIb = risque potentiellement élevé
- catégorie III = risque le plus élevé.

Les pansements, en tant que DM non invasif entrant en contact avec la peau lésée, relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats. Il relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés pour des plaies avec destruction du derme et cicatrisant en deuxième intention. Ils appartiennent à la classe III si une substance, qui peut être considérée comme médicament si elle est utilisée séparément, est incorporée comme partie intégrante du dispositif. Enfin, ils font partie de la classe IIa dans tous les autres cas [54].

Les DM présentés comme conformes à la Pharmacopée Européenne font partie du monopole pharmaceutique.

Dans le cadre de la sécurité sanitaire, si des incidents surviennent après la mise d'un DM sur le marché, ils doivent être recensés et évalués par la matériovigilance [54]. Cette organisation est le pendant de la pharmacovigilance pour les médicaments.

### **1.1.2 Remboursement/Substitution**

La prise en charge des pansements par les organismes de protection sociale dépend de leur inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). La catégorie dont ils dépendent est fonction de leurs propriétés (classe), de leur forme et de leur surface.

Exemple de catégorie : "pansements hydrocolloïdes et pansements hydrocellulaires de taille supérieure ou égale à 300 cm<sup>2</sup> et inférieure à 400 cm<sup>2</sup>, la boîte de 10 pansements".

Pour chaque catégorie, le remboursement est assuré pour des indications précises.

Il n'existe pas de catégorie "pansements à l'argent" sur cette liste : les pansements à l'argent sont en général inscrits dans la description générique du pansement-support pour pouvoir être remboursables.

Exception est faite pour Ialuset®Plus qui entre dans la catégorie : "compresse imprégnées d'acide hyaluronique et de sulfadiazine argentique" [45]. La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations a estimé que le service rendu de ce pansement est suffisant pour l'inscription sur la liste sous son nom de marque [63].

Le prix public de vente est dans la plupart des cas limité au tarif LPPR (pas de dépassement à la charge de l'assuré) [45].

Contrairement aux médicaments, la substitution d'un DM par un autre de la même catégorie est interdite, sauf en cas d'urgence ou en cas d'accord avec le prescripteur.

La rétrocession des pansements n'existe pas, leur usage est réservé à l'hôpital s'ils ne sont pas disponibles en ville.

## **1.2 Classification des pansements**

Les pansements dont nous allons parler sont des pansements actifs [57] : ils sont conçus pour créer un microenvironnement propice à la cicatrisation, selon le stade d'évolution de la plaie et sans effet pharmacologique. Ils sont principalement utilisés pour la cicatrisation de seconde intention, c'est-à-dire la cicatrisation des plaies avec perte significative de substance, qui nécessite la formation d'un tissu de granulation.

En fonction de leurs matériaux et de leurs propriétés, les pansements actifs appartiennent à différentes classes [60], présentées dans le Tableau I.

<b>Classe</b>	<b>Composition</b>	<b>Propriétés</b>	<b>Indications</b>	<b>Exemples</b>
<b>Hydro-colloïdes</b>	Carboxyméthyl-cellulose (= CMC), associée ou non.	Absorption modérée, semi-occlusifs à occlusifs. Odeur nauséabonde.	Plaies peu exsudatives, à tous les stades de cicatrisation.	Duoderm®, Comfeel®, Algoplaque, Askina®.
<b>Hydro-cellulaires</b>	Mousse de polyuréthane (= PUR), associée ou non.	Très absorbants (se gonflent de liquide comme une éponge).	Plaies très exsudatives.	Biatain®, Allevyn®, Tielle®.
<b>Hydrofibres</b>	CMC non tissée sous forme de fibres.	Très absorbants. Formation d'un gel cohésif au contact des exsudats.	Plaies très exsudatives.	Aquacel®.
<b>Alginates</b>	Alginate de calcium pur ou associé à la CMC.	Très absorbants, hémostatiques, biodégradables. Gélification des fibres par échange $Ca^{2+}$ contre $Na^{+}$ .	Plaies très exsudatives, infectées ou hémorragiques.	Algostéril®, Urgosorb®.
<b>Hydrogels</b>	Polymères contenant 70 à 80 % d'eau purifiée.	Hydratent et ramollissent la plaie. Non adhérents.	Détersion de plaies sèches ou nécrosées ; brûlures du 1 <sup>er</sup> degré.	Purilon® gel, Intrasite® gel.
<b>Acide hyaluronique</b>	Hyaluronate de sodium.	Composant naturel du derme. Hydrophile.	Plaies atones (= qui n'évoluent pas) à tous les stades de cicatrisation.	Ialuset®.
<b>Pansements au charbon</b>	Charbon végétal actif dans un tricot interface.	Adsorption des bactéries et des odeurs.	Plaies infectées, malodorantes (en pansement secondaire).	Actisorb®, Carbonet®, Carboflex®.
<b>Films dermiques</b>	PUR.	Transparents et adhésifs, fins, semi-perméables.	Plaies en phase d'épithélialisation, prévention de l'escarre.	Tegaderm®, Askina derm®, Opsite®.
<b>Interfaces</b>	Gaze hydrophile imprégnée de corps gras (vaseline, paraffine, silicone).	Protègent la plaie, favorisent le bourgeonnement.	Plaies superficielles en phase d'épithélialisation.	Adaptic®, Physiotulle®, Urgotul®.
<b>Pansements gras</b>		Les pansements gras peuvent sécher et arracher les bourgeons au retrait.		Jelonet®, Tulle gras®.

**Tableau I : Classification des pansements actifs**

## 2 Plaies, germes et antiseptie

### 2.1 Germes et plaies chroniques

Les bactéries jouent un grand rôle dans le processus de cicatrisation des plaies chroniques.

#### 2.1.1 Effets bénéfiques des micro-organismes

- **Le bactériocycle**

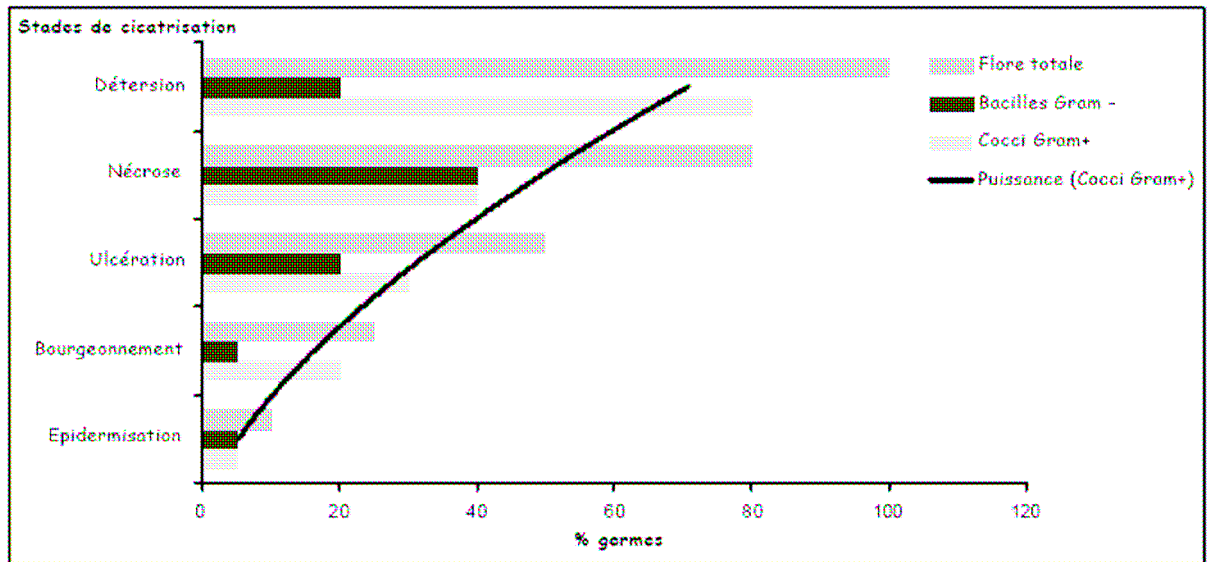
"Paix aux germes de bonne volonté" : cette phrase résume bien le fait que la colonisation bactérienne est indispensable à la cicatrisation, et lutter contre elle systématiquement par l'utilisation d'antiseptiques ou d'antibiotiques retarde voire empêche la cicatrisation [52].

Il existe ainsi un bactériocycle bénéfique à la plaie : il s'agit de la succession de diverses flores bactériennes physiologiques sur une plaie chronique en fonction de l'étape de cicatrisation [52] :

Stade de cicatrisation	Détersion	Nécrose	Ulcération	Bourgeonnement	Epithélialisation
Quantité de germes	Très nombreux et beaucoup d'espèces différentes.	Nombreux.	Assez faible.	Faible quantité, flore polymorphe.	Très faible quantité de germes.
Types de germes présents	Coccis gram + prédominants ( <i>S. aureus</i> , entérocoques).	Aérobies, anaérobies. Augmentation des gram – ( <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> ).	Aérobies (Pseudomonas spp, <i>S. aureus</i> ).	Gram + prédominants.	

**Tableau II : Variation du type et de la quantité de germes au cours de la cicatrisation d'une plaie chronique**

Les bactéries gram + sont en général plus bénéfiques que les grams -. Ces derniers peuvent toutefois être transitoirement supérieurs aux gram + si les plaques de nécrose représentent un pourcentage important du lit de la plaie (Figure 1).



**Figure 1 : Présentation schématique du bactériocycle d'une plaie [52]**

Toutes les plaies chroniques, même sans signe clinique d'infection, présentent un résultat positif lors d'une biopsie avec culture, d'où l'inutilité de procéder à des prélèvements bactériologiques systématiques sur une plaie chronique d'évolution normale [52].

- **Les lipopolysaccharides**

Les germes gram - comportent dans leur membrane externe des lipopolysaccharides (= LPS). A petites doses, les LPS induisent une hyperthermie, stimulent l'immunité générale, améliorent la bactéricidie, activent les macrophages de la plaie avec libération de facteurs de croissance essentiels, ce qui entraîne la prolifération des fibroblastes et leur migration dans la plaie. Une faible concentration de LPS au niveau de la plaie peut donc favoriser la cicatrisation [24].

Nous verrons en revanche qu'en concentration importante, ces substances interfèrent négativement avec la cicatrisation.

### **2.1.2 Effets délétères des micro-organismes**

- **Pour la plaie chronique**

Tous les germes isolés au niveau d'une plaie sont potentiellement pathogènes. En cas de déséquilibre de la microflore de la plaie (colonisation bactérienne trop importante), la réponse inflammatoire augmente, et le processus normal de cicatrisation s'interrompt [10, 34].

Un facteur important pour contrer les effets délétères des micro-organismes présents est la résistance de l'hôte, qui dépend de plusieurs facteurs : statut immunitaire, statut vasculaire, œdème, malnutrition, co-morbidité ( alcoolisme, diabète, ...) [10].

- ◆ Enzymes et toxines

Si la colonisation bactérienne dépasse certaines limites, une dégradation locale des tissus vivants est observée *via* la production et la libération d'enzymes et toxines : fibrinolysine, hyaluronidase, hémolysine, leucocidine, exotoxine A, et endotoxines. Ceci a des conséquences sur la consommation d'oxygène et le pH local avec un effet négatif sur la cicatrisation, favorisant la chronicité de la plaie [28].

Les endotoxines particulièrement, dont les LPS, sont des facteurs de virulence bactérienne importants. Ces LPS nécessitent une réponse active des cellules hôtes pour exercer leur effet négatif : ils conduisent à la libération de facteurs pro-inflammatoires par les monocytes et les macrophages (TNF ; IL1, IL6, IL8 ; PAF ; NO). Les endotoxines bactériennes en excès induisent donc une amplification et/ou un prolongement de l'inflammation avec altération de la cicatrisation [57], voire un sepsis [24]. Elles détruisent également les facteurs de croissance

et les récepteurs membranaires des cellules, *via* l'augmentation du taux de métalloprotéases matricielles (=MMPs) [10].

#### ◆ Synergie bactérienne

La présence de multiples espèces (quatre ou plus) au sein d'une même plaie est un facteur de risque d'infection supplémentaire : en effet la synergie microbienne, par exemple entre bactéries aérobies et anaérobies, augmente l'effet pathogène [15].

Un nombre plus faible de germes d'espèces multiples est ainsi associé à un risque plus grand d'infection que des concentrations élevées d'un seul type bactérien [57].

En définitive, la combinaison de plusieurs types bactériens, leur virulence (nombre de germes, diversité, biofilms, endotoxines et exotoxines, adhésines) et le statut immunitaire de l'hôte sont des facteurs plus importants à prendre en compte que le seul nombre de bactéries présentes dans la plaie pour évaluer le risque infectieux [41].

#### • Pour le patient

L'infection d'une plaie altère notablement la qualité de vie du malade :

- augmentation de la douleur et de l'inconfort ;
- augmentation des exsudats ;
- perte de mobilité et retour aux activités normales différé [57].

Le mauvais aspect de la plaie et l'odeur nauséabonde éventuelle affectent aussi l'image qu'a le patient de lui-même, d'où une souffrance psychologique supplémentaire. Ces facteurs renforcent l'isolement social du malade.



- **Pour les soignants**

Pour les cliniciens, colonisation critique et infection d'une plaie présentent un double problème [26] :

- le retard de cicatrisation, surtout en cas d'immunodépression du patient ou de plaie mal vascularisée ;
- le risque accru d'infection croisée, problème préoccupant puisque le nombre de germes résistants aux antibiotiques est de plus en plus important.

De plus, l'infection augmente le coût de prise charge du patient et le temps passé pour les soins.

### **2.1.3 Bactériologie des plaies**

- **La plaie : un environnement favorable**

Une plaie constitue un environnement propice au développement de bactéries :

- milieu humide et chaud ;
- taux élevé de protéines ;
- vascularisation limitée : la fonction immunitaire est diminuée et les tissus sont dévitalisés, ischémiques, hypoxiques voire nécrotiques [12, 15].

Les brûlures représentent des plaies particulièrement à risque de surinfection : la perte de la fonction épidermique de protection et l'hypoxie tissulaire facilitent la colonisation de tissus normalement stériles par des micro-organismes endogènes. Les bactéries peuvent pénétrer dans les couches plus profondes, voire entraîner une septicémie qui peut être fatale [1].

- **Germes les plus fréquemment retrouvés au sein d'une plaie**

Les micro-organismes colonisant les plaies chroniques sont essentiellement d'origine endogène : flore cutanée commensale, bactéries de la bouche et du colon [27]. Des bactéries

de l'environnement ou hospitalières peuvent également être retrouvées. La densité bactérienne est habituellement d'autant plus faible que l'étendue des tissus nécrotiques est réduite [62].

Les germes aérobies sont habituellement majoritaires [6] et sont isolés presque constamment sur les plaies aiguës ou chroniques. Les gram + sont largement représentés (jusqu'à 70 % de bactéries comme *S. aureus* et les streptocoques  $\beta$  hémolytiques) [57].

L'incidence des bactéries anaérobies est hautement corrélée aux plaies infectées : environ 38 % de la charge bactérienne totale dans les plaies non infectées, et 48 % dans les plaies infectées [15].

Les bactéries résistantes se retrouvent surtout dans les plaies ouvertes et les brûlures : staphylocoques, streptocoques et grams – en particulier. Un problème majeur est l'émergence de *S. aureus* multi-résistants (=SAMR) et d'entérobactéries résistantes à la vancomycine (=EVR) [18].

Les brûlures sont fréquemment colonisées par *S. aureus*. On retrouve aussi des bactéries anaérobies (*Bacteroides spp.*) qui ont un rôle dans les sepsis, des levures (*Candida spp.*) et des champignons filamenteux (*Aspergillus spp.* principalement - *C. krusei* et *A. niger*). Les germes les plus dangereux sur ces plaies sont *P. aeruginosa* et *Streptococcus pyogenes* [18].

*S. aureus* et *P. aeruginosa* sont les plus fréquemment isolés sur les ulcères de membres inférieurs [28].

Une plaie malodorante signe la présence d'anaérobies comme *Bacteroides* et *Clostridium*, ou d'aérobies comme *Proteus*, *Klebsiella* et *Pseudomonas spp.* La production par leur métabolisme d'acides organiques comme la cadavérine ou la putrescine est responsable de

l'odeur nauséabonde. La présence de *P. aeruginosa* entraîne en plus une coloration verdâtre typique du pus de la plaie [57].

Depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, il est établi que les principaux germes pathogènes responsables d'infections de plaies sont *S. aureus*, des streptocoques, des anaérobies et *Pseudomonas aeruginosa* [62].

	<b>Gram +</b>	<b>Gram -</b>
<b>Aérobies</b>	Staphylocoques ( <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , staphylocoques à coagulase négative), SAMR. Streptocoques β hémolytiques <i>Enterococcus</i> , EVR.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> .
<b>Anaérobies</b>	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i> .	<i>Bacteroides spp (B. fragilis)</i> .

**Tableau III : Classification des germes les plus fréquents au niveau d'une plaie**

#### **2.1.4 Germes sensibles à l'argent**

Le spectre d'action de l'ion argent est très large : aérobies, anaérobies, gram + et -, levures, champignons filamenteux et virus y sont sensibles [10]. Son activité contre le SAMR et les EVR est prouvée [26, 28, 32].

Tous les tests de sensibilité bactérienne sont malheureusement effectués *in vitro*, et nous verrons qu'il est difficile d'extrapoler les résultats et d'avoir une efficacité comparable *in vivo*. Les phénomènes de résistance avec réduction de l'accumulation d'argent [27], ou encore l'inclusion des bactéries au sein d'un biofilm [25] sont autant de facteurs diminuant la sensibilité des germes à l'argent.

- **Accumulation d'argent**

Pour être sensibles à l'argent, les bactéries doivent être capables d'accumuler au niveau intracellulaire de fortes concentrations d'ions formés en solution aqueuse. Leur paroi étant riche en composants chargés négativement, elle attire les cations, d'où une affinité marquée pour les ions métalliques [28].

L'accumulation d'argent se fait en deux étapes :

- liaison à la surface bactérienne, rapide, réversible, indépendante du métabolisme ;
- puis accumulation intracellulaire, irréversible, dépendante du métabolisme [31].

Le mode d'action oligodynamique permet aux bactéries sensibles, ainsi qu'aux trypanosomes et aux levures, d'absorber et de concentrer les ions argent à partir de solutions très diluées [18, 66].

- **Importance du biofilm**

Un biofilm est une association de multiples espèces de bactéries, vivant dans une matrice extracellulaire en trois dimensions de nature polysaccharidique. Il est opposé aux bactéries qui "flottent" librement, appelées aussi "bactéries-plancton" [25].

Le biofilm confère une protection aux bactéries vis-à-vis de l'argent, car ce dernier se lie aux protéines et la matrice du biofilm est non protéique.

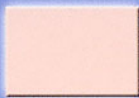


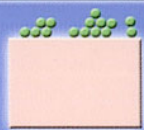

Une étude *in vitro* a montré que l'argent est très peu efficace sur des bactéries incluses dans un modèle de biofilm [25]. Le biofilm représente un facteur de virulence bactérienne non négligeable [57].

### **2.1.5 Le continuum de l'infection d'une plaie**

La présence de micro-organismes dans la plaie est appelée biocharge. Cinq stades sont proposés concernant la biocharge de la plaie [10, 57] :

- stérilité = absence de germes ;
- contamination = présence passive d'un germe sans multiplication [28] ;
- colonisation = multiplication bactérienne qui dépasse les capacités locales de défense, mais sans induire de signes cliniques [28] : pas d'invasion des tissus, pas de réponse immunitaire locale ou générale. Elle traduit l'équilibre entre les réactions de défense de l'organisme et le pouvoir pathogène des bactéries présentes [52].
- colonisation critique ;
- Infection.

Un facteur clé est l'état du système immunitaire du patient, qui arrivera ou non à neutraliser la biocharge (Figure 2).

Absence de contamination	Contamination	Colonisation	Colonisation critique	Infection
Absence de germe	Contrôle par l'intermédiaire du système immunitaire : présence de germes, mais multiplication faible.	Les germes qui se développent et les germes qui meurent se trouvent équilibrés du fait de la réponse immunitaire du patient (équilibre sain)	Le système immunitaire est trop faible pour maintenir l'équilibre sain (trop de germes ou trop d'espèces dans la plaie)	Contrôle par les germes
				
Pas de traitement particulier	Normalement pas de traitement particulier ; envisager toutefois une prophylaxie antiseptique topique pour les brûlures profondes et étendues.	Normalement pas de traitement particulier ; envisager toutefois une prophylaxie antiseptique topique pour les patients à risque plus élevé (par exemple diabétiques), pour les brûlures profondes et étendues, pour les plaies avec des antécédents d'infections à répétition	Antiseptiques topiques	Antimicrobiens systémiques + antiseptiques topiques

**Figure 2 : Le continuum de l'infection d'une plaie [57]**

- **La colonisation critique**

- ◆ Définition

La colonisation critique se caractérise par une situation où les défenses de l'hôte ne peuvent plus contrôler la biocharge de la plaie, sans signe d'infection avérée mais avec une altération de la cicatrisation. La présence bactérienne constitue une "infection silencieuse" [41].

L'absence de consensus à ce sujet pose problème, en particulier pour identifier ce stade.

Nous ne savons pas encore si la colonisation critique représente un état transitoire entre colonisation et infection symptomatique, ou un passage à une persistance du germe et à une inflammation chronique [62].

- ◆ Symptômes et prise en charge

Les symptômes secondaires d'infection sont parfois utilisés pour reconnaître ce stade [6, 62]:

- retard de cicatrisation ;
- écoulement séreux avec inflammation ;
- décoloration du tissu de granulation ;
- formation de poches à la base de la plaie.

La colonisation critique peut être identifiée sans réponse encore apparente de l'hôte [22].

Les antiseptiques topiques peuvent être utilisés à ce stade (ou avant pour les plaies du pied diabétique) afin de réduire la charge bactérienne, et de prévenir l'infection et l'utilisation d'antibiotiques [10, 57].

- **L'infection**

- ◆ Définition [57]

L'infection correspond à l'invasion des tissus cutanés et sous-cutanés par des bactéries et à la réaction immunitaire qui en résulte.

En cas d'infection locale, l'inflammation est confinée à la zone immédiate de la plaie : il n'y a pas d'érythème au-delà de deux centimètres.

Mais l'infection peut s'étendre aux tissus musculaires et osseux adjacents et se généraliser. On parle alors d'infection diffusante ou cellulite : la plaie est douloureuse et l'érythème s'étend à plus de deux centimètres au-delà des berges. Cela se traduit par des signes régionaux comme une lymphangite, des adénopathies, des signes de myosite ou d'ostéite, et par des signes généraux comme une hyperthermie. Le passage du micro-organisme dans le sang peut en résulter [52].

Une plaie atone, voire qui se détériore, ou encore une glycémie qui reste élevée chez les diabétiques sont des indices importants de l'infection d'une plaie [10].

La présence de bactéries ne permet pas à elle seule d'affirmer une infection, mais une biopsie quantitative peut aider à identifier le germe principal et orienter le diagnostic : l'infection, suspectée sur les signes locaux, est confirmée au-delà de  $10^5$  germes/ml (ou gramme de tissu) [51] ; une antibiothérapie est alors indiquée [10, 24].

#### ◆ Symptômes

L'infection se traduit par des signes cliniques d'inflammation locale (rougeur, douleur, chaleur, œdème) et de multiplication bactérienne avec recrutement de polynucléaires (écoulement de pus) [52].

Les critères cliniques d'infection d'une plaie généralement retenus sont [57, 62] :

- douleur, sensibilité inattendue : facteur le plus important ;
- abcès ;
- cellulite, érythème diffusant ;
- augmentation des exsudats ;
- retard de cicatrisation ;
- décoloration du lit de la plaie ;
- tissu de granulation friable, hémorragique ;
- formation de poches/brides à la base de la plaie ;
- odeur anormale ;
- rupture de la plaie.

## 2.2 Plaies et antiseptie

La prise en charge d'une plaie vis-à-vis du risque infectieux dépend de sa nature : sur des brûlures ou des sites donneurs de greffe, qui sont considérés comme des plaies aiguës très susceptibles aux infections, les antiseptiques sont utilisés en prévention. En revanche, sur des plaies chroniques telles qu'escarres, ulcères veineux et artériels, plaies du pied diabétique, nous allons voir que l'utilisation des antiseptiques est déconseillée [51].

### 2.2.1 Antiseptiques et antibiotiques locaux

- **Tableau comparatif**

Un antiseptique (tel que l'argent, les dérivés iodés, la chlorhexidine) est une substance qui empêche ou stoppe la croissance ou l'action des micro-organismes, en inhibant leur activité ou en les détruisant. Plusieurs points différencient les antiseptiques locaux des antibiotiques topiques [57] :

Caractéristiques	Antibiotique topique	Antiseptique local
<b>Spectre d'action</b>	Etroit : problème car colonisation des plaies souvent polymicrobienne.	Large.
<b>Cytotoxicité</b>	Sélective : pas d'attaque des cellules humaines.	Non sélective : effets délétères sur la cicatrisation.
<b>Résistance</b>	Incidence en augmentation : réservés à l'usage systémique	Peu connue malgré une utilisation clinique répandue.
<b>Formes galéniques</b>	Solutions, crèmes : inadaptées pour les plaies colonisées exsudatives, pas d'environnement humide favorable, pas de barrière physique contre l'entrée de bactéries supplémentaires	
<b>Autres</b>	Action superficielle : risque d'inefficacité, de développement de résistance et de sensibilisation de la peau.	Action rapide mais courte : nécessité d'applications fréquentes. Risque de sensibilisation et de toxicité systémique [50].

Orange : inconvénients

Violet : avantages

**Tableau IV : Comparaison antibiotique topique et antiseptique local**



Les inconvénients des antiseptiques locaux ont conduit au développement de pansements antiseptiques, qui présentent les avantages de libérer l'antiseptique en continu sur une longue durée, et de réaliser une cicatrisation en milieu humide [25].

- **Le pansement antimicrobien idéal**

Le pansement antimicrobien idéal aurait les caractéristiques suivantes [14, 15, 57] :

- activité large spectre même sur les bactéries résistantes aux antibiotiques ;
- faible potentiel de résistance ;
- non cytotoxique, non irritant, non sensibilisant, non adhérent ;
- action rapide ;
- création d'un environnement humide mais non saturé, favorable à la cicatrisation ;
- efficace même en cas d'exsudats importants ;
- libération de l'antimicrobien de manière contrôlée et soutenue, même aux tissus dévitalisés ;
- contrôle des facteurs de virulence des bactéries ;
- douleur minime lors des changements ;
- changements de pansement peu fréquents ;
- facile à utiliser ;
- bon marché.

Actuellement, aucun pansement ne possède toutes ces caractéristiques.

### **2.2.2 Recommandations**

- **Utilisation des antiseptiques et antibiotiques topiques**

Pendant longtemps, les antibiotiques topiques ont été utilisés sur les plaies présentant des signes d'infection locale. Les recommandations visent aujourd'hui à changer ces pratiques.

Une conférence de consensus de l'ANAES en 2001 sur le traitement de l'escarre [51] a établi qu'il fallait limiter, voire supprimer, l'utilisation des antiseptiques sur ces plaies en raison du peu de bénéfice qu'ils apportent comparé à leurs effets négatifs :

- sélection de souches résistantes ;
- pénétration systémique ;
- toxicité ;
- sensibilisation.

Ni les antibiotiques, ni les antiseptiques locaux n'ont de place dans la prévention de l'infection d'une escarre [51]. Leur intérêt en l'absence de diagnostic d'infection n'a pas été démontré, leur application systématique sur une plaie non infectée doit être prohibée [44].

L'Afssaps élargit en 2004 ces recommandations à l'ensemble des plaies chroniques [50] : l'intérêt d'une antibiothérapie locale n'est démontré ni dans la prévention ni dans le traitement des complications infectieuses des plaies chroniques, ni pour l'éradication du portage de germes résistants au niveau de ces plaies.

La sulfadiazine argentique (=SAg, l'ion argent est associé à un sulfamide bactériostatique) est un cas particulier et reste le traitement local de référence dans la prévention du risque infectieux des brûlures [44].

- **Prise en charge de la plaie infectée**

Dans le traitement des infections cutanées superficielles, l'Afssaps rappelle que l'intérêt des antiseptiques est inconnu et leur efficacité clinique n'a jamais été

réellement évaluée par rapport aux antibiotiques locaux ou en adjonction à l'antibiothérapie systémique [50].

Dans les recommandations de l'ANAES, aucun consensus n'est évoqué pour la prise en charge des plaies infectées, et l'attitude adoptée dépend alors de la pratique des soignants.

Au sujet des plaies chroniques, seule une infection avérée de l'escarre [51] ou loco-régionale [50] justifie un traitement antibiotique par voie générale. Il doit être ajusté en fonction de l'antibiogramme et intégré dans une stratégie de prise en charge globale [51]. Les antibiotiques locaux sont alors inutiles, et l'utilisation en complément d'antiseptiques topiques n'a pas été validée par un essai thérapeutique contrôlé [44].

Le traitement local comporte la détersion quotidienne à l'eau et au savon ou au sérum physiologique, afin de limiter la contamination massive de la plaie [50, 51].

Concernant les pansements, il est à noter que seul Algostéril®, pansement d'alginate de calcium pur, est pris en charge par la Sécurité Sociale pour l'indication "traitement des plaies surinfectées" [60].

## 3 L'argent

### 3.1 Historique

#### 3.1.1 L'utilisation de l'argent en médecine

Les propriétés antiseptiques de l'argent sont connues et utilisées depuis longtemps : dès la Grèce et la Rome antiques, des pièces en argent étaient jetées dans les vasques d'eau pour la désinfecter [31]. Les Macédoniens recouvraient aussi les blessures de leurs guerriers par des plats en argent.

- **Les utilisations de l'argent au fil du temps**

Les propriétés thérapeutiques attribuées à l'argent ont été multiples et très variées au cours des siècles [30].

Dès le IX<sup>ème</sup> siècle le nitrate d'argent est employé comme purgatif en cas d'œdèmes. L'"ictère noir", ou argyrie, présenté par les malades qui absorbent *per os* de fortes doses répétées d'argent, est décrit.

A la fin du X<sup>ème</sup> siècle, le médecin perse Avicenne administre de la limaille d'argent pour traiter les palpitations du cœur et l'haleine fétide (ulcères de bouche).

Du Moyen-âge jusqu'à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, les sels d'argent sont administrés dans le traitement de nombreuses affections neuropsychiatriques (épilepsie, hystérie) avec un engouement variable selon les périodes et les pays. L'argent est considéré comme le remède spécifique des maladies du cerveau à cause de la médecine astrologique qui fait correspondre la tête avec la lune (théorie soutenue par Paracelse). Or, dans le système de correspondance des métaux avec les planètes, l'argent se rapporte à la lune : il qualifie ce qui est passif, féminin, lunaire, froid, par opposition à l'or.

Samuel Hahnemann constate en 1788 que le nitrate d'argent, dit "pierre infernale", a la propriété de dessécher les chairs et de les préserver de la putréfaction. Il l'emploie dilué à 1 %

pour dissiper l'odeur fétide d'ulcères de jambe, traiter les ulcères de bouche provoqués par le mercure.

Utilisés pour traiter la syphilis, les sels d'argent (pommades à l'iodure d'argent, friction de langue avec du chlorure d'argent) présentent des résultats comparables à ceux des préparations à base de mercure ou d'or.

Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, une équipe de dermatologues français utilise la pierre infernale dans le traitement de dermatoses (furoncles, eczéma, zona, impétigo). Les premiers pansements à base d'argent apparaissent : ils sont constitués d'un tissu en coton à larges mailles couvrant une feuille d'argent placée sur la plaie.

Les indications des sels d'argent ont donc été très variées : angine de poitrine, hémiplegies, choléra, diabète. L'argent est aussi appliqué sur les scrofules, morsures d'animaux enragés, rétrécissements de l'urètre, hernies, clitoris pour le traitement de la nymphomanie.

Le nitrate d'argent à 1 % est utilisé avec succès dans les yeux des nouveau-nés pour prévenir l'infection par le gonocoque [8, 28].

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, l'emploi des sels d'argent par voie générale est entièrement abandonné. Mais les applications locales de nitrate d'argent conservent de nombreuses indications (propriétés caustique et antiseptique).

Avec l'avènement des sulfonamides et de la pénicilline (1930-1970), les sels d'argent sont utilisés sous formes d'argent métallique, d'argent colloïdal (suspension de fines particules d'argent), de sulfadiazine argentique (crème développée en 1968) [27, 33].

Jusqu'en 1800, l'argent métal est utilisé de façon empirique. Puis Jenner, Pasteur, Koch, Ehrlich, avec la naissance de la bactériologie, proposent l'utilisation de l'argent dans la purification de l'eau et dans les plaies infectées [33].

La toxicologie des sels d'argent est précisée au XVII<sup>ème</sup> siècle par des expérimentations sur le chien [30].

- **Du nitrate d'argent... aux pansements argentiques** [11]

En thérapeutique, l'argent a été employé sous forme de sels composés (sulfures, chlorures, iodures, oxydes, nitrates, sels d'arsenic), d'argent métallique ou de suspension colloïdale.

Le nitrate d'argent en solution, bon marché et efficace contre de nombreux micro-organismes, a l'inconvénient d'être irritant et astringent pour les tissus, il pénètre peu les escarres et colore tout en noir.

Pour contourner certains de ces désavantages, l'argent associé à la sulfadiazine est introduit. La galénique en crème permet de réduire le nombre d'applications nécessaires pour garder une concentration efficace en argent (Flammazine®, produit de choix pour les brûlures). Cependant, la crème déshydrate les tissus et conduit à la formation de pseudo escarres ; la sulfadiazine argentique favorise la macération des plaies et retarde l'épithélialisation. De plus, le retrait de la crème avant une nouvelle application est douloureux.

Les pansements imprégnés à l'argent ont alors été développés, afin de maintenir une concentration en argent efficace et durable au niveau de la plaie.

### **3.1.2 Les utilisations actuelles de l'argent dans divers domaines**

Dans le domaine de la santé, et outre son utilisation sur les plaies, l'argent est aujourd'hui utilisé pour recouvrir des cathéters en prévention des infections [27].

Le nitrate d'argent en crayon est utilisé pour le contrôle de l'hyperbourgeonnement des plaies.

En dehors du domaine médical, l'argent est aussi utilisé pour [2, 31] :

- désinfecter les réseaux d'eau des hôpitaux, hôtels, communes ;

- stériliser l'eau recyclée à bord de la station MIR ;
- prévenir la contamination microbienne par incorporation dans des plastiques (étui des lentilles de contact par exemple) ;
- inhiber la croissance bactérienne et fongique dans des produits alimentaires ;
- en tant que conservateur dans les cosmétiques ;
- argent colloïdal utilisé comme additif bénéfique pour la santé.

Dernièrement sont même apparues des chaussettes de ski au fil d'argent antibactérien.

## 3.2 Les propriétés de l'argent

### 3.2.1 Propriétés chimiques

- **Argent élémentaire et ionique**

L'argent est l'élément qui contient 47 protons. Il peut s'ioniser suite à la perte d'un électron et forme alors l'ion  $Ag^+$ .

D'un point de vue chimique, l'atome d'argent = argent élémentaire = argent métallique est relativement inerte et biologiquement inactif (absence d'activité antimicrobienne). Il réagit avec les acides concentrés pour produire des sels (exemple : halogénures d'argent).

En solution aqueuse, les sels d'argent libèrent des cations d'argent : c'est ce phénomène qui se produit dans une plaie avec l'humidité de la peau et les exsudats [28].

L'ion argent est hautement réactif, il est prêt à se lier à toute charge négative (protéines, ARN, ADN, chlorures, ...). Cette propriété est à la base de l'activité antibactérienne de l'argent [18, 23, 25].

- **Action oligodynamique**

Le mot "oligodynamique" est utilisé pour la première fois en 1893 pour décrire le mode d'action de l'argent [22]. Ce terme se réfère aux composés métalliques qui ont la capacité

d'exercer un effet bactéricide à des concentrations infimes [18, 27] : l'exposition à une faible quantité d'argent ionique sans cesse renouvelée pendant une certaine durée permet l'accumulation sélective d'ions argent à l'intérieur de la bactérie, conduisant à sa mort [26]. Les cations d'argent sont ainsi bactéricides pour de nombreux gram + et gram - à une concentration de  $10^{-9}$  à  $10^{-6}$  mol/L [27, 28].

Cette accumulation intracellulaire résulte d'une augmentation de la capture d'argent et de sa liaison à la surface cellulaire [31].

La présence de  $10^5$  à  $10^7$  ions argent par cellule semble létale [66].

Ainsi, pour exercer son action oligodynamique, une libération continue dans le temps d'ions argent est nécessaire. La concentration d'ions argent au sein d'une plaie reste peu élevée à cause de leur faible solubilité dans les exsudats, ce qui laisse supposer une toxicité minime pour les cellules humaines.

### **3.2.2 Métabolisme de l'argent**

- **Résorption cutanée**

L'intensité de l'absorption de l'argent par l'intermédiaire d'une plaie évolue au cours de la cicatrisation. Elle est favorisée par l'absence de barrière cutanée efficace et la vascularisation du lit de la plaie. Elle est plus importante durant la phase inflammatoire (dilatation vasculaire et perméabilité augmentées) et la prolifération cellulaire, et moindre lors de l'épithélialisation et du rétablissement de la fonction de barrière de l'épiderme [19].

- **Devenir de l'argent absorbé**

L'argent relargué au niveau d'une plaie a différents devenirs, il peut [66]:

- exercer sa fonction antimicrobienne ;



- être capturé par les cellules de la marge de la plaie : cette capture semble plus importante dans les plaies superficielles, où le tissu de granulation est plus étendu ;
- diffuser dans la circulation.

Une petite quantité d'argent est donc métabolisée ou déposée dans les tissus.

Quand il est éliminé naturellement lors de la cicatrisation, l'argent devient sans danger.

S'il passe dans la circulation systémique, l'argent se dépose préférentiellement dans le foie et les reins, puis la rate, la moelle osseuse. Ces mêmes organes sont touchés lorsque l'argent est absorbé au niveau de l'intestin ou provient d'une solution parentérale [19, 66]. L'argentémie normale est inférieure à 0,5 µg/L, et l'excrétion urinaire normale d'argent est quasiment nulle (inférieure à 2 µg/jour). Le seuil d'excrétion urinaire de l'argent correspond à une argentémie supérieure à 100 µg/L [21, 39].

En association avec la sulfadiazine, les atteintes rénales et hépatiques sont les plus fréquentes, les anomalies neurologiques et les leucopénies sont très rares [21].

### **3.2.3 Mécanismes d'action bactéricide**

L'argent est un antimicrobien à large spectre reconnu. L'ion  $Ag^+$  se lie à des sites chimiques spécifiques : les groupes thiols (= radicaux sulfhydryle -SH liés à un atome de carbone), présents dans de nombreuses protéines jouant un rôle structural ou fonctionnel au sein des bactéries. Une fois le cation lié, il dénature les protéines qui ne peuvent alors plus exercer leur fonction [25, 57]. Les ions argent réagissent aussi avec d'autres espèces nucléophiles des résidus d'acides aminés, tels que les groupes amino, imidazole, phosphate, carboxyle [27].

Classiquement, quatre grands mécanismes bactéricides de l'argent sont reconnus [18, 25, 27] et sont présentés dans le Tableau V.

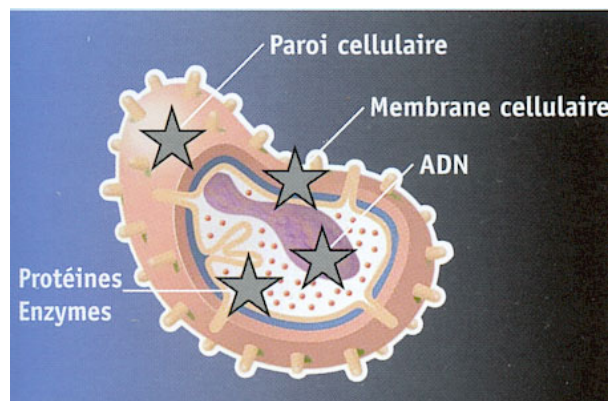
<b>Composants ou mécanismes cellulaires altérés</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Conséquences</b>	<b>Exemples</b>
<b>Membranes cellulaires, intracellulaires et nucléaires</b>	Liaison de l'argent aux protéines des membranes des micro-organismes.	Altération des fonctions membranaires : - anomalies structurales avec perméabilité modifiée et fuite du contenu cellulaire ; - dysfonctionnement des récepteurs membranaires.	- Perméabilité accrue à l'argent ; - Inhibition de la capture du phosphate et fuite du phosphate accumulé [57].
<b>Enzymes intracellulaires</b>	Formation de complexes insolubles avec les anions cytosoliques ou les groupements sulfhydryles bactériens [18].	Inhibition fonctionnelle : enzymes inefficaces métaboliquement.	Interférence avec [27] : - alcool déshydrogénase des levures ; - système de translocation Na <sup>+</sup> -NADH ubiquinone oxydo-réductase - lactate déshydrogénase (production d'énergie en glycolyse anaérobie) [31] - glutathion peroxydase (transporteur d'hydrogène et détoxifiant) ; - pompe Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase.

**Tableau V : Mécanismes d'action bactéricide de l'ion argent (1)**

<p><b>Réplication cellulaire</b></p>	<p>Liaison de Ag<sup>+</sup> à l'ADN et à l'ARN bactériens (sur la guanine ou l'adénosine).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation de la double hélice d'ADN, dénaturation des acides nucléiques ;</li> <li>- inhibition de la division cellulaire ;</li> <li>- inhibition de la synthèse protéique.</li> </ul>	<p>Liaison sur l'adénosine dans les proportions stœchiométriques 2:1 chez <i>P. aeruginosa</i> [31].</p>
<p><b>Respiration cellulaire (altération liée à l'inactivation des enzymes bactériennes)</b></p>	<p>Interférence dans les transferts d'électrons.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuite massive de protons ;</li> <li>- annulation de la force protons-motrice</li> <li>- perte d'énergie totale et mort cellulaire.</li> </ul>	

**Tableau V : Mécanismes d'action bactéricide de l'ion argent (2)**

Chez la levure *Candida albicans*, l'argent inhibe aussi la phosphomannose isomérase en se liant aux résidus cystéine, entraînant le relargage de phosphate, glutamine et autres nutriments essentiels. Ce mécanisme n'a pas été retrouvé dans les cultures d'*Escherichia coli* [18].



**Figure 3 : Cibles de l'argent dans la cellule bactérienne [57]**

Les mécanismes intracellulaires de protection contre l'argent ne sont pas les mêmes chez les gram + et les gram – [18].

#### **3.2.4 Autres mécanismes d'action**

Mise à part l'action bactéricide proprement dite, d'autres actions "complémentaires" de l'argent expliquent sûrement une partie de son efficacité dans les plaies chroniques.

- **Régularisation de l'activité des métalloprotéases matricielles**

Les MMPs (Figure 4) sont une famille d'enzymes protéolytiques dépendantes du zinc qui apparaissent dans la matrice extracellulaire (= MEC) suite à une lésion tissulaire. Les MMPs jouent un rôle bénéfique dans l'élimination des tissus endommagés d'une plaie et la préparation des tissus néoformés : elles dégradent de manière contrôlée les protéines extracellulaires des plaies pour permettre une épithélialisation optimale [19, 41].

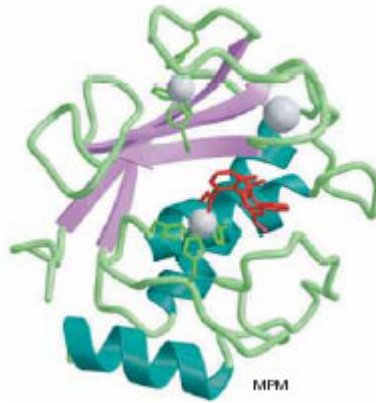
Si elle sont totalement inhibées, il y a un retard de cicatrisation par diminution de l'angiogenèse et de la migration cellulaire [41].

En revanche, un excès de MMPs détruit les facteurs de croissance et les récepteurs cellulaires et est directement associé à un état de plaie chronique [10].

Le maintien d'un équilibre approprié des MMPs est donc essentiel pour obtenir une cicatrisation normale de la plaie.

En dehors de leur activité directe sur les bactéries, les ions argent diminuent considérablement l'activité des MMPs dans un modèle *in vitro*, probablement par le biais de la régularisation de la concentration en zinc [8, 28]. *In vitro*, l'inhibition des collagénases MMP 1, 8 et 13 par le pansement Acticoat® (nanocristaux d'argent) est supérieure à celle induite par l'inhibiteur standard de ces enzymes [8]. Les nanocristaux d'argent semblent stabiliser l'activité

protéolytiques des MMPs, en évitant un "pic" de dégradation de la MEC. Ils diminuent la proportion d'enzymes actives par rapport aux formes latentes [41].



**Figure 4 : Image en trois dimensions d'une métalloprotéase matricielle**

(d'après [http://www.greystonepharmaceuticals.com/uploads/product\\_pdfs/DerMax\\_Fra.pdf](http://www.greystonepharmaceuticals.com/uploads/product_pdfs/DerMax_Fra.pdf) )

Les bactéries augmentant également le taux de MMPs, il est cependant difficile de déterminer le rôle de l'effet antibactérien de l'argent dans ce processus [8].

- **Induction de métallothionines** [19, 23]

Les métallothionines (= MTs) sont des protéines de bas poids moléculaire riches en cystéine, qui protègent les tissus contre les effets toxiques des métaux : elles sont induites par de nombreux métaux xénobiotiques et se lient à eux (argent, cadmium, or et mercure). Ces MTs jouent également un rôle primordial dans la capture intracellulaire et le métabolisme du zinc et du cuivre, micronutriments essentiels pour la prolifération des cellules épithéliales.

D'après certaines études expérimentales chez le rat, l'argent induit les MTs des cellules épithéliales à la marge de la plaie et des fibroblastes dermiques (MT-1 et MT-2). Ceci augmenterait les concentrations de zinc et cuivre. L'augmentation en zinc induit la production d'ARN et d'ADN-synthétases, de MMPs (dans une certaine mesure), et d'autres enzymes

essentielles dans le lit d'une plaie, ce qui augmente la prolifération des cellules épidermiques et améliore l'épithélialisation.

L'induction de MTs offre également une cytoprotection contre la toxicité des ions argent libres.

- **Augmentation du calcium**

L'argent accroît la quantité de calcium à la surface de la plaie, cet élément étant un régulateur central à plusieurs niveaux dans les phénomènes cicatriciels. Le taux de calcium augmente en effet naturellement au cours de la cicatrisation d'une plaie aiguë [66].

Le calcium intervient aussi dans la prolifération, la maturation et l'apoptose des kératinocytes, favorisant ainsi l'épithélialisation [8, 28]. Son rôle exact est pour l'instant inconnu, et l'interaction argent/calcium au niveau d'une plaie nécessite de plus amples recherches [19, 66].

- **Action sur l'environnement de la plaie [41, 66]**

Comme nous l'avons vu précédemment, une partie de l'argent relargué est absorbée par les cellules de la marge de la plaie. Cette absorption est peu documentée, mais une amélioration de l'épithélialisation, de la fermeture de la plaie (contraction des fibroblastes) et de la cicatrisation est constatée sur des brûlures artificielles chez le porc.

La néoangiogenèse est augmentée par application de nitrate d'argent ou de sulfadiazine argentique chez le rat et le cochon d'Inde ; cet effet est retrouvé avec le pansement Acticoat® sur des plaies expérimentales chez le porc.

Une influence globale bénéfique de l'argent sur le microenvironnement de la plaie est donc supposée, avec un effet direct sur la régénération de l'épiderme *via* l'interaction avec le tissu

conjonctif, les fibroblastes et macrophages (excitation de facteurs de croissance, cytokines, facteurs chimiotactiques et modification de la sensibilité endocrine et paracrine) [19].

L'argent semble aussi diminuer la douleur et l'inconfort, par une action sur l'inflammation, le tissu de granulation et les polynucléaires neutrophiles (= PNN) [66].

### **3.2.5 Rôle sur l'inflammation**

#### **• Inflammation normale et délétère**

Habituellement, le phénomène inflammatoire se développe juste après la blessure pour aider à "nettoyer" les débris, contrer l'invasion par des micro-organismes et attirer les cellules nécessaires pour la synthèse de nouveaux tissus. Si cette réponse inflammatoire se prolonge, elle retarde la cicatrisation en détruisant les tissus par les mêmes procédés que ceux qui normalement protègent et restaurent les fonctions cutanées [41].

L'argent semble altérer une réponse inflammatoire exagérée par plusieurs mécanismes :

- en inhibant certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha) [23] ;
- en favorisant l'apoptose des cellules au détriment de la nécrose [41].

Les propriétés anti-inflammatoires sont aussi liées à la modulation de l'activité des MMPs (Chapitre 3.2.4).

En définitive, l'argent n'inhibe pas totalement le phénomène inflammatoire, mais le contrôle [8, 19].

#### **• Nécrose et apoptose**

L'argent favorise l'apoptose des cellules au détriment de la nécrose, ce qui est un rôle clé dans la résolution de l'inflammation locale [41] comme le présente le Tableau VI.

	<b>Nécrose</b>	<b>Apoptose</b>
<b>Mécanisme</b>	De nombreux composés cytotoxiques sont relargués par les cellules de l'inflammation (PNN) : protéases, radicaux libres de l'oxygène, acides.	- Intégrité de la membrane plasmatique initialement maintenue ; - Perte par les granulocytes de leur capacité de sécrétion ; - Reconnaissance et phagocytose des cellules apoptotiques par les macrophages.
<b>Conséquences sur l'inflammation</b>	Amplification de l'inflammation locale.	Limitation de l'inflammation locale.

**Tableau VI : Rôle de la nécrose et de l'apoptose sur l'inflammation**

Ainsi, dans leur modèle de plaie contaminée chez le porc [41], Wright *et al.* montrent que les plaies traitées avec Acticoat® ont une augmentation qualitative de l'apoptose pour la population cellulaire globale, et en particulier pour les PNN, par rapport au témoin et aux plaies traitées avec le nitrate d'argent.

### **3.3 Les limites de l'utilisation de l'argent**

#### **3.3.1 Toxicité locale**

- **Argyrie ou "tatouage" : définition et mécanisme de la coloration**

L'argyrie correspond à une coloration bleu-noir (teint gris ardoisé à reflets métalliques) de la peau et des conjonctives. Elle est due à la déposition de mini granules d'argent métallique ou de sulfure d'argent (précipitation en présence de lumière) d'environ 30 à 100 nm, dans le derme : au-dessous de la membrane basale, autour des glandes sudoripares et sébacées, des



follicules pileux, et à la base de l'ongle. La coloration prédomine sur les zones découvertes, mais les muqueuses peuvent aussi être atteintes : lèvres, gencives, et surtout rein, foie, rétine [19, 21]. Cette coloration est durable, voire permanente.

L'apparition d'argyrie est un motif de contre-indication à l'utilisation de produits à base d'argent [19], il s'agit de l'effet indésirable limitant chez l'homme. C'est un phénomène dose-dépendant [37] : au moins 10g d'argent doivent être absorbés.

Historiquement, l'argyrie a été observée suite à l'administration orale ou parentérale de nitrate d'argent ou d'argent colloïdal [19], ou suite à une exposition environnementale non médicale prolongée à l'argent métal (miniers, chimistes) [8]. L'intensité de la coloration reflète la quantité d'argent ingérée et le niveau de radiation solaire [19].

Une peau non lésée n'absorbe *a priori* pas assez d'argent pour pouvoir évoquer l'argyrie, mais, en théorie, suite à l'application de produit à base d'argent sur des plaies ouvertes étendues, l'argent relargué peut colorer la peau [19, 20].

L'argyrie est à différencier d'une coloration par liaison de l'argent aux protéines de la plaie ou par dépôt de sulfate d'argent dans les débris, qui est transitoire et ne présente pas de complication car l'argent est ensuite éliminé lors de la cicatrisation [18, 20].

- **Toxicité pour les cellules humaines**

Certains effets indésirables liés à l'utilisation de dérivés argentiques sont très bien décrits :

- causticité du nitrate d'argent ;
- leucopénie transitoire, dermatite et nécrose épidermique toxique observées lors de l'utilisation de SAg [12].

Ces deux composés sont reconnus toxiques pour des cellules de peau isolées (kératinocytes, leucocytes, neutrophiles, fibroblastes, dendrocytes) et pour les hépatocytes, toxicité qui se

traduit par une perte d'identité cellulaire, une réduction de la capacité de prolifération, des changements dégénératifs dans les organelles cytoplasmiques et le noyau. Cet effet cytotoxique retarde l'épithélialisation et la contraction de la plaie [19]. Il peut se marquer aussi par un retard d'angiogenèse au sein de la plaie.

Cette toxicité, historiquement attribuée à l'argent, serait en réalité plutôt liée au véhicule qu'à l'argent lui-même : l'argent serait même biocompatible selon certains auteurs [8, 57]. Cet adjectif reste cependant discutable : l'ion argent étant non sélectif, il ne différencie pas les cellules humaines viables des cellules bactériennes, aussi performant soit le système de libération [29].

Plusieurs facteurs influencent la toxicité de l'argent [19, 25, 29] :

- la quantité relative de bactéries présentes : s'il y a peu de bactéries, les fibroblastes et cellules épithéliales sont attaqués plus facilement par l'ion argent ;
- la durée d'exposition ;
- la concentration et le type de substance utilisés ;
- la structure dans laquelle les cellules sont incluses : la culture en trois dimensions de fibroblastes les rend plus résistants que s'ils sont en monocouche.

### **3.3.2 Toxicité générale et allergie**

- **Toxicité générale** [19, 21]

L'argent n'est pas absorbé par la peau intacte mais le devient au niveau des plaies ouvertes : il peut imprégner le tissu de granulation et passer dans la circulation sanguine. Les conséquences peuvent aller jusqu'à des anomalies des examens biologiques hépatiques et rénaux ainsi que des troubles neurologiques. Il faut ainsi rester particulièrement prudent

lorsque de grandes étendues sont traitées avec un dérivé argentique (brûlure sur plus de 60 % de la surface corporelle, nourrisson) : l'absorption d'argent devient alors significative et une excrétion urinaire peut être observée. Le taux d'argent dans le sérum n'est cependant pas corrélé à une éventuelle atteinte hépatique ou rénale.

Cette toxicité systémique de l'argent est pour l'instant assez peu documentée. Les cas de leucopénie aiguë transitoire reportés chez des brûlés traités par SAg sembleraient plutôt liés à la sulfadiazine qu'à l'argent. Des dépôts d'argent au niveau du foie ou des reins ont rarement été observés avec le nitrate d'argent ou la SAg.

- **Allergie lors d'un contact cutané et populations à risque**

L'allergie à l'argent reste la principale contre-indication à l'utilisation de produits argentiques [66]. Une hypersensibilité cutanée envers les produits de cicatrisation à base d'argent est inhabituelle, mais elle a une plus forte prévalence parmi les travailleurs d'argent et les photographes, exposés à l'argent pendant de longues périodes [19].

Ainsi, même si le risque paraît faible, une toxicité générale suite à l'utilisation de pansements argentiques reste possible. L'allergie est à redouter surtout chez des personnes préalablement sensibilisées (par les bijoux, une utilisation antérieure de l'argent en médecine).

### **3.3.3 Résistance des micro-organismes à l'argent**

Suite à l'essor considérable des pansements argentiques, deux questions préoccupantes se posent : existe-t-il des germes résistants à l'argent ? Et y a-t-il un risque de résistance croisée avec les antibiotiques ?

- **Etat des connaissances sur la résistance à l'argent**

La résistance à l'argent est peu connue car les composés argentiques utilisés depuis de nombreuses années (nitrate d'argent, SAg) délivrent de grosses concentrations d'argent, laissant peu de chance aux bactéries de survivre [31]. Une variété d'espèces bactériennes résistantes s'est cependant développée depuis 1975 [12, 27] au niveau de brûlures traitées par la SAg ou le nitrate d'argent, parmi lesquelles : *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* [31].

Le large spectre d'activité et l'existence de plusieurs cibles au sein d'une bactérie minimisent le risque d'apparition de résistance : en effet, de multiples mutations s'avèrent nécessaires pour que des cellules deviennent résistantes à l'argent, ce qui n'est pas impossible mais est peu commun. Le problème est ainsi différent des antibiotiques qui n'ont souvent qu'un seul point d'attaque au niveau d'une cellule, et un spectre d'activité plus étroit [25, 27].

Le risque de résistance à l'argent est accru dans les lieux où il est beaucoup utilisé : amalgames dentaires (35 % d'argent), unités hospitalières des brûlés, cathéters recouverts d'argent [27].

La résistance à l'argent des souches bactériennes ne semble pas se propager rapidement, et le transfert de gènes de résistance est instable et difficile à maintenir. Il existe même des bactéries résistantes à l'argent qui, après plusieurs cycles de croissance *in vitro*, sont redevenues sensibles à l'argent : le phénomène de résistance peut donc être réversible [25, 27].

La libération d'un bolus d'argent initial, pour atteindre rapidement les concentrations minimales inhibitrice et bactéricide (= CMI et CMB), limiterait le risque de sélection de mutants résistants [23, 27, 31].

- **Résistance croisée avec les antibiotiques**

La mutation des cibles cellulaires de l'ion argent pourrait conférer un faible potentiel de résistance croisée avec certains antibiotiques. Il semble y avoir des similarités entre la résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques, les bactéries employant le même type de mécanisme cellulaire pour se protéger (activation de pompes à efflux communes) [27].

Cependant le risque de résistance croisée avec les antibiotiques paraît faible, l'argent étant efficace *in vitro* sur des germes résistants comme le SAMR et les EVR.

- **Hypothèses sur les mécanismes de résistance**

Quelle que soit la molécule en question, il existe deux mécanismes principaux de résistance [27] :

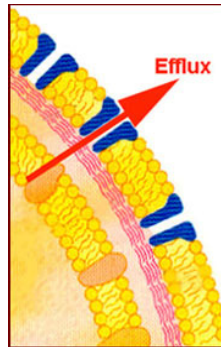
- résistance acquise = suite à une mutation chromosomique ou à l'acquisition de matériel génétique par des plasmides, des transposons (résistance transférable), de l'ADN extra-chromosomique ;

- résistance intrinsèque = résistance naturelle, par exemple la paroi cellulaire est imperméable au composé, ou des enzymes constitutives dégradant le composé sont synthétisées.

Dans le cas de l'ion argent ont été mis en évidence :

- une résistance plasmidique : les souches résistantes n'accumulent pas l'argent, et des plasmides conférant cette résistance ont déjà été identifiés. Ils codent pour des protéines périplasmiques liant spécifiquement l'ion argent [27, 66] ;
- des porines à efflux : activation de systèmes d'efflux des ions énergie-dépendants, avec la mise en jeu des porines de la membrane externe [27] (Figure 5).

Chez les bactéries gram négatifs, ce dernier mécanisme, couplé à la présence d'une membrane externe, empêche l'ion argent d'atteindre la bactérie et il est donc moins accumulé que chez les gram positifs [31]. L'ion argent est pompé en dehors de la cellule ou chélaté par des protéines soufrées et forme alors du sulfure d'argent  $Ag_2S$ .



**Figure 5 : Représentation de l'efflux à travers une porine de la paroi**

(D'après [www.microbes-edu.org/etudiant/antibio3.html](http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio3.html))

*In vitro*, des souches sensibles ont été rendues résistantes par exposition à des concentrations croissantes d'argent. La CMI de *E. coli* sensible est de 8 parties par million (= ppm), elle passe à plus de 1024 ppm pour les souches résistantes. Les mutants résistants sont déficitaires en certaines porines (OmpF et/ou OmpC) et leur membrane externe est donc moins perméable à l'entrée des ions argent. Les ions sont également pompés à l'extérieur par un mécanisme d'efflux actif et codé génétiquement. Ce dernier mécanisme est celui de la résistance à certains antibiotiques [31].

Il faudrait déterminer la prévalence actuelle des gènes de résistance à l'argent pour voir si elle évolue dans le temps.

## **4 Le marché des pansements à l'argent**

Mal utilisés, les pansements à l'argent peuvent devenir délétères plutôt que bénéfiques à la plaie. Même utilisés selon leurs indications, ils ne sont pas sans danger et leurs effets indésirables potentiels sont à garder en mémoire.

### **4.1 Des pansements à l'argent : pourquoi ?**

Les gazes traditionnelles initialement utilisées sur les plaies ne les protègent pas d'une éventuelle infection [15] :

- absence d'activité antibactérienne et possibilité d'entrée de bactéries dans la plaie ;
- augmentation du risque d'infection par la dispersion des bactéries dans l'air durant le changement du pansement ;
- dépression du système immunitaire et de la fonction de cicatrisation suite à la réduction de la température locale et à l'évaporation des exsudats à travers la gaze.

La réintroduction de l'argent sous forme de solution (nitrate d'argent) ou de crème topique (SAg) présente plusieurs inconvénients liés à la galénique (Chapitre 3.1.1) [15]:

- plusieurs applications par jour sont nécessaires, d'où des changements plus fréquents de pansements et une augmentation de l'irritation, des coûts ;
- effet astringent du véhicule (nitrate) sur les tissus environnants ;
- pénétration faible de la SAg appliquée sur une escarre, création d'une pseudo escarre quand la crème se déshydrate, ce qui diminue l'effet antimicrobien ;
- activité pro-inflammatoire de la SAg, favorisant la macération et retardant l'épithélialisation.

Les inconvénients de ces formes sont améliorés par l'utilisation de pansements antimicrobiens. Malgré tous les inconvénients des antiseptiques topiques (Chapitre 2.2.1), l'utilisation de pansements bactéricides permet d'intervenir précocement sur la biocharge de la plaie, évitant l'infection et l'utilisation d'antibiotiques, afin de réduire les risques de résistance. Cette indication des pansements bactéricides est apparue avec l'émergence du stade de colonisation critique [57].

## **4.2 Les différentes classes de pansements à l'argent**

Certains pansements ont été développés pour transporter et délivrer de l'argent de manière contrôlée, c'est le cas d'Acticoat®. D'autres pansements contiennent seulement de l'argent ajouté à un produit existant : on retrouve ainsi des pansements à l'argent dans presque chacune des classes des pansements actifs vues précédemment (Chapitre 1.2). Le tableau VII expose des exemples de pansements à l'argent disponible en France.

Cette liste n'est pas exhaustive du fait de l'important développement actuel des pansements à l'argent.

Le support du pansement, et donc sa classe, affecte l'efficacité du produit en termes de maintien du milieu humide et d'absorption des exsudats. Il a une importance critique sur le relargage des ions argent. Il est ainsi essentiel à connaître pour choisir le pansement adapté au stade de la plaie concernée.



<b>Classe de pansements</b>	<b>Nom et classe de DM</b>	<b>Laboratoire</b>	<b>Indications</b>	<b>Disponibilité en ville – Remboursement [45]</b>
<b>Hydro cellulaires</b>	Biatain®Ag (=Contreet® Ag) [61] DM classe III	Coloplast	Escarres et ulcères infectés ou à risque infectieux.	Disponible en ville*. Remboursable LPPR.
	Cellosorb®Ag DM classe III [70]	Urgo	Traitement local des plaies exsudatives présentant un risque d'infection, plaies chroniques et aiguës.	Disponible en ville. Remboursable LPPR pour les indications escarres, ulcères, brûlures.
<b>Hydrofibres</b>	Aquacel®Ag DM classe III [55]	Convatec	Plaies infectées ou à risque d'infection (aiguës et chroniques).	Disponible en ville. Remboursable LPPR pour les indications escarres, ulcères de jambe, brûlures.
<b>Alginates</b>	Askina® Calgitrol®Ag DM classe IIb [58]	B Braun	Recouvrement des plaies exsudatives, superficielles à profondes, infectées ou non infectées telles que ulcères veineux, escarres, brûlures du 2 <sup>ème</sup> degré, sites donneurs de greffe.	Disponible en ville. Non remboursable.
<b>Hydro alginates</b>	Release®Ag (=Silvercel®) DM classe III [34]	Johnson & Johnson	Plaies chroniques à exsudation modérée ou importante.	Disponible en ville. Remboursable LPPR pour les indications escarres et ulcères.
<b>Acide hyaluronique</b>	Ialuset®Plus DM classe III [56]	Genévrier	Brûlures jusqu'au 2 <sup>ème</sup> degré profond et plaies infectées.	Disponible en ville. Remboursable LPPR pour le traitement des brûlures du 2 <sup>ème</sup> degré.

**Tableau VII : Présentation de différents pansements à l'argent (1)**

<b>Charbon actif</b>	Actisorb®Plus DM classe III [57]	Johnson & Johnson	1 <sup>ère</sup> étape thérapeutique dans la prise en charge de toutes les plaies (cancers végétants, plaies ulcératives, traumatiques ou chirurgicales, avec contamination microbienne, infection ou odeurs).	Disponible en ville. Remboursable LPPR.
<b>Interfaces</b>	Altreet®Argent Classe non retrouvée [61]	Coloplast	Brûlures infectées ou à risque infectieux.	Disponible en ville. Remboursable LPPR.
	Urgotul®SAg DM classe III [70]	Urgo	Traitement local des brûlures du 2 <sup>ème</sup> degré présentant un risque de surinfection.	Disponible en ville. Remboursable LPPR pour le traitement des brûlures (catégorie LPPR pansement hydrocolloïde).
	Urgotul®Ag Classe non retrouvée [68]	Urgo	Plaies chroniques, brûlures du 2 <sup>ème</sup> degré, plaies chirurgicales. Peaux périlésionnelles fragilisées.	Disponible en ville. Remboursable LPPR.
<b>Pansement anti microbien</b>	Acticoat® DM classe III [59]	Smith & Nephew	Soin local des plaies infectées ou à risque élevé d'infection.	Disponible en ville. Non remboursable.
<b>Non tissé</b>	Urgosterile®Ag Classe non retrouvée [68]	Urgo	Protection des plaies suturées, plaies postopératoires, plaies traumatiques.	Disponible en ville. Remboursable LPPR.

**Tableau VII : Présentation de différents pansements à l'argent (2)**

\*"disponible en ville" ne signifie pas que toutes les tailles soient disponibles en officine, les plus grandes dimensions sont souvent réservés à l'usage hospitalier.

### **4.3 Présence d'argent dans les pansements**

Comme nous l'avons expliqué précédemment, seul l'ion argent est bactéricide : c'est donc sa présence au niveau de la plaie qui est recherchée, qu'il soit stocké sous cette forme dans un pansement ou formé *in situ* au contact des exsudats de la plaie.

Le principe actif étant le même, nous pouvons alors nous demander si tous les pansements à l'argent sont équivalents, ou s'il existe vraiment des différences d'efficacité clinique ?

Ce qui est sûr, c'est qu'il existe de nombreuses différences entre les pansements ; outre la composition du véhicule, elles concernent [25, 28, 34] :

- la nature chimique de l'argent ;
- la distribution de l'argent au sein du pansement ;
- la cinétique de libération du cation ;
- la teneur en argent du pansement ;
- la quantité d'argent relarguée dans la plaie.

#### **4.3.1 Nature chimique de l'argent dans les pansements**

L'argent est incorporé dans les pansements principalement sous deux formes : argent métallique ou composé argentique [25]. Ces deux formes chimiques sont comparées dans le Tableau VIII.

	<b>Réservoir d'argent métallique</b>	<b>Réservoir de composé argentique</b>
<b>Propriétés</b>	Ag <sup>0</sup> relativement insoluble.	Cation Ag <sup>+</sup> lié à un anion ou à une espèce chargée négativement.
<b>Mécanisme de relargage</b>	Ions Ag <sup>+</sup> relargués en très petite quantité au contact de l'humidité par une réaction d'oxydation.	Au contact d'un environnement aqueux, dissociation du complexe et relargage de l'ion Ag <sup>+</sup> .
<b>Remarques</b>	Pour accroître la libération d'ions : augmenter la surface du métal exposée à l'interface aqueuse, pour accélère le processus d'oxydation.	Dissociation dans l'eau à différents taux en fonction de l'anion associé.
<b>Exemples de réservoirs</b>	Pansements aux nanocristaux d'argent (minuscules particules d'argent métallique → large surface de cristaux d'argent).	Ions argent ; halide (associé à un halogène) ; Ag / CaPO <sub>4</sub> ; SAg ; sulfate d'argent [23].

**Tableau VIII : Réservoir d'argent métallique et ionique**

#### 4.3.2 Distribution de l'argent au sein du pansement

La distribution de l'argent au sein du pansement influence la capacité du pansement à détruire les micro-organismes, en favorisant plus ou moins le contact germes-argent. L'argent peut être (Tableau IX) :

- présent sous forme de revêtement de surface = l'argent est appliqué superficiellement en couche sur la surface en contact avec la plaie ;
- dispersé dans une matrice ;
- adsorbé : c'est le cas des pansements au charbon (Actisorb®Plus).

### **4.3.3 Cinétique de libération**

Les pansements à l'argent présentent un intérêt majeur par rapport aux produits argentiques antérieurs en contrôlant la libération des ions argent, et en l'adaptant plus ou moins aux besoins de la plaie, et ceci sur une durée prolongée. La cinétique de libération dépend à la fois de la forme sous laquelle l'argent est stocké et du matériau-véhicule, ce qui conduit à de nombreux mécanismes différents. Le tableau IX récapitule pour chaque pansement son support, la distribution de l'argent au sein du pansement et le mécanisme de sa libération.

Pansements	Biatain® [35]	Cellosorb® Ag [70]	Aquacel®Ag [35]	Askina® Calgitrol Ag [58]	Release®Ag [34]	Ialuset® plus [56]
<b>Nature chimique de l'argent</b>	Argent hydro-activé.	Ionique.	Ionique.	Ionique.	Argent élémentaire.	SAg.
<b>Support</b>	Mousse en PUR.	Trame polyester imprégnée de particules de CMC et vaseline. Compresse en PUR.	70:30 fibres de CMC sodique : argentique.	Matrice d'alginate de calcium ; couche externe = mousse de PUR.	Alginate de calcium + CMC.	Compresse imprégnée de hyaluronate de sodium.
<b>Méthode d'incorporation de l'argent</b>	Imprégnation de la partie hydrocellulaire.	Imprégnation de l'interface avec le sel d'argent .	Distribution de l'argent au sein des fibres de CMC [4].	Dispersion de molécules d'alginate d'argent dans l'alginate de calcium.	Fibres imprégnées d'argent.	Imprégnation de la compresse.
<b>Mécanisme de libération des ions argent</b>	Argent libéré à mesure que la mousse absorbe le liquide.	Libération de l'ion argent au contact des exsudats.	La CMC absorbe l'humidité, forme un gel, fixe les ions sodium et libère les ions argent.	Données non disponibles.	Libération d'argent = processus dynamique, déclenché par contact avec les exsudats. La libération d'argent s'arrête à saturation (15-25 ppm).	Données non disponibles.
<b>Durée de port</b>	Jusqu'à 7 jours ou jusqu'à saturation.	Renouvellement du pansement tous les 1 à 3 jours.	Jusqu'à 7 jours ou jusqu'à saturation du pansement.	Jusqu'à 7 jours ou saturation du pansement, pendant 4 à 6 semaines.	Jusqu'à 7 jours (mais libération d'argent en concentration efficace <i>in vitro</i> pendant 14 jours).	24h (une application par jour).

Tableau IX : Distribution de l'argent dans les pansements et mécanisme de libération (1)

Pansements	Actisorb® Plus [57]	Altreet®Ag [61]	Urgotul®SAg [70]	Urgotul®Ag [68]	Acticoat® [69]	Urgostéril® Ag [68]
<b>Nature chimique de l'argent</b>	Argent métallique.	SAg.	SAg.	Sulfate d'argent Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .	Nanocristaux d'argent (< 20 nm de diamètre).	Données non disponibles.
<b>Support</b>	Charbon activé.	Tulle avec des particules de CMC et de vaseline.	Trame polyester imprégnée de particules de CMC et de vaseline.	Trame en polyester imprégnée de particules de CMC et de vaseline.	3 couches : couches inférieure et supérieure = fibres de polyéthylène de haute densité recouvertes d'argent + non tissé de polyester absorbant au centre.	Compresse en non tissé.
<b>Méthode d'incorporation de l'argent</b>	Argent adsorbé sur le charbon.	Imprégnation de la trame de polyester.	Imprégnation de la trame de polyester.	Imprégnation de la trame de polyester.	Déposition physique par vaporisation sur les mailles de polyéthylène [10, 29].	Données non disponibles.
<b>Mécanisme de libération des ions argent</b>	Pas de libération d'argent (action purement mécanique).	"Au contact de la plaie".	Données non disponibles.	Données non disponibles.	Formation d'oxyde d'argent AgO au contact de l'air ou de l'eau, qui se dissocie en ions Ag <sup>+</sup> [25]. Relargage également de radicaux [8, 34].	Données non disponibles.
<b>Durée de port</b>	Jusqu'à 7 jours.	Jusqu'à 3 jours.	24 - 48h selon évolution de la brûlure. Durée max. de traitement : 1 mois.	Jusqu'à 3 jours en fonction des exsudats.	Changer le pansement tous les 3 jours ou à saturation.	Jusqu'à 2 jours selon l'importance des exsudats.

Tableau IX : Distribution de l'argent dans les pansements et mécanisme de libération (2)

Il existe un point commun à beaucoup de ces pansements : c'est le contact avec les exsudats qui contrôle la libération d'argent. Le type de support modifie ainsi le pouvoir antimicrobien par son affinité pour l'humidité, qui est une condition préalable à la libération d'argent actif dans un environnement aqueux [35].

Il existe un équilibre chimique entre la libération d'argent du pansement et sa "consommation" au sein de la plaie (pour l'activité antimicrobienne ou suite à la réaction avec d'autres composés des exsudats), ce qui élimine en théorie un risque de surdosage [34].

Nous détaillerons quelques exemples particuliers de contrôle de la libération d'argent :

- **Acticoat®**, pansement aux nanocristaux d'argent :

Contrairement aux composés argentiques qui se dissocient rapidement au contact des exsudats, l'argent métallique insoluble passe par un stade intermédiaire = l'oxyde d'argent (AgO), formé au contact de l'air ou de l'eau, qui se dissocie ensuite en ions argent [34].

L'utilisation de nanocristaux d'argent présente plusieurs originalités :

- relargage d'un bolus initial d'argent ;
- libération continue sur plusieurs jours à la fois d'ions argent et d'argent métallique, qui fournit des ions argent après oxydation [23] ;
- relargage également de cations hautement réactifs et de radicaux qui agissent sur l'environnement de la plaie. Les électrons non appariés des orbitales externes confèreraient un haut potentiel antibactérien [8].

- **Aquacel®Ag** :

Les cations des exsudats déplacent l'argent lié à la CMC, ce qui assure une libération lente et continue des ions argent. L'équilibre chimique contrôle et maintient la concentration d'ions argent : le taux d'argent libéré compense la "consommation" d'argent au sein de la plaie [15].



Les bactéries sont aussi séquestrées dans le gel cohésif formé par l'hydrofibre et les ions argent les éliminent au sein même du pansement [23].

- **Actisorb®Plus :**

Ce pansement est un cas particulier, les ions argent qui sont adsorbés sur le charbon actif pur ne sont pas relargués au sein de la plaie. Le charbon adsorbe les germes qui sont ensuite tués au sein même du pansement. Le contact germes/argent est présenté comme étant suffisant pour que l'action bactéricide de l'argent s'opère [57].

#### **4.3.4 Quantité d'argent**

- **Quantité d'argent présente dans le pansement**

Une question importante se pose au sujet de la quantité d'argent incorporée dans un pansement : reflète-t-elle l'efficacité clinique du pansement ?

Des taux très variables d'argent sont contenus dans les différents pansements (Tableau X), et les quantités d'argent incorporé ne sont pas toujours précisées par les laboratoires. On peut alors se demander si elle est réellement connue, et si elle est reproductible...

Classe	Hydrocellulaires		Hydrofibres	Alginates		Acide hyaluronique
<b>Nom</b>	Biatain®Ag	Cellosorb®Ag	Aquacel®Ag	Askina® CalgitrolAg	Release®Ag	Ialuset®Plus
<b>Forme d'argent</b>	Ionique.	Ionique (sulfate d'argent Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ).	Ionique.	Ionique (alginate d'argent).	Argent métallique.	SAg.
<b>Teneur en argent</b>	1 mg/cm <sup>2</sup> [61].	0,35mg/cm <sup>2</sup> [48]	1,2 % d'ions Ag <sup>+</sup> dans la CMC sodique [55]. 70:30 CMC sodique : argentine [23].	1,41 mg/cm <sup>2</sup> [58].	1,1 mg/cm <sup>2</sup> [26].	Données non disponibles.
<b>Quantité d'argent relargué</b>	Données non disponibles.	1,5 µg/mL [48]	0,09 mg/cm <sup>2</sup> [26, 35].	Données non disponibles.	15 à 25 ppm dans des exsudats reconstitués [34]. 70 ppm en milieu aqueux [23].	Données non disponibles.

**Tableau X : Teneur en argent et quantité d'argent relargué pour différents pansements (1)**

Classe	Charbon actif	Interfaces			Pansement antimicrobien	Non tissé
<b>Nom</b>	Actisorb®Plus	Alfreet® Ag	Urgotul® SAg	Urgotul®Ag	Acticoat®	Urgosteril®Ag
<b>Forme d'argent</b>	Argent métallique.	SAg.	SAg.	Sulfate d'argent Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .	Nanocristaux d'argent.	Données non disponibles.
<b>Teneur en argent</b>	25 µg/cm <sup>2</sup> [57].	1 mg/cm <sup>2</sup> [61].	0,45 mg/cm <sup>2</sup> [70].	Données non disponibles.	1 mg/cm <sup>2</sup> en moyenne (0,84-1,34 mg/cm <sup>2</sup> ). Equivalent à 0,1 mL de Flammazine® [12].	Données non disponibles.
<b>Quantité d'argent relargué</b>	< 1 ppm en milieu aqueux [23].	Données non disponibles.	Données non disponibles.	Données non disponibles.	Quand pansement humidifié, concentration locale de 50 à 100 mg/L d'ions argent (0,005-0,01 % d'argent ou 50 à 100 µg/mL) maintenue dans l'eau pure [14, 29]	Données non disponibles.

**Tableau X : Teneur en argent et quantité d'argent relargué  
pour différents pansements (2)**

Beaucoup de pansements ont une teneur en argent voisine d'1 mg/cm<sup>2</sup>. Actisorb®Plus contient un taux beaucoup plus faible (de l'ordre du µg).

L'étude *in vitro* de Parsons *et al* [26], qui compare les propriétés physiques, chimiques et antibactériennes de sept pansements à l'argent, ne retrouve aucune corrélation entre la quantité d'argent totale contenue dans un pansement et celle relarguée par ce même pansement dans de l'eau distillée (mesure par spectrométrie d'absorption atomique) (Tableau XI). Aucun des pansements n'a une activité antimicrobienne jugée insuffisante. Attention cependant car la méthode de mesure utilisée ne différencie pas la forme active d'argent (ion Ag<sup>+</sup>) des formes inactives (Ag métallique par exemple). A noter aussi que cette étude est financée par le laboratoire ConvaTec.

	Contenu en argent (mg/100cm <sup>2</sup> )	Quantité d'argent relargué dans de l'eau pure (µg/100cm <sup>2</sup> )		Activité antimicrobienne dans des exsudats reconstitués 48h après ré-inoculation du germe
		Après 3h	Après 48h	
<b>Aquacel®Ag</b>	9	3,2	17	Excellente
<b>Acticoat® Absorbent</b>	104	555	3011	Excellente
<b>Release®Ag</b>	113	0,07	64	Bonne (réduction de la charge bactérienne)
<b>Biatain® Ag (mousse de PUR)</b>	77	4,6	102	Positive (contrôle de la charge bactérienne)
<b>Polymem®Ag (mousse de PUR)</b>	13	0	70	Positive
<b>Urgotul®SAg</b>	14	0,53	49	Bonne
<b>SilvaSorb®Gel</b>	6	5,4	111	Positive

**Tableau XI : Comparaison du contenu en argent, du taux d'argent relargué et de l'activité antibactérienne de sept pansements à l'argent [26]**

D'autres études [25] soutiennent l'hypothèse que l'efficacité antibactérienne est indépendante de la teneur en argent du pansement, en insistant sur le fait que des facteurs comme la quantité d'argent relargué au sein de la plaie sont plus importants à connaître.

Le taux d'argent contenu dans un pansement n'apparaît donc pas être une valeur-clé pour le choix d'un pansement antibactérien efficace. Il présente peu d'intérêt en clinique (contenu en argent d'un pansement non prédictif de l'efficacité antibactérienne), mais peut être utile à connaître pour assurer la reproductibilité des performances du produit.

- **Quantité d'argent relargué au sein de la plaie**

A première vue, la quantité d'argent relargué semble essentielle à connaître pour juger de l'efficacité d'un pansement :

- une quantité trop faible d'argent dans la plaie expose à un risque d'inefficacité et d'apparition de résistance ;

- une quantité trop élevée d'argent expose à un risque de cytotoxicité et de retard de cicatrisation.

- ◆ **Concentrations d'argent au niveau de la plaie : CMI et CMB**

Avec une solution d'argent ionique ajoutée *in vitro* à des cultures-tests, la CMI de l'argent varie de 5 à 40 µg/mL, en supposant que tout l'argent reste actif. Dans ces conditions, seul le pansement Acticoat® atteindrait la CMI [26].

La CMB de l'argent se trouve entre 5 et 50 µg/mL pour la plupart des bactéries courantes en clinique, et jusqu'à 60,5 µg/mL pour *S. epidermidis* multi résistant d'après des études *in vitro* [23].

Pour le pansement Acticoat®, les valeurs de CMI et CMB sur cinq germes courants en clinique sont identiques, et inférieures à 12,5 µg/mL (tests effectués avec l'argent extrait du pansement) [43]. Ces valeurs sont plus faibles et l'action bactéricide est plus rapide que le nitrate d'argent et la SAg [14, 29, 43].

Attention cependant, car ces tests ne sont pas adaptés aux conditions cliniques d'utilisation :

- l'argent est extrait d'Acticoat® pour l'étude des CMI et CMB [43] ;
- la solution d'argent est apportée en bolus alors que l'argent des pansements est relargué progressivement ;
- l'argent total n'est pas équivalent dans une plaie à la quantité d'argent actif (liaison aux protéines) [26].

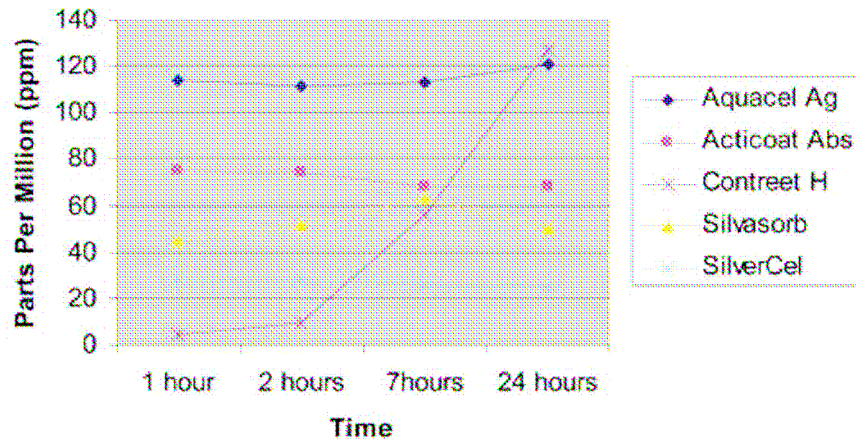
Il paraît logique que les ions argent soient présents à l'intérieur de la plaie à des concentrations supérieures à la CMI vis-à-vis des bactéries pathogènes, voire supérieures à la CMB, pour les inactiver [18, 28].

Cette idée est cependant controversée, et ceci pour plusieurs raisons :

- l'action oligodynamique de l'argent ne nécessite théoriquement pas l'atteinte de la CMI ou CMB au niveau de la plaie pour éliminer les bactéries présentes [26] ;
- l'argent étant non sélectif, il n'y a pas d'intérêt à trop augmenter la quantité d'argent relargué (augmentation de la cytotoxicité) [10] ;
- Actisorb®Plus semble efficace alors que l'argent qu'il contient n'est pas relargué [57] ;
- des études *in vitro* montrent qu'il n'existe pas de corrélation entre la quantité d'argent relargué dans l'eau pure et l'effet antibactérien [26].

#### ◆ Variation des quantités d'argent relargué

*In vitro*, la quantité d'argent relargué varie pour chaque pansement en fonction du temps [25] :



**Figure 6 : Quantité d'argent relargué *in vitro* par différents pansements en fonction du temps dans des exsudats reconstitués.**

La quantité d'argent relargué ne se fait pas du tout dans les mêmes proportions selon les études : à la troisième heure, Acticoat® Absorbent libère moins d'argent qu'Aquacel® Ag dans des exsudats reconstitués (Figure 6), alors qu'il en libère 170 fois plus dans l'eau pure (Tableau XI).

Ceci suggère l'importance du milieu du test, et de la méthode de mesure de l'argent.

Dans des exsudats reconstitués, la quantité d'argent pour observer un effet antibactérien est 80 à 2000 fois celle nécessaire dans une simple solution aqueuse [23]. Plus que la quantité totale d'argent relargué, c'est donc la quantité d'argent biodisponible (= ions argent libres) qui est importante à connaître. Or cette valeur est difficilement accessible, *in vitro* comme *in vivo*. Elle dépend de la quantité de protéines dans la plaie et de la présence de NaCl, qui "inactivent" l'ion argent et régissent ainsi l'équilibre chimique de libération de l'argent.

Il faut ainsi un réservoir assez important d'argent pour atteindre une libération soutenue et avoir des ions argent "libres" pour attaquer les micro-organismes [23]. Le pansement n'étant en général pas laissé en place sur la durée totale de libération d'argent validée par le fabricant

(exemple 14 jours pour Aquacel®Ag [55], Release®Ag [34]), un arrêt de la libération d'argent dans la plaie à cause d'une pénurie d'argent au sein du pansement paraît peu probable.

La CMI et la CMB ne sont ainsi pas suffisantes pour déterminer les caractéristiques antimicrobiennes d'un pansement. Il est préférable d'associer d'autres tests d'efficacité de l'argent : zones d'inhibition, réduction logarithmique, courbes de survie [43], quoique la pertinence de ces résultats vis-à-vis de l'efficacité clinique demeure également insuffisante. De nombreuses interrogations demeurent [14] : quelle est la concentration réelle d'argent à l'interface pansement-plaie ? Varie-t-elle en fonction du degré d'humidité sous le pansement ? Quoiqu'il en soit, une durée de relargage d'argent suffisante par rapport à la durée de port du pansement est essentielle [23].

#### **4.3.5 Relation quantité d'argent et propriétés antimicrobiennes**

L'analyse *in vitro* des propriétés antimicrobiennes de dix pansements à l'argent [35] montre une très forte association entre la quantité totale d'argent présente dans les pansements (détermination par spectroscopie) et leur score de performance antimicrobienne.

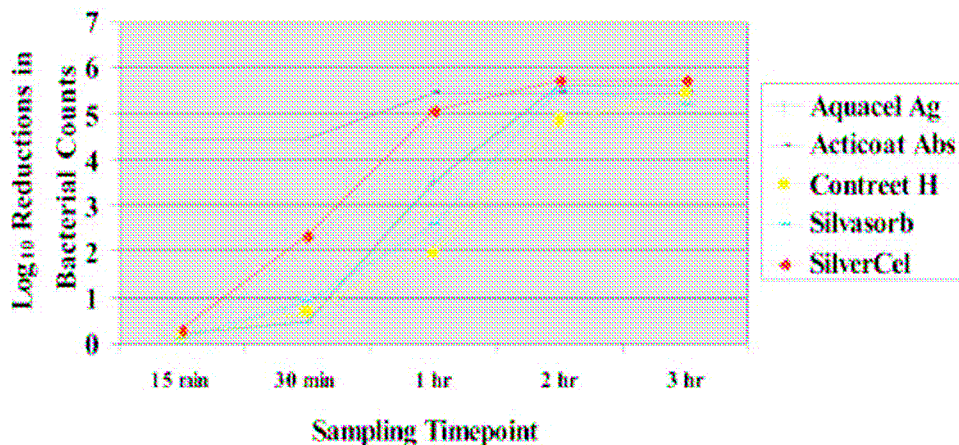
Ceci contredit ce qui a été dit précédemment, à savoir qu'*in vitro* la quantité d'argent contenu dans le pansement ou relargué dans l'eau pure n'est pas corrélée à l'effet antibactérien (Tableau XI).

- **Rapidité d'action**

Plus un germe peut vivre et se multiplier en présence d'un agent toxique, et plus il a de chances de pouvoir développer une résistance à cet agent. Une activité bactéricide rapide (= réduction de  $10^3$  bactéries [20]) paraît bénéfique pour éviter l'apparition de résistance, et



prévenir la formation d'un biofilm et l'apparition d'un sepsis [2]. Ceci avantage les pansements qui libèrent un large bolus initial d'argent, tel qu'Acticoat®, qui est bactéricide en 30 min [69]. Cependant, tous les pansements testés dans une étude *in vitro* [25] atteignent la même réduction du nombre de bactéries après 2h de contact :



**Figure 7 : Réduction logarithmique *in vitro* de *P. aeruginosa* en fonction du temps de contact avec chaque pansement testé**

Des résultats similaires sont obtenus avec une souche d'*E. coli* [25].

Ce délai étant très inférieur à celui entre le changement de deux pansements, ces résultats suggèrent qu'un relargage plus rapide des ions argent dans la plaie n'apporte pas d'amélioration clinique, et ne diminue pas le risque d'apparition de résistance [25].

*A contrario*, l'activité antibactérienne de pansements envers *P. aeruginosa* dans des exsudats reconstitués montrent des distorsions d'activité, et seuls Aquacel®Ag et Acticoat®Absorbent maintiennent un nombre de bactéries survivantes nul sur sept jours [26].

Enfin, l'argent du pansement au charbon Actisorb® n'est pas relargué, et ce pansement s'avère tout de même efficace *in vitro* sur 151 germes différents [57]. L'interaction germes/argent est mise en avant, c'est ce contact qui doit être suffisant pour que le pansement soit efficace.

Toutes ces données ne permettent donc pas de conclure à une affirmation claire sur la relation entre la quantité d'argent relargué, l'atteinte ou non de la CMI et l'efficacité antibactérienne.

Cependant, l'absence de corrélation entre argent relargué et effet antibactérien [26] suggérerait que la CMI n'est pas une valeur appropriée pour choisir un pansement à l'argent. La rapidité d'action ne servirait pas non plus d'argument pour favoriser un pansement par rapport à d'autres [25].

## **4.4 Présentation des résultats d'études *in vitro***

### **4.4.1 Activité antibactérienne**

Ce sont principalement les études *in vitro* qui sont utilisées pour définir l'activité antibactérienne des pansements à l'argent. On retrouve dans la littérature deux grandes méthodes d'évaluation du potentiel antimicrobien d'un pansement [25] :

- test des zones d'inhibition ;
- réduction logarithmique du nombre de bactéries dans une solution (le nombre de bactéries viables restant après une certaine durée de contact avec le produit argentique est compté).

Des tests de susceptibilité comme la détermination de la CMI et de la CMB, ainsi que des courbes de bactéricidie peuvent également être utilisés, mais se retrouvent moins fréquemment [43].

La majorité des pansements à l'argent sont présentés comme ayant la même efficacité : Aquacel®Ag [55], Acticoat® [59], Actisorb®Plus [57], Release®Ag [64] sont ainsi efficaces *in vitro* sur plus de 150 souches bactériennes, dont celles que l'on retrouve le plus fréquemment au niveau des plaies et les bactéries résistantes (SAMR, EVR).

Si nous prenons l'exemple d'Acticoat®, il est *in vitro*, d'après la méthode de réduction logarithmique [12], un bactéricide équivalent à la SAg sur certains germes (*P. aeruginosa*, *E. coli*) et moins efficaces que la SAg sur d'autres (*S. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*). Il s'avère entre autre seulement bactériostatique sur le SAMR, alors que le laboratoire le présente comme étant efficace sur le SAMR [69].

Il est un bactéricide plus efficace et le plus rapide *in vitro* sur des *Candida*, *S. cerevisiae*, *Aspergillus*, *Mucor* par rapport au nitrate d'argent et à la SAg, mesuré toujours par la réduction logarithmique [42].

En comparaison à ces mêmes agent, il est le plus rapide mais pas le plus efficace pour le test des zones d'inhibition *in vitro* sur *S. aureus* et *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae* [43].

Les résultats ne concordent donc pas toujours selon la méthode utilisée. Il faudrait aussi pouvoir comparer les souches utilisées pour les tests, car la sensibilité des souches d'une même espèce bactérienne à un antiseptique donné peut différer [2].

Les résultats d'une autre étude [1] comparant l'activité antimicrobienne *in vitro* d'Aquacel®Ag versus Aquacel® nous prouvent seulement que l'ajout d'argent est efficace sur ce critère, ce qui est déjà connu.

Le support du pansement a aussi son importance : en comparant l'activité antibactérienne de sept pansements à l'argent sur *S. aureus* et *P. aeruginosa* [26], les auteurs trouvent que les pansements hydrocellulaires (dont Biatain®Ag) et l'hydrogel ont une activité limitée par rapport à des pansements en fibres type Aquacel®Ag ou Acticoat®, qui réduisent plus rapidement la charge bactérienne en dessous du seuil de détection (Tableau XI). Ceci peut s'expliquer en partie par le piégeage des bactéries dans les fibres de ces pansements.

Les pansements à l'argent sont donc efficaces *in vitro* sur la plupart des germes courants en clinique. Même sans atteindre la CMB des germes, ils en réduisent le nombre, ce qui peut permettre à l'organisme envahi de reprendre le contrôle de la biocharge [39]. *In vitro*, une concentration en ions argent d'au moins 20 ppm semble nécessaire pour détruire les germes pathogènes comme le SAMR et les EVR [28].

#### **4.4.2 Toxicité sur les cellules humaines**

- **Argyrie**

Les pansements Acticoat® et Aquacel®Ag ont été appliqués *in vitro* sur des échantillons de peau humaine [38], afin de comparer le degré de coloration de la peau et la quantité d'argent déposée. Il s'avère que ces paramètres dépendent du liquide utilisé pour humidifier les pansements : hydratés avec de l'eau distillée, Acticoat® délivre plus d'argent que Aquacel®Ag, la coloration et la déposition d'argent sont également plus importantes. En revanche, si le sérum physiologique est utilisé, la quantité d'argent relargué est faible et comparable pour les deux pansements, la déposition d'argent dans le tissu est minime. Une hypothèse avancée est le détachement mécanique des nanocristaux suite à l'application d'eau.

La formation de complexe ion argent-sélénium (rôle dans la kératinisation de la peau) pourraient aussi expliquer la coloration métallique à la surface de la plaie sans pour autant observer une toxicité systémique significative.

- **Cytotoxicité**

Des résultats similaires sur l'importance du pré-traitement ont été trouvés concernant la cytotoxicité d'Acticoat® [3] : l'utilisation de sérum physiologique réduit considérablement sa toxicité sur les fibroblastes et les kératinocytes par rapport à l'utilisation d'eau distillée. L'humidification des pansements avec du sérum de veau fœtal augmente le relargage d'argent notamment pour Acticoat®, Aquacel®Ag et Biatain®Ag. Cette constatation n'est pas expliquée pour l'instant.

Toujours au sujet d'Acticoat®, sa toxicité sur des kératinocytes et fibroblastes a été testée *in vitro* [29]. Sur des kératinocytes en monocouche, elle est similaire à celle du nitrate d'argent à 0,0025 %, et elle est temps-dépendante. Sur des fibroblastes inclus dans du collagène en trois dimensions, elle est moindre que pour ces mêmes cellules en monocouche.

Toutefois, les doses d'argent létales pour les bactéries correspondent aux doses toxiques pour les fibroblastes et les kératinocytes humains. Les fibroblastes semblent plus sensibles. La toxicité est effective à la fois sur le pouvoir de prolifération, puis sur l'activité métabolique de ces cellules [25, 29]. Cette toxicité de l'argent était déjà décrite avec le nitrate d'argent et la SAg sur des kératinocytes, hépatocytes, PNN, leucocytes et fibroblastes [19].

Une étude *in vitro* [7] comparant la toxicité de sept pansements à l'argent sur des fibroblastes inclus dans une matrice de collagène (capacité de contraction et viabilité cellulaire) conclut à des différences assez importantes entre les pansements : Acticoat®Absorbent et Biatain®Ag figurent parmi les plus toxiques avec une réduction de la viabilité cellulaire marquée. Le

chlorure de sodium est utilisé pour humidifier tous les pansements testés. Les biais liés aux différentes propriétés physiques et chimiques des pansements comparés (matériau support, capacité d'absorption des exsudats) sont toutefois très bien décrits, les différences de toxicité ne peuvent pas être attribuées à l'argent seul. Cependant cette étude est financée par ConvaTec et conclut à la supériorité du pansement Aquacel®Ag.

Ces données suggèrent de rester prudent quant à l'utilisation de produits à base d'argent dans les situations où une prolifération épithéliale rapide est à la base du mécanisme de cicatrisation et où les cellules ne forment encore qu'une seule couche : brûlures superficielles, sites donneurs de greffe, application de cultures cellulaires [3, 29].

La cytotoxicité des pansements à l'argent, en plus des facteurs cités précédemment (Chapitre 3.3.1), dépendrait [3] :

- du support du pansement (affinité plus ou moins marquée pour l'humidité) ;
- de la forme d'argent utilisée (ionique ou métallique) ;
- de la distribution de l'argent : la toxicité est apparemment plus faible si l'argent est incorporé dans le pansement que s'il est déposé à la surface du pansement.

Rappelons aussi que les pansements à l'argent sont à éviter sur des plaies avec une faible charge bactérienne : l'argent attaque alors les tissus humains à la place des bactéries [25, 29].

#### **4.5 Présentation des résultats d'études *in vivo***

Les études *in vivo* disponibles sur les pansements à l'argent sont surtout des études de cas ou des séries d'observations cliniques, financées par les laboratoires pour présenter leurs nouveaux produits. Des études comparatives, randomisées, à large échelle chez l'homme manquent cruellement [23]. Elles ne sont cependant pas évidentes à mettre en place :

- un pansement est externe donc visible, les études en double aveugle sont par conséquent quasiment impossibles ;
- il n'existe pas toujours de témoin approprié (le même pansement mais sans argent) ;
- il est très dur de sélectionner un grand nombre de plaies similaires pour une étude : chaque plaie est unique, de par son origine, sa localisation, son stade, l'âge et la condition du patient, les co-morbidités, ... [66] ;
- l'absence de définition précise du stade de colonisation critique pose le problème des critères d'inclusion des plaies, pour pouvoir se placer dans les conditions où les pansements à l'argent sont préconisés.

Le tableau XII présente les résultats d'études cliniques sur les pansements à l'argent.

<b>Etude : auteur, titre</b>	S. Meaume <i>et al.</i> J Wound Care, 2005. <i>Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection</i> [22].	ME. Innes <i>et al.</i> Burns, 2001. <i>The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study</i> [14].
<b>Type d'étude</b>	Multicentrique comparative randomisée, en ouvert.	Prospective, contrôlée appariée (paires côte à côte sur la plaie).
<b>DM étudiés</b>	Release® Ag VS Algostérial® .	Acticoat® VS Allevyn®.
<b>Sujets étudiés</b>	99 patients avec un ulcère veineux de jambe ou une escarre en colonisation critique (au moins 2 signes d'infection locale mais pas d'antibiothérapie) ; 51 patients dans le groupe test et 48 dans le groupe témoin.	Sites donneurs de greffe (pour des brûlures) ; 16 sites appariés pour 15 patients.
<b>Durée</b>	4 semaines.	Jusqu'à cicatrisation (pansements étudiés portés 15 jours maximum).
<b>Critère principal</b>	Score à l'index ASEPSIS modifié au cours des 14 premiers jours.	Délai de cicatrisation (= 90 % d'épithélialisation) (J0 = jour de la greffe).
<b>Critères secondaires</b>	- Taux de fermeture de la plaie ; - Acceptabilité et tolérance du pansement ; - Pourcentage de réduction du score de sévérité de la plaie ; - Recours à une antibiothérapie systémique.	- Taux d'infection ; - Cicatrice à 1, 2 et 3 mois (évaluation avec l'échelle de Vancouver).
<b>Résultats</b>	- Aucune différence de l'index ASEPSIS modifié entre les groupes (p=0,791) ; - Taux de fermeture supérieur dans le groupe test (p=0,024) ; - Plus d'événements indésirables dans le groupe test (p inconnu) ; - Meilleur pourcentage de réduction du score de sévérité dans le groupe test (p=0,034) ; - Plus de patients sous antibiothérapie systémique à la visite finale avec Algostérial® (p=0,053).	- Epithélialisation plus rapide et plus importante avec Allevyn® (9,1±1,6 jrs vs 14,5±6,7 jrs, p = 0,004) ; - Pas de différence sur l'incidence de cultures bactériennes positives ; - Cicatrice moins belle avec Acticoat® à 1 et 2 mois (p=0,002 et 0,01 respectivement), différence non significative à 3 mois.
<b>Conclusion des auteurs</b>	- Index ASEPSIS modifié non adapté aux plaies chroniques ; - Plaies sélectionnées trop hétérogènes - Auteurs favorables à l'utilisation des pansements à l'argent pour les plaies à haut risque infectieux.	Ne soutiennent pas l'utilisation d'Acticoat® sur les sites donneurs de greffe (allongement du temps de cicatrisation).
<b>Observations</b>	Etude financée par Johnson&Johnson.	

**Tableau XII : Comparaison d'études *in vivo* incluant des pansements à l'argent (1)**



<b>Etude : auteur, titre</b>	RH. Demling <i>et al.</i> Burns, 2002. <i>The rate of re-epithelialization across meshed skin grafts is increased with exposure to silver</i> [9].	DM. Caruso <i>et al.</i> J Burn Care Rehabil., 2004. <i>Aquacel®Ag in the management of partial-thickness burns : results of a clinical trial</i> [4].
<b>Type d'étude</b>	Contrôlée appariée (test et témoin utilisés sur les mêmes patients).	Essai de phase II multicentrique, non comparatif, ouvert.
<b>DM étudiés</b>	Acticoat® VS compresse 8 plis humidifiée avec une solution de néomycine à 0,01 % + polymyxine (= traitement standard pour ces plaies).	Aquacel®Ag.
<b>Sujets étudiés</b>	20 patients brûlés sur 15 à 40 % de la surface corporelle totale et ayant bénéficié d'une greffe de peau en filet (plaies étudiées non colonisées).	22 patients présentant une brûlure du second degré de moins de 24h, inférieure à 40 % de la surface corporelle totale.
<b>Durée</b>	Jusqu'à fermeture complète à travers les mailles de la greffe.	Jusqu'à décollement du pansement (14±3 jours) ; 158 jours au total.
<b>Critère principal</b>	Pourcentage de fermeture à travers les mailles de la greffe.	Vitesse de cicatrisation (>95 % d'épithélialisation).
<b>Critères secondaires</b>	- Infection ; - Douleur lors des changements de pansements.	- Douleur/confort ; - Conformabilité et facilité d'utilisation du pansement.
<b>Résultats</b>	- Augmentation significative de l'épithélialisation avec Acticoat® à J7 (p inconnu), plus de différence à J10 ; - Aucune infection pendant l'étude ; - Pas de plainte de douleur.	- 77 % des patients ont cicatrisé en 14 ±3 jours ; - Réduction de la douleur à J3 et J5 par rapport à la douleur initiale (P=0,0006 et 0,0256 respectivement) ; - Conformabilité jugée "excellente"/ "très bonne" par les investigateurs.
<b>Conclusion des auteurs</b>	L'argent augmente le taux de fermeture à travers les mailles de la greffe indépendamment de son effet antibactérien.	- 5 patients quittent l'étude : 4 non adhérence du pansement à J3 et 1 infection à J12 ; - Aquacel®Ag est sûr et efficace pour le traitement des brûlures du 2 <sup>nd</sup> degré.

**Tableau XII : Comparaison d'études *in vivo* incluant des pansements à l'argent (2)**

<b>Etude : auteur, titre</b>	W. Vanscheidt <i>et al.</i> Wounds, 2003. <i>Safety evaluation of a new ionic silver dressing in the management of chronic ulcers</i> [37].	DM. Caruso <i>et al.</i> 2005. <i>Étude comparative entre Aquacel®Ag et la sulfadiazine d'argent dans les brûlures du second degré</i> [46].
<b>Type d'étude</b>	Multicentrique non comparative non randomisée, ouverte.	Multicentrique, comparative randomisée, ouverte.
<b>DM étudiés</b>	Aquacel®Ag.	Aquacel®Ag VS SAg à 1 %.
<b>Sujets étudiés</b>	18 patients (15 évaluables) porteurs d'un ulcère chronique de jambe, dont 11 sont infectés.	82 patients présentant une brûlure du 2 <sup>ème</sup> degré sur 5 à 40 % de la surface corporelle totale.
<b>Durée</b>	28 jours.	21 jrs + évaluation à 26 semaines.
<b>Critère principal</b>	Innocuité : incidence et nature des effets indésirables.	Rapport coût/efficacité (coût total du groupe/ % épithélialisation).
<b>Critères secondaires</b>	- Efficacité (douleur et confort) ; - Propriétés du pansement (gestion des exsudats, conformabilité, taux de cicatrisation) ; - Réduction de la biocharge.	- Epithélialisation ; - Douleur et utilisation d'analgésiques ; - Sécurité (taux d'infection) ; - Utilisation de ressources et coûts associés ; - Facilité d'application.
<b>Résultats</b>	- Absence d'effet indésirable 'sérieux' - Réduction significative de la douleur entre l'évaluation initiale et finale (p<0,05) ; - Bonne absorption des exsudats et facilité d'application ; - Augmentation du tissu de granulation (p<0,05) sauf pour 1 plaie qui se détériore ; - Résolution de l'infection pour 2 ulcères mais 1 autre s'infecte.	- Epithélialisation complète pour 74 % des sujets avec Aquacel®Ag vs 60 % avec la SAg (p=0,222) ; - Moins de douleur (p=0,002), de temps infirmier et changements de pansements (p≤0,001) avec Aquacel®Argent ; - Plus d'infection avec Aquacel®Ag (p=0,628) ; - Meilleure flexibilité (p=0,002) et facilité de mouvement (p=0,026) avec la SAg.
<b>Conclusion des auteurs</b>	L'ajout d'argent n'altère pas les propriétés d'Aquacel® et n'apporte pas de nouveau risque.	Meilleur rapport coût/ efficacité avec Aquacel®Ag.
<b>Observations</b>	- Financée par ConvaTec ; - Définition de l'infection basée sur le seul nombre de bactéries présentes.	- Financée par ConvaTec ; - Beaucoup de critères subjectifs ; - Imprécisions sur les événements indésirables ; - Biais liés aux formes galéniques différentes (pansement et crème).

**Tableau XII : Comparaison d'études *in vivo* incluant des pansements à l'argent (3)**

<b>Etude : auteur, titre</b>	B. Jorgensen <i>et al.</i> Int Wound J, 2005. <i>The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial</i> [16].	T. Karlsmark <i>et al.</i> J Wound Care, 2003. <i>Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers</i> [17].
<b>Type d'étude</b>	Multicentrique, contrôlée randomisée, ouverte.	Multicentrique, non contrôlée, ouverte.
<b>DM étudiés</b>	Contreet®Foam VS Allevyn®.	Contreet®Foam.
<b>Sujets étudiés</b>	129 patients (109 évaluables) ayant un ulcère de jambe veineux ou mixte en colonisation critique avec retard de cicatrisation.	25 patients (23 évaluables) ayant un ulcère de jambe veineux avec retard de cicatrisation, modérément à très exsudatif.
<b>Durée</b>	4 semaines.	4 semaines.
<b>Critère principal</b>	Réduction de la taille de l'ulcère et cicatrisation.	Cicatrisation : composition du lit de la plaie et taille de l'ulcère.
<b>Critères secondaires</b>	- Odeur, macération, fuite ; - Effets indésirables (coloration, douleur, état de peau péri lésionnelle) ; - Qualité de vie du patient, confort.	- Fuite, odeur, douleur ; - Etat de la peau péri-lésionnelle ; - Mesure de l'argentémie.
<b>Résultats</b>	- Réduction significative de la taille des ulcères avec Contreet® (45 % vs 25 % pour Allevyn®, p=0,034) ; - Nombre d'ulcères cicatrisés identique - Après 4 semaines, réduction plus importante de l'odeur et des fuites avec Contreet® d'après les soignants (p=0,0301 et 0,002 respectivement) ; - Après 1 semaine, moins de macération (p=0,008) et moins de gêne causée par l'odeur pour les patients traités par Contreet® (p=0,002) ; - Effets indésirables, augmentation de la qualité de vie et diminution de la douleur comparables pour les 2 groupes.	- Amélioration de l'aspect du tissu de granulation ; - Réduction de taille moyenne de 56 % ; - Absence de fuite pour 80 % des plaies ; moins de douleur et moins de plaies nauséabondes par rapport à l'évaluation initiale ; - Absence d'effet indésirable lié au pansement ; - Argentémie ne dépassant pas les valeurs de référence.
<b>Conclusion des auteurs</b>	Rôle important des pansements à l'argent pour le traitement des plaies chroniques en colonisation critique.	Contreet®Foam est sûr et efficace dans le traitement des ulcères veineux avec retard de cicatrisation.
<b>Observations</b>	Financée par Coloplast.	Financée par Coloplast.

**Tableau XII : Comparaison d'études *in vivo* incluant des pansements à l'argent (4)**

<b>Étude : auteur, titre</b>	J. Martini <i>et al.</i> 2005. <i>Ulcères du pied diabétique : résultats d'une étude clinique comparative entre Aquacel®Ag et un alginat de calcium</i> [49].	R. Strohal <i>et al.</i> J Hosp Infect, 2006. <i>Nanocrystalline silver dressings as an efficient anti-MRSA barrier : not a new solution to an increasing problem ?</i> [32].
<b>Type d'étude</b>	Multicentrique, comparative et randomisée.	Essai clinique, multicentrique.
<b>DM étudiés</b>	Aquacel®Ag vs Algostérial®.	Acticoat®.
<b>Sujets étudiés</b>	134 patients diabétiques porteurs d'un ulcère non-ischémique du pied, stratification initiale en fonction de la nécessité d'antibiotiques systémiques.	7 patients pour 10 plaies colonisées par le SAMR, sans signes d'infection locale ou générale.
<b>Durée</b>	8 semaines ou jusqu'à cicatrisation.	72h.
<b>Critère principal</b>	- Temps de cicatrisation total ; - Nombre de plaies cicatrisées.	Quantité de SAMR sur la face externe du pansement retiré.
<b>Critères secondaires</b>	- Etat final de la plaie et son amélioration clinique ; - Événements indésirables.	Quantité de SAMR au niveau de la plaie avant application d'un nouveau pansement.
<b>Résultats</b>	- Temps de cicatrisation total de 53 jrs avec Aquacel®Ag VS 58 jrs avec le témoin (p=0,34) ; - 31 % de plaies cicatrisées avec Aquacel Ag® VS 22 % avec Algostérial® (p=0,305) ; - Réduction plus importante de la profondeur de la plaie avec Aquacel® Ag (p=0,042) ; - Pas de différence significative pour la sécurité d'emploi.	- Absence ou très faible pénétration du SAMR à la surface du pansement dans 95 % des cas ; - Réduction voire disparition de la charge de SAMR dans 67 % des plaies étudiées.
<b>Conclusion des auteurs</b>	Résultats en faveur de l'utilisation d'Aquacel®Ag.	Acticoat® est efficace contre le SAMR et contre les infections croisées par le SAMR.
<b>Observations</b>	Résultats non significatifs en ce qui concerne les critères principaux.	Financée par Smith&Nephew.

**Tableau XII : Comparaison d'études *in vivo* incluant des pansements à l'argent (5)**

<b>Étude : auteur, titre</b>	T. Dugré <i>et al.</i> 2005. <i>Étude clinique européenne évaluant l'efficacité d'Aquacel®Ag par rapport à la gaze imprégnée de povidone iodée dans la prise en charge des plaies chirurgicales ouvertes</i> [47].
<b>Type d'étude</b>	Multicentrique randomisée.
<b>DM étudiés</b>	Aquacel®Ag VS gaze imprégnée de povidone iodée.
<b>Sujets étudiés</b>	67 patients porteurs d'une plaie chirurgicale ouverte cicatrisant en 2 <sup>ème</sup> intention.
<b>Durée</b>	2 semaines ou jusqu'à cicatrisation complète.
<b>Critère principal</b>	Douleur (comparée à celle avec le pansement utilisé avant l'étude), évaluée par l'EVA.
<b>Critères secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dimensions et apparence du lit de la plaie ;</li> <li>- Confort ;</li> <li>- Saignement lors du retrait du pansement ;</li> <li>- Gestion des exsudats ;</li> <li>- Facilité d'application des pansements ;</li> <li>- Sécurité d'emploi des pansements.</li> </ul>
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visite finale : gestion de la douleur supérieure avec Aquacel®Ag (<math>p &lt; 0,001</math>) ;</li> <li>- Résultats comparables pour la cicatrisation ;</li> <li>- Aquacel®Ag supérieur en terme de confort (<math>p = 0,001</math>), atraumatisme lors du retrait (<math>p = 0,001</math>), gestion des exsudats (<math>p &lt; 0,001</math>), facilité d'utilisation (<math>p &lt; 0,001</math>) ;</li> <li>- Meilleure tolérance d'Aquacel®Ag (absence de données statistiques).</li> </ul>
<b>Observations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Financée par ConvaTec ;</li> <li>- La plupart des critères sont subjectifs ;</li> <li>- Témoin inadapté pour comparer la gestion des exsudats ;</li> <li>- Pas de comparaison sur l'efficacité antibactérienne.</li> </ul>

**Tableau XII : Comparaison d'études *in vivo* incluant des pansements à l'argent (6)**

#### 4.5.1 Toxicité sur les cellules humaines

Le tableau XII présente des résultats contradictoires au sujet de la cytotoxicité des pansements à l'argent :

- l'étude de Innes *et al.* [14] montre qu'Acticoat® augmente le délai de cicatrisation sur des sites donneurs de greffes par rapport à Allevyn® (pansement hydrocellulaire considéré par les auteurs comme la référence sur les sites donneurs). Il n'y a aucune différence significative au niveau bactérien ;
- au contraire, dans l'étude de Demling *et al.* [9], Acticoat® augmente le taux d'épithélialisation suite à une greffe de peau en filet sur des brûlures, comparé à une solution antibiotique (= le standard, reconnu pour ne pas altérer la cicatrisation). Cet effet pro-cicatrisant concerne la migration et la prolifération épithéliales. On ne peut cependant pas déterminer l'influence du milieu humide créé par Acticoat®.

D'autres études aboutissent à cette dernière conclusion :

- l'argent pur, contrairement aux sels et complexes d'argent, augmenterait le taux d'épithélialisation de plaies superficielles aiguës non infectées, telles que les sites donneurs ou qui viennent d'être greffés [8] ;
- un tissu de granulation fonctionnel sur des plaies expérimentales chez le porc se développe beaucoup plus rapidement avec Acticoat® qu'avec un témoin identique mais sans argent [41]. Cette étude conclut parallèlement à une réduction marquée de la contamination microbienne et une inflammation moindre histologiquement pour les plaies traitées avec de l'argent, d'où une accélération de la cicatrisation.

#### **4.5.2 Rôle mécanique de barrière**

Strohal *et al.* [32] ont étudié la fonction de barrière d'Acticoat® (Tableau XII). Des études *in vitro* [13, 28, 66] le montrent également : les pansements à l'argent sont un outil intéressant pour limiter la contamination bactérienne à partir du milieu extérieur.

La limitation de l'invasion bactérienne passerait par la restriction de la progression des bactéries vers les tissus plus profonds, la prévention des infections croisées [13], de la dissémination des germes et de la contamination du personnel. Selon certains auteurs, les pansements à l'argent éviteraient même la procédure d'isolement contact quand le SAMR est en cause (diminution de la souffrance psychologique pour le patient, du coût et des problèmes logistiques pour l'hôpital) [32].

Ce rôle de barrière n'est cependant pas propre aux pansements à l'argent, on le retrouve aussi pour les pansements actifs sans argent étant donné qu'il dépend en grande partie du support.

Il faut ainsi garder en tête qu'un pansement à l'argent ne rendra pas une plaie stérile (ce qui n'est pas le but recherché de toute façon), mais il peut en diminuer la biocharge, éviter la contamination par des germes extérieurs et la dissémination des germes présents. Certains auteurs proposent de les utiliser non pas pour traiter une infection mais plutôt comme adjuvants pour diminuer la charge bactérienne [10].

#### **4.5.3 Confort/facilité d'application**

Le confort et la tolérance des pansements à l'argent, ainsi que leur facilité d'utilisation, sont souvent utilisés comme critères secondaires dans les études cliniques (Tableau XII). Cependant, ces propriétés sont plutôt le fait du support du pansement, elles ne sont pas propres à l'ajout d'argent et s'appliquent tout autant au même pansement sans argent. De plus, ces critères restent subjectifs et ne peuvent pas être fiables pour conclure une étude.

Citons ainsi Acticoat®, qui "donne l'impression" aux soignants d'entraîner moins de douleur et d'inconfort qu'Allevyn® sur des sites donneurs [14].

De même, la comparaison d'Aquacel®Ag à une compresse imprégnée de povidone iodée sur des plaies chirurgicales [47] est basée principalement sur des critères subjectifs (note, ou qualification comme "bon", "excellent", ...) et surtout le témoin n'est pas un pansement actif comme Aquacel®Ag : les conclusions de cette étude ont donc peu de valeur pour montrer l'avantage de l'ajout d'argent dans le pansement, d'autant plus que l'efficacité est jugée comparable en terme de cicatrisation.

Le même problème se présente lors de la comparaison d'Aquacel®Ag à la SAg en crème sur des brûlures de second degré [46] : le pansement est jugé moins douloureux, mais les supports n'étant pas du tout les mêmes, les conclusions sont biaisées.

En pratique, des infirmières utilisant des pansements contenant de l'argent métallique comme Acticoat® et Release®Ag ont rapporté que les patients pouvaient ressentir des brûlures, des petits picotements à l'application du pansement.

#### **4.5.4 Cas de coloration et d'absorption d'argent**

L'argyrie n'est pas connue pour l'instant avec des pansements à l'argent [66].

Cependant, un cas de coloration transitoire du visage et des lèvres a été rapporté chez un garçon de 17 ans, brûlé sur 30 % de sa surface corporelle et traité par Acticoat®. Les taux sanguin et urinaire d'argent étaient élevés, et l'augmentation des enzymes hépatiques a également été attribuée à l'utilisation d'Acticoat® [36]. Cette coloration est différente de l'argyrie, qui est permanente.



Chez le porc, une coloration temporaire a également été observée suite à l'utilisation d'Acticoat®, probablement due à la précipitation de l'argent avec la couche épidermique kératinisée [41].

Cette coloration transitoire ne semble cependant pas avoir d'impact négatif sur la santé des patients concernés [38].

Les taux sanguins d'argent ont été suivis dans une étude sur Biatain®Ag appliqué sur des ulcères veineux de jambe [17]. Sur 22 patients, 5 ont vu leur argentémie augmenter, de moins de 4 nmol/L jusqu'à 80 nmol/L pour un patient. Ces taux ont diminué rapidement après arrêt de l'application du pansement. Aucune corrélation entre la concentration sanguine d'argent, la taille des ulcères et le nombre de changements de pansements n'a été mise en évidence. Bien que ces valeurs restent inférieures aux limites pour une population non exposée professionnellement ou médicalement à l'argent, cette étude prouve bien qu'une absorption de l'argent à partir d'un pansement appliqué sur une plaie avec perte de substance est effective.

#### **4.5.5 Résistance**

Contrairement au nitrate d'argent ou à la SAg qui délivrent plus de 3000 ppm d'ions argent en 24h, les pansements à l'argent délivrent un faible taux d'argent, sur une plus longue période, d'où une atteinte moins rapide du taux bactéricide [31].

Dans une expérience *in vitro* décomptant les colonies de SAMR sur la face inférieure du pansement Acticoat® après son application, une présence bactérienne a été notée jusqu'à la 48<sup>ème</sup> heure de port : le retrait trop précoce des pansements favoriserait ainsi l'apparition de résistance [32].

Confirmant l'apparition possible de bactéries résistantes, des souches de *Pseudomonas* résistantes à l'argent auraient été cultivées dernièrement à partir de plaies traitées avec un pansement aux nanocristaux d'argent [25].

## **4.6 Critères de choix d'un pansement à l'argent**

### **4.6.1 Efficacité clinique**

L'efficacité de l'argent en tant qu'antibactérien n'est pas une nouveauté. L'innovation tient dans le fait que l'argent est incorporé dans un pansement, avec une libération prolongée, et il n'est plus appliqué directement sous forme de composé ou de solution.

L'efficacité antimicrobienne ne peut pas être un critère de choix en clinique sachant que, excepté pour Actisorb®Plus, l'ion argent est toujours relargué, et beaucoup des pansements à l'argent sont efficaces *in vitro* contre les mêmes germes.

Comme le contenu en argent du pansement n'est pas corrélé à son efficacité clinique, il ne peut pas non plus servir à choisir un pansement [26].

La durée de port maximale des pansements à l'argent (3 jours pour certains, 7 jours pour d'autres – Tableau IX) ne rentre pas vraiment en compte puisque le changement de pansement pour les plaies infectées ou à haut risque est recommandé tous les 2 jours maximum [25, 52].

Ainsi, la présence d'argent apparaît comme un "plus", et le choix d'un pansement argentique doit se faire comme celui de tout autre pansement actif : avant tout en fonction du type de plaie (stade de cicatrisation, exsudats, ...) et des caractéristiques du pansement-support ; il faut se baser sur les performances cliniques globales du pansement.

#### **4.6.2 Coût**

Les pansements à l'argent sont des produits relativement chers. Cependant, ils présentent en général un bon rapport coût/efficacité car [23, 46, 57] :

- la fréquence de changement des pansements, par rapport à l'utilisation de SAg, est plus réduite, d'où une réduction du temps de travail infirmier ;
- le prix est à comparer au coût des soins classiques associés à une infection (antibiotiques systémiques et pansements non antibactériens) ;
- il y a moins de récurrence d'infections à long terme ;
- la durée du traitement est moins longue qu'un traitement antibiotique systémique.

Le coût, comparé à celui des autres pansements actifs, ne doit donc pas être un frein à l'utilisation rationnelle de ces pansements.

Pour les patients, les prix d'un pansement sans argent et du même pansement avec argent (exemple Biatain® et Biatain®Ag, Aquacel® et Aquacel®Ag) sont les mêmes, le remboursement basé sur le tarif LPPR est également identique et correspond au prix maximal de vente [45]. Un problème se pose en revanche pour les pansements non remboursables, tels qu'Acticoat® et Askina®Calgitrol Ag. Même s'ils sont efficaces, leur utilisation se verra forcément réduite de par leur coût.

#### **4.7 Les contre-indications et précautions d'emploi**

Les pansements à l'argent possèdent les contre-indications et précautions d'emploi liées à la classe de pansements à laquelle ils appartiennent. A cela s'ajoute certaines spécificités liées à la présence d'argent.

#### **4.7.1 Contre-indications [56, 58, 59]**

- Hypersensibilité à l'argent, ou aux sulfamides pour les pansements contenant de la SAg (Chapitre 3.3.2) ;
- Présence d'argyrie (Chapitre 3.3.1) ;
- Patients devant subir une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ;
- Femmes enceintes ou allaitantes, nourrissons : contre-indications de précaution, dues à l'absence d'étude chez ces populations ;
- Sites donneurs de greffes : ce point reste discuté (Chapitre 4.4.2).

#### **4.7.2 Précautions d'emploi [58, 59]**

- Eviter le contact avec les électrodes ou le gel conducteur au cours d'un ElectroCardioGramme ou d'un ElectroEncéphaloGramme ;
- Certains pansements doivent être humidifiés à l'eau stérile et surtout pas au sérum physiologique (formation d'un précipité de chlorure d'argent) : Acticoat® par exemple, en revanche du NaCl peut être utilisé avec Release®Ag sans altérer ses performances et sans que le laboratoire puisse l'expliquer ;
- Attention à certaines incompatibilités : Acticoat® ne doit par exemple pas être associé à un corps gras comme la vaseline, ou encore les antiseptiques tels que l'eau oxygénée, l'hypochlorite de sodium ou l'alcool détériorent le support en PUR des DM.

# **Matériel et méthode**

## **1 Choix de la méthode**

### **1.1 Support**

La forme questionnaire écrit a été choisie car c'est une méthode simple à distribuer et rapide à remplir. Elle offre la possibilité de poser des questions ouvertes et fermées. Les propositions d'items permettent de standardiser les réponses, et de comparer et traiter les données recueillies plus facilement.

Nous avons voulu que ce questionnaire reste court, pour ne pas décourager à l'avance les personnes interrogées.

### **1.2 Public visé et objectifs du questionnaire**

Le questionnaire élaboré est destiné aux pharmaciens d'officine. Le public visé appartient à la même catégorie socioprofessionnelle, ce qui élimine *a priori* un biais de compréhension entre les différentes personnes interrogées.

Le questionnaire avait comme objectifs :

- d'estimer l'implantation des pansements à l'argent en pratique de ville ;
- de tester le niveau de connaissance global des pharmaciens au sujet de ces DM, qui sont très peu évoqués lors de la formation initiale des pharmaciens d'officine ;
- d'évaluer le type d'utilisation des pansements à l'argent conseil.

## 2 Distribution et recueil des données

La diffusion du questionnaire a été faite selon plusieurs moyens :

- envoi par e-mail à l'ensemble des étudiants en pharmacie de 6<sup>ème</sup> année de Grenoble en stage de pratique officinale ; il leur était demandé de faire remplir le questionnaire par un pharmacien de l'officine où ils se trouvaient ;
- passage de l'investigateur au hasard dans des pharmacies ; en fonction de la disponibilité des pharmaciens, le questionnaire était soit rempli de suite, soit laissé sur place et récupéré plus tard ;
- distribution du questionnaire à des pharmaciens d'officine connus de l'investigateur.

Au total 85 pharmaciens ont été sollicités pour remplir le questionnaire.

Le mode de recueil a également été variable :

- renvoi par e-mail ;
- renvoi par fax ;
- recueil direct dans les officines ;
- retour direct à l'investigateur par les pharmaciens.

Le questionnaire a été diffusé à partir du 26 avril 2007. Le retour des réponses s'est étalé de cette date jusqu'au 22 juin 2007.

### 3 Présentation du questionnaire

Le questionnaire a été construit selon deux axes principaux :

- les pansements à l'argent sur prescription ;
- les pansements à l'argent en conseil.

Le questionnaire tel qu'il a été présenté aux pharmaciens d'officine se trouve en annexe 1.

Les quatre premières questions visaient à faire un "état des lieux" de l'utilisation des pansements à l'argent en ville : sont-ils beaucoup prescrits ? Par quels types de médecins, et pour quels types de plaies ?

La question 5 avait pour but d'analyser si les prescriptions de pansements à l'argent sont correctement rédigées (problèmes fréquents de prescriptions imprécises pour les pansements en général).

Les questions 6 à 9 servaient à évaluer si les pharmaciens d'officine connaissent les grands points concernant les pansements à l'argent : l'intérêt de l'ajout d'argent dans un pansement (indications), les contre-indications, les différences entre ces pansements.

La question 10 permettait de se rendre compte si les laboratoires présentent leurs produits aux pharmaciens d'officine, et si ces derniers s'intéressent aux pansements à l'argent en se documentant par le biais de la presse professionnelle par exemple.

La question 11 était destinée à évaluer si les pharmaciens se sentent à l'aise dans la dispensation de ces dispositifs médicaux, si le thème des plaies chroniques, qui deviennent un problème majeur de santé publique, est bien connu par les pharmaciens d'officine, et s'il y a une attente de leur part sur ce sujet (formation continue à mettre en place par exemple).

L'évaluation de l'attitude des pharmaciens par rapport aux pansements à l'argent conseil était l'objet de la question 12 : les jugent-ils assez "intéressants" pour les mettre en stock, si oui dans quels cas les conseillent-ils ?

Les renseignements sur la typologie de l'officine et sa localisation semblaient importants car cela peut constituer un éventuel biais dans les réponses, l'exercice officinal étant très différent à la ville et à la campagne, et la proximité du CHU pouvant peut-être influencer le nombre de prescriptions au niveau des pharmacies grenobloises.



# Résultats

## 1 Nombre de questionnaires recueillis

Lors de la période de recueil des données, 56 questionnaires sur 85 envoyés ont été complétés. Un seul pharmacien par officine était interrogé, ce qui équivaut à 56 officines incluses dans l'étude.

Plusieurs explications peuvent être données aux questionnaires non retournés :

- désintérêt pour le sujet, questionnaire perdu ;
- manque de temps pour remplir le questionnaire ;
- questionnaire non transmis aux pharmaciens par les étudiants-stagiaires.

Dans l'ensemble le questionnaire a été plutôt bien accepté par les pharmaciens.

Tous les résultats présentés sont à considérer sur un total de 56 réponses.

## 2 Mode de recueil des données

La majorité des questionnaires a été remplie dès le dépôt et récupérée immédiatement. Une proportion égale de questionnaires a été renvoyée par fax, ou récupérée directement dans l'officine quelques temps après le dépôt (Figure 8).

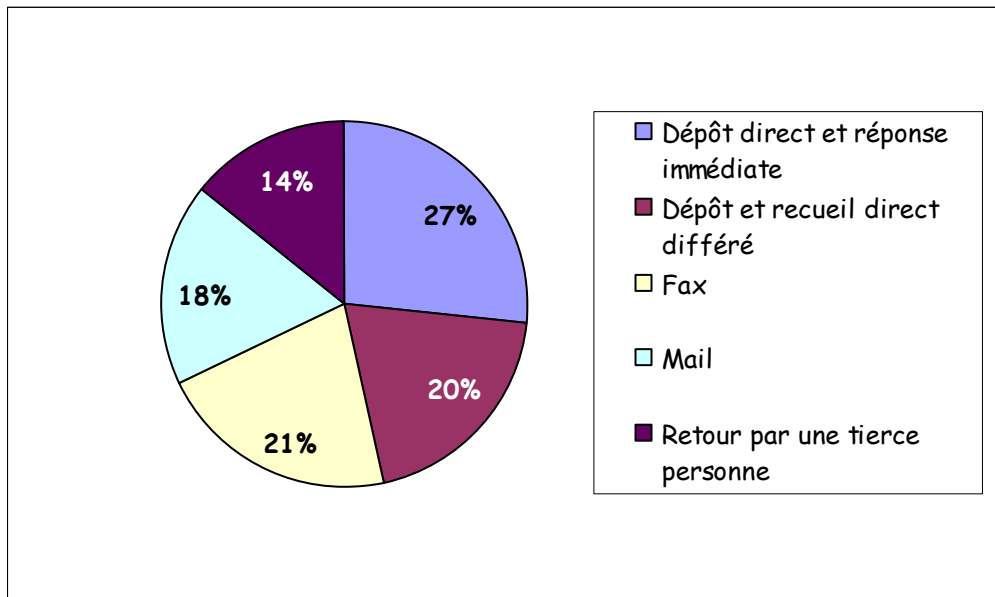
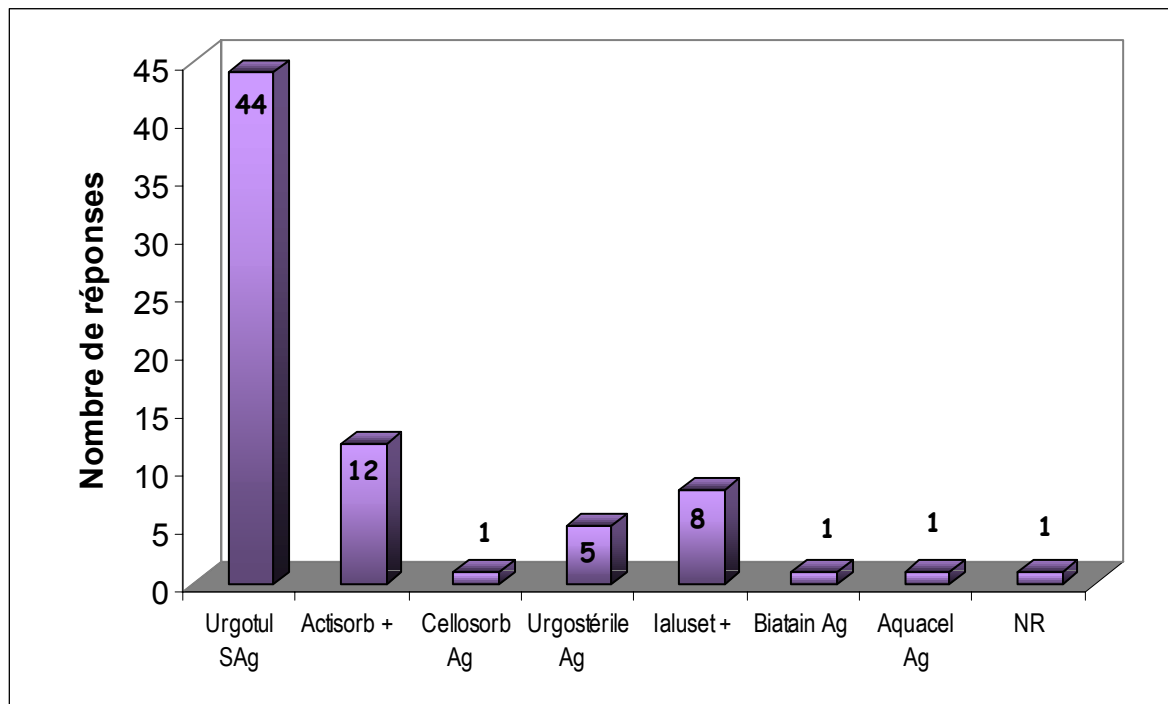


Figure 8 : Mode de recueil des questionnaires

### 3 Les pansements à l'argent sur prescription

#### 3.1 Pansements à l'argent mis en stock

Urgotul®SAg est incontestablement le pansement à l'argent que les pharmaciens interrogés possèdent le plus souvent en stock : sur 47 pharmaciens possédant des pansements à l'argent en stock, il est cité dans 93,6 % des cas (Figure 9).

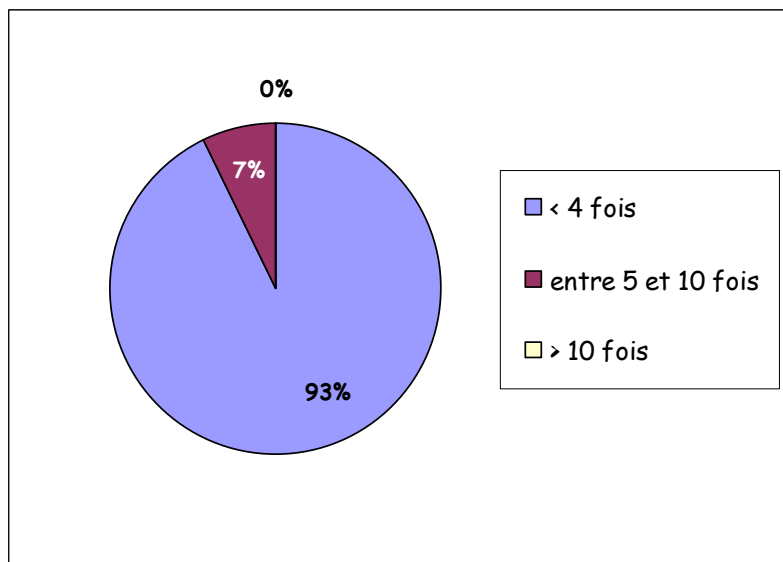


NR = Non Répondu

**Figure 9 : Nombre d'officines où les pansements à l'argent cités sont en stock**

#### 3.2 Fréquence des prescriptions

Les pansements à l'argent sont encore très peu prescrits en ville. Seulement 4 pharmacies sur 56 dispensent entre 5 et 10 prescriptions de pansements à l'argent par mois (Figure 10).

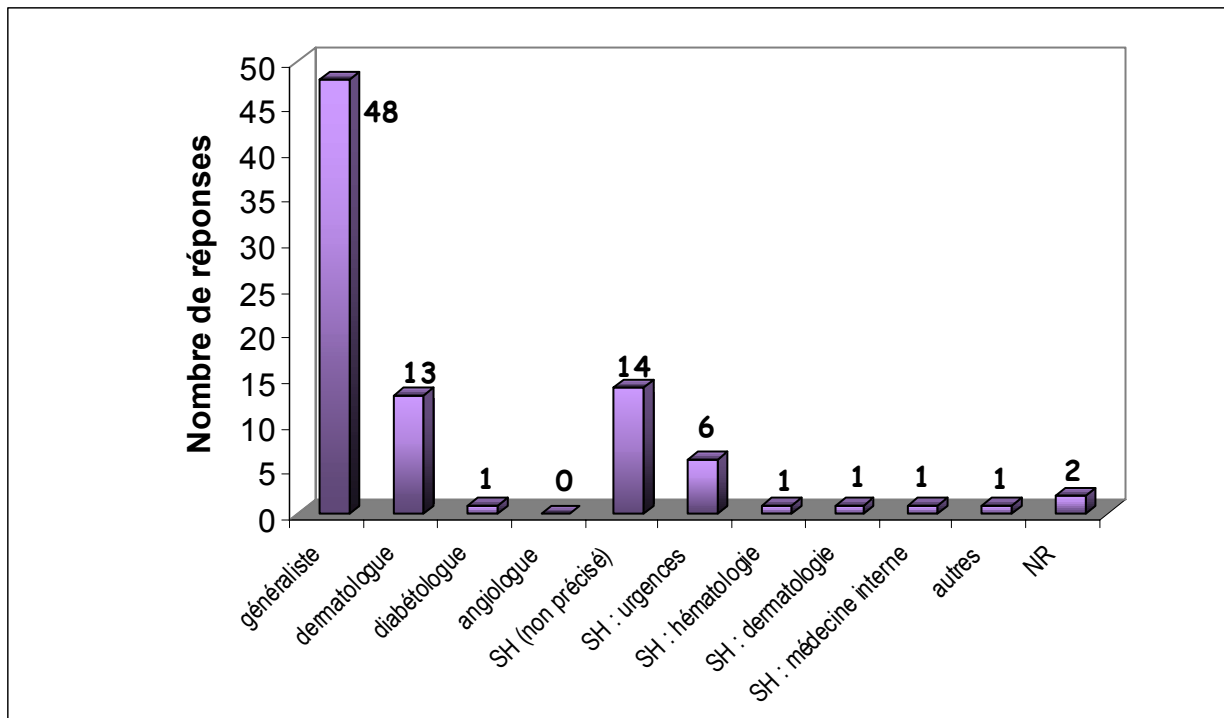


**Figure 10 : Fréquence de prescription des pansements à l'argent (par mois)**

Parmi les pharmaciens ayant renseigné le nombre de patients utilisant un pansement à l'argent au moment où le questionnaire était rempli (soit 40 pharmaciens), le nombre moyen de patients concernés est de 1,10, les valeurs extrêmes s'étendant de 1 à 10 patients.

### 3.3 Types de prescripteurs

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs des pansements à l'argent en ville, les spécialistes ou les services hospitaliers ayant été très peu cités en comparaison (Figure 11).



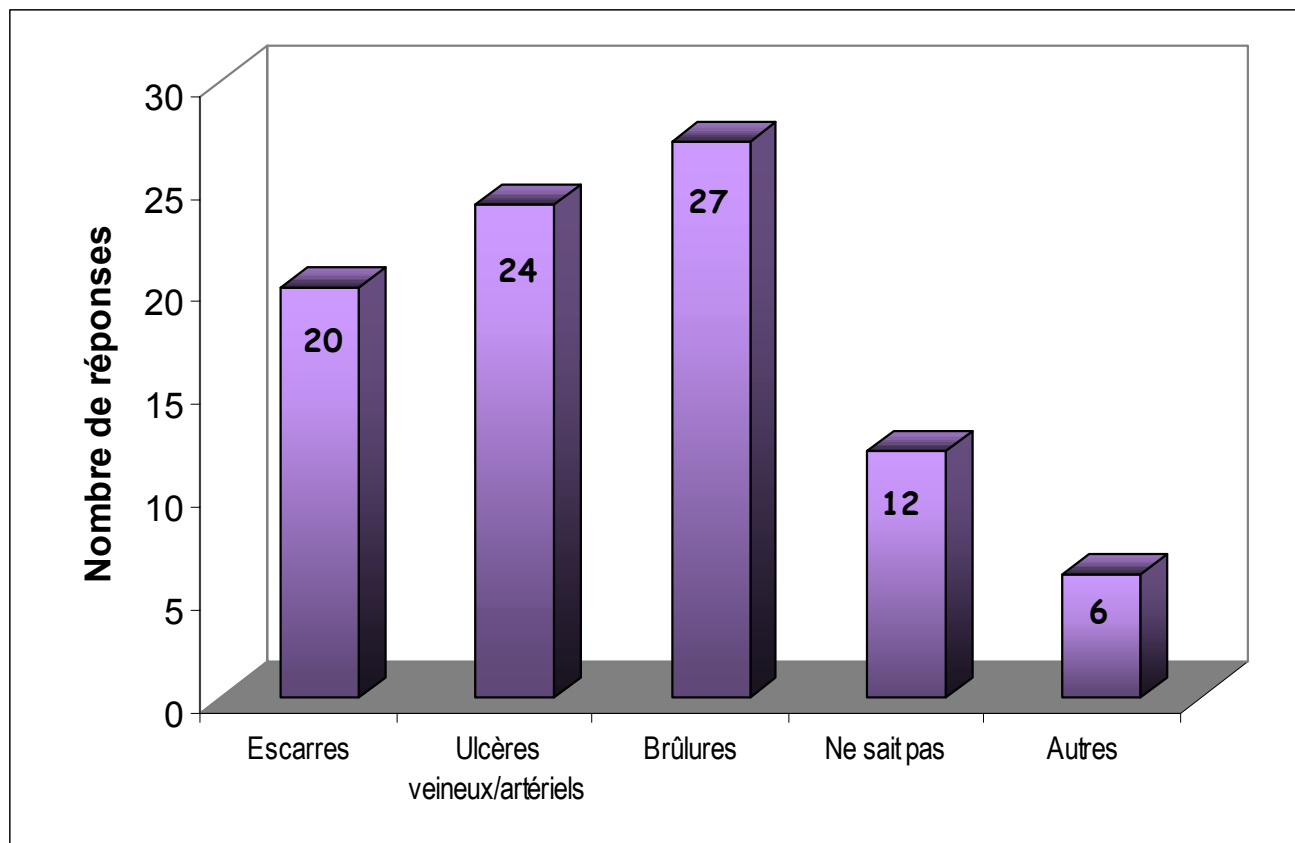
NR = Non Répondu

SH = Service Hospitalier

**Figure 11 : Catégories des prescripteurs de pansements à l'argent délivrés en officine**

### 3.4 Types de plaies traitées

Les brûlures semblent être la principale source de prescription de pansements à l'argent en ville. Viennent ensuite les plaies chroniques telles qu'ulcères veineux ou artériels, et escarres (Figure 12). Les autres réponses citées sont les dermabrasions, en post-chirurgie dermatologique et pour une infection par mycobactérie atypique.

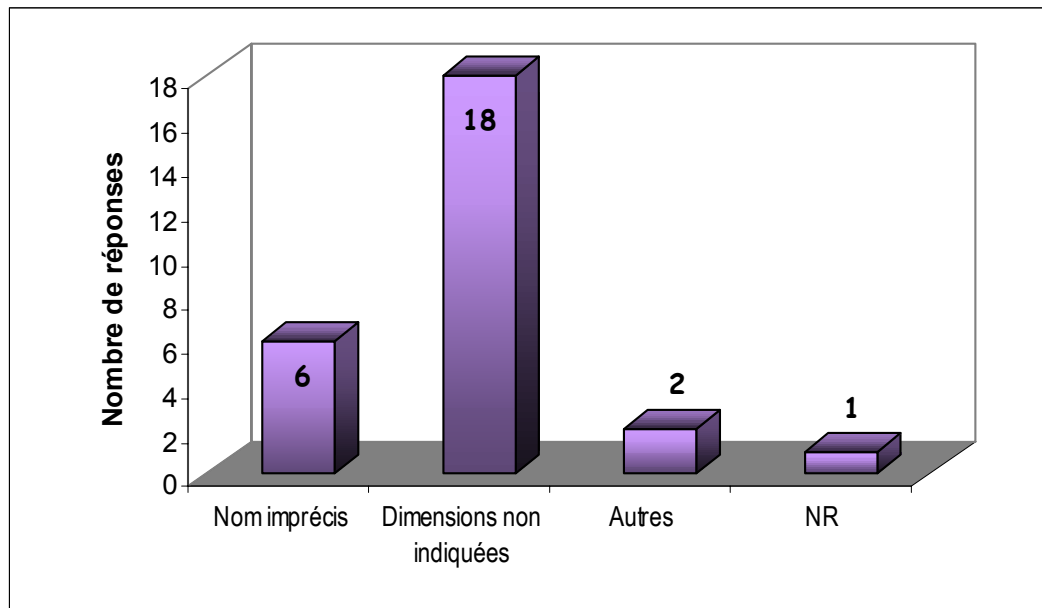


**Figure 12 : Types de plaies pour lesquelles les pansements à l'argent sont prescrits en ville**

### **3.5 Problèmes lors de la dispensation**

62 % des pharmaciens interrogés ne rencontrent pas de problème lors de la dispensation des pansements à l'argent.

En cas de difficulté pour identifier le produit exact prescrit (soit 20 pharmaciens concernés), il s'agit surtout des dimensions du pansement qui ne sont pas précisées (Figure 13).



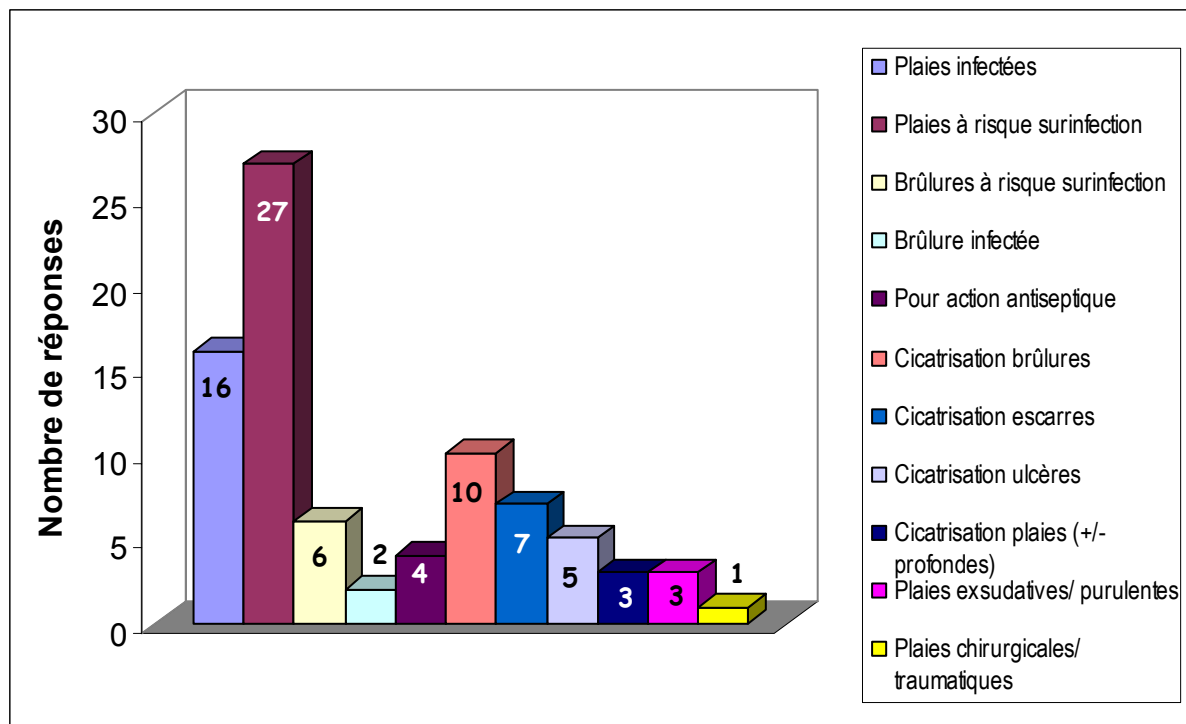
NR = Non Répondu

**Figure 13 : Types de problèmes rencontrés lors de la dispensation d'un pansement à l'argent**

Face à ces problèmes, l'attitude des pharmaciens est sensiblement la même : tout d'abord interroger le patient, qui est présent ; puis, s'il ne sait pas répondre, contacter le prescripteur, voire contacter directement l'infirmier chargé des soins (sans passer par le médecin).

### 3.6 Indications des pansements à l'argent

Les propriétés antiseptiques de l'argent sont globalement bien connues : à la question "dans quels cas l'utilisation d'un pansement à l'argent est-elle préconisée ?", les réponses "plaies infectées" ou "plaies à risque de surinfection" ont été assez nombreuses (Figure 14). Plus spécialement, la notion de la prise en charge des brûlures avec un pansement à l'argent ressort parmi les réponses à cette question.



**Figure 14 : Situation justifiant l'utilisation d'un pansement à l'argent, d'après les pharmaciens d'officine interrogés**

### 3.7 Pansements à l'argent connus

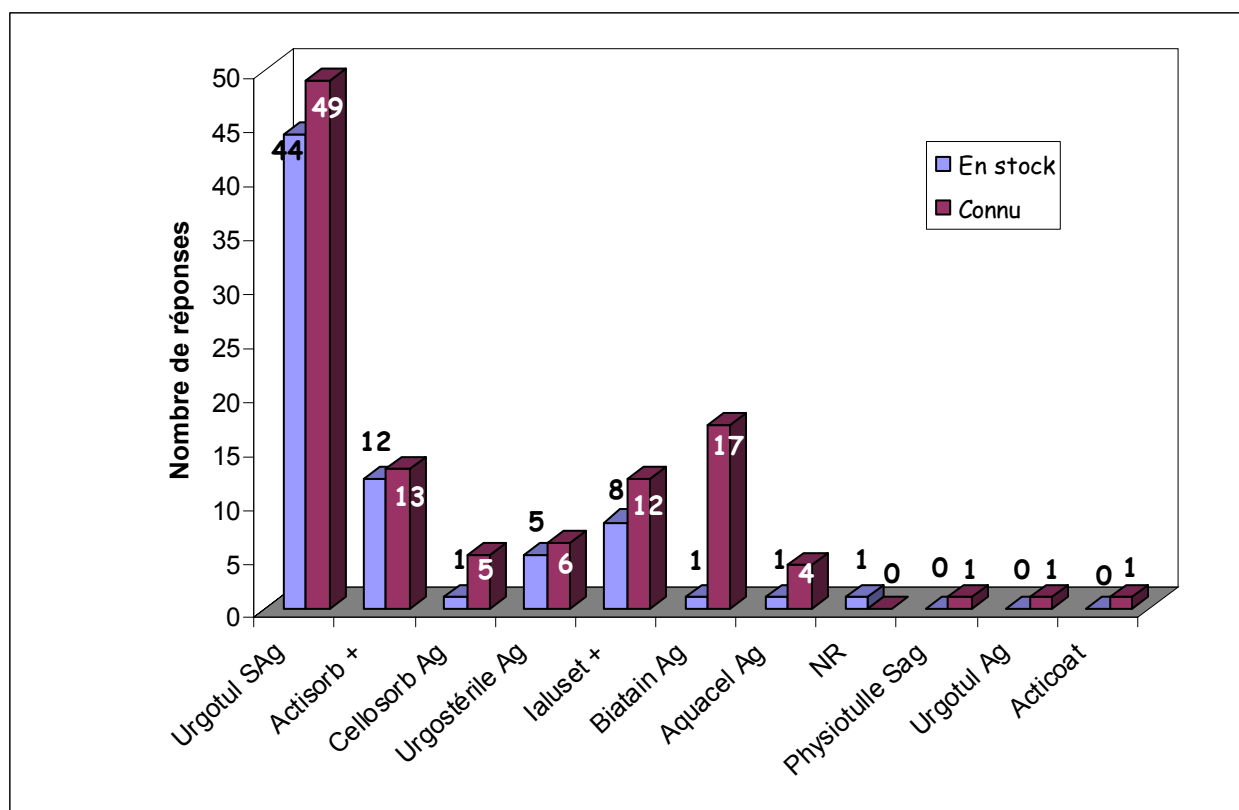
Les pansements à l'argent connus par les pharmaciens sont globalement ceux qu'ils possèdent en stock : Urgotul®SAg est ainsi le plus souvent cité.

Paradoxalement, Biatain®Ag est le deuxième pansement le plus cité, alors qu'un seul des pharmaciens interrogés le possède en stock. Ceci peut être dû à la visite des pharmaciens d'officine par les représentants du laboratoire Coloplast.

La figure 15 présente un parallèle entre les pansements à l'argent présents en stock et ceux qui sont connus par les pharmaciens.

Quand le questionnaire était rempli devant l'investigateur, les pharmaciens ont souvent fait la remarque que cette question était la même que celle demandant de citer les pansements à l'argent en stock.



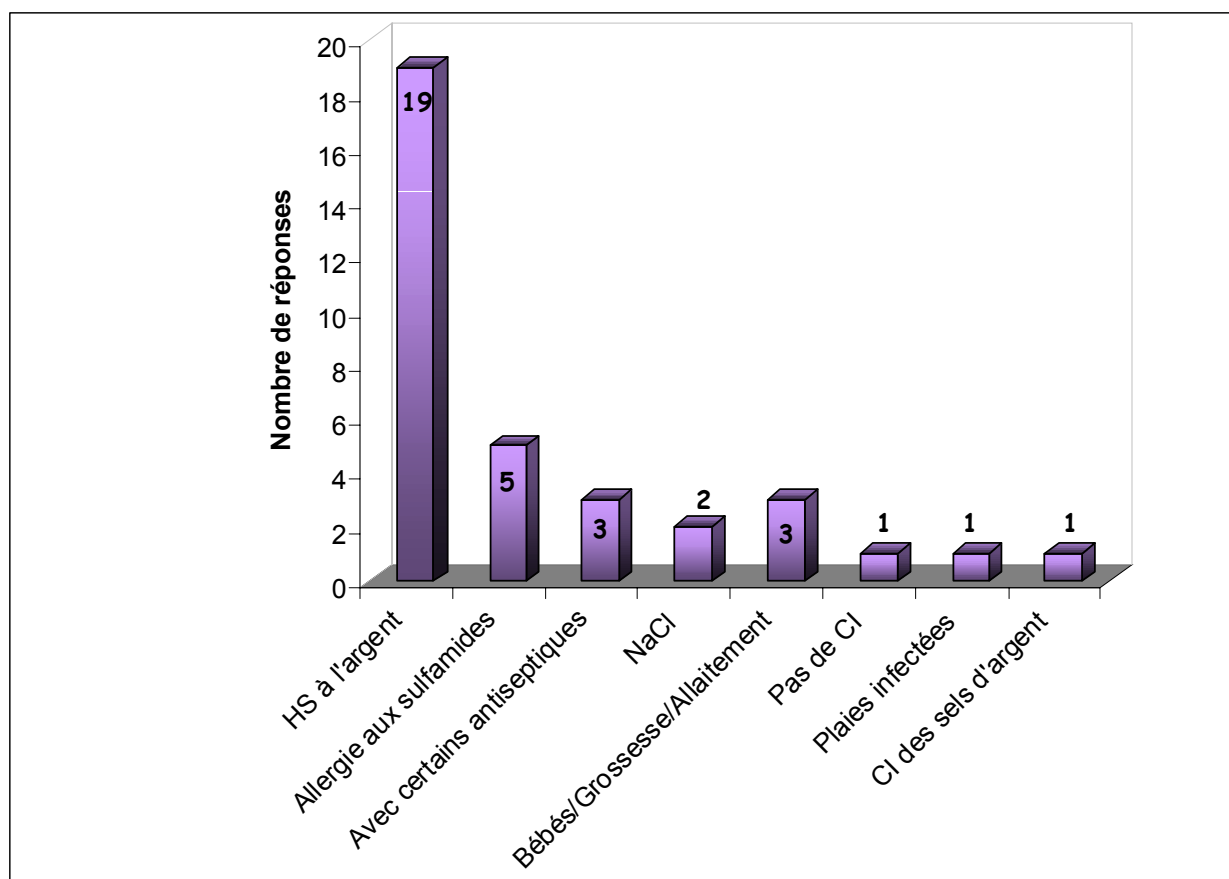


NR = Non Répondu

**Figure 15 : Comparaison entre le nombre de fois où un pansement à l'argent est en stock et est connu par le pharmacien interrogé**

### 3.8 Contre-indications

Sur les 56 questionnaires recueillis, 46 % des pharmaciens ont répondu ne pas connaître de contre-indications à l'utilisation des pansements à l'argent, et 4 % n'ont pas répondu à cette question. Sur les 28 questionnaires restants, l'hypersensibilité à l'argent est la contre-indication la plus souvent citée (Figure 16).



HS = hypersensibilité

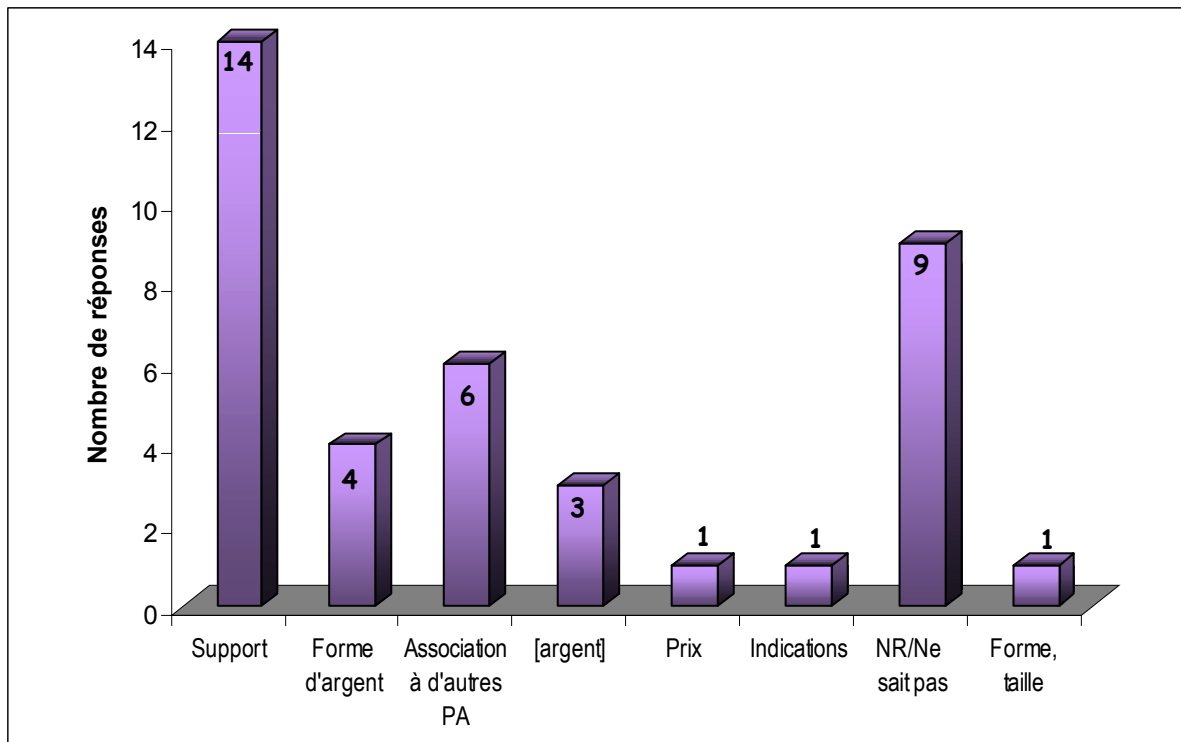
CI = contre-indications

**Figure 16 : Nombre de fois où les contre-indications sont citées**

### 3.9 Equivalence des pansements à l'argent

Sur les 56 questionnaires recueillis, 43 % des pharmaciens pensent que tous les pansements à l'argent sont équivalents. 7 % n'ont pas répondu à cette question. Sur les 28 questionnaires restants, soit 50 %, la nature du support est la différence la plus souvent citée.

Une part non-négligeable des pharmaciens interrogés pense que les pansements à l'argent ne sont pas tous équivalents mais ne connaît pas les caractéristiques les différenciant (Figure 17).



Forme d'argent = SAg, argent métallique, argent ionique

PA = principe actif (SAg, charbon)

[argent] = concentration en argent

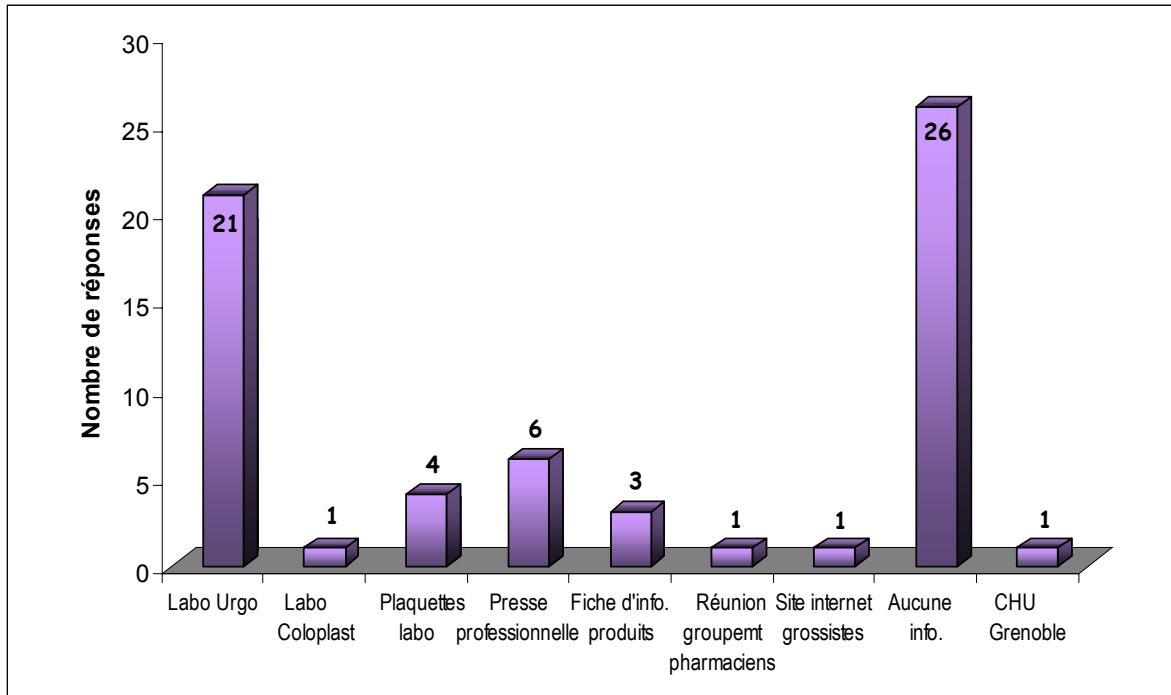
NR = Non Répondu

**Figure 17 : Nombre de pharmaciens ayant cité chaque différence entre les pansements à l'argent**

### 3.10 Informations et formations

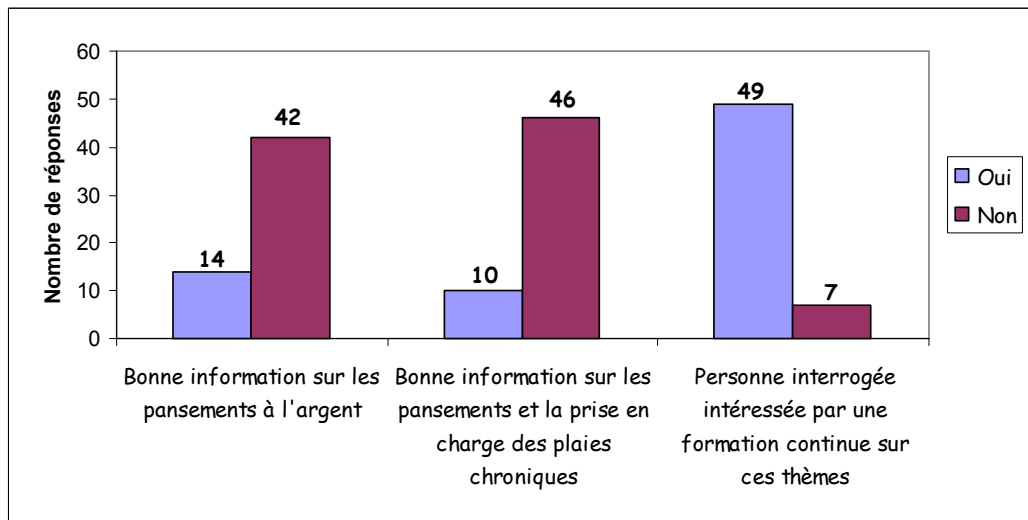
Une grande partie des pharmaciens interrogés (46 %) n'a pas reçu d'information spécifique sur les pansements à l'argent.

Quand une communication a été reçue sur ces produits, elle provient le plus souvent du laboratoire français Urgo (Figure 18).



**Figure 18 : Nombre de fois où le type d'information reçue est cité**

En ce qui concerne la formation, la plupart des pharmaciens interrogés ne se trouve pas suffisamment informée ni sur les pansements à l'argent, ni sur le thème plus général de la prise en charge des plaies chroniques. Un certain nombre d'entre eux (87,5 %) serait intéressé par une formation continue sur ce thème (Figure 19).



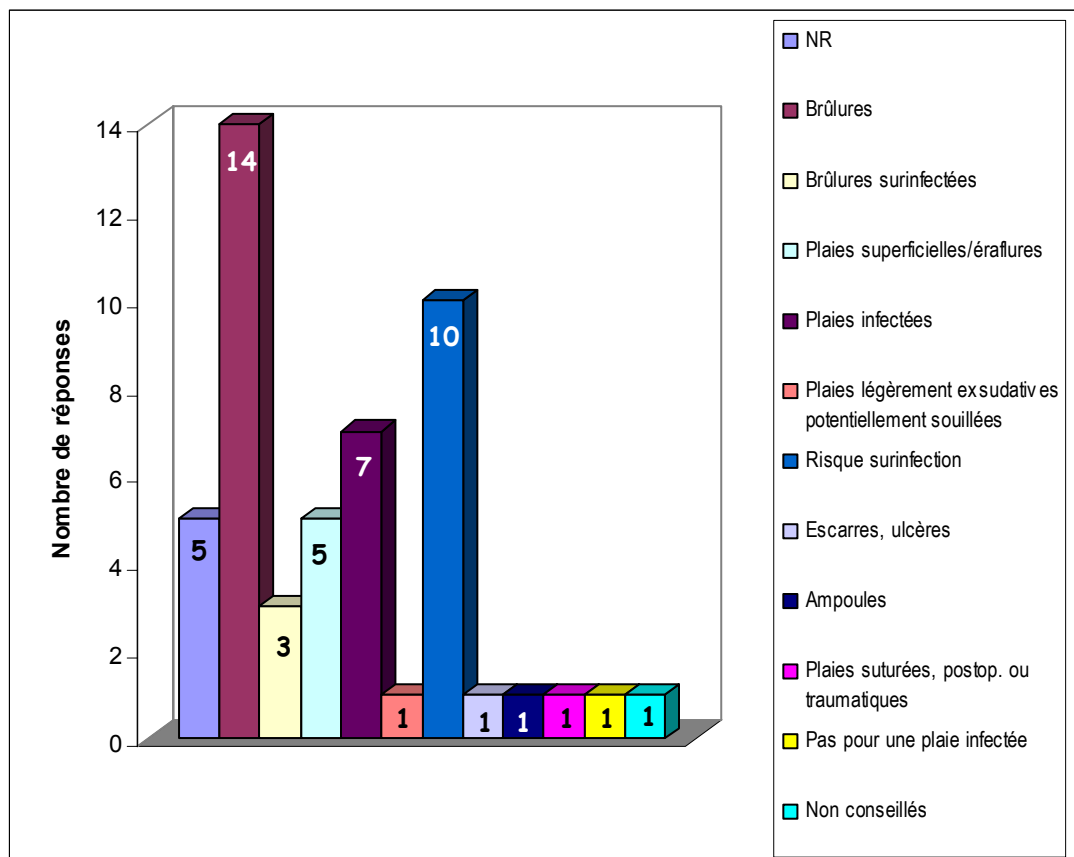
**Figure 19 : Opinion des pharmaciens d'officine sur leur formation sur les pansements et la prise en charge des plaies chroniques**

## 4 Les pansements à l'argent en conseil

Les deux tiers des pharmaciens interrogés possèdent des pansements à l'argent conseil en stock.

Seulement 5 % des pharmaciens ont répondu que ces produits sont demandés spontanément par les patients.

La figure 20 expose dans quelles situations ces pansements sont conseillés : les brûlures arrivent en tête.



NR = Non Répondu

**Figure 20 : Situations où les pansements à l'argent sont conseillés par les pharmaciens interrogés**

## 5 Typologie des officines

La majorité des pharmaciens interrogés se situe dans la catégorie "pharmacie de quartier". Viennent ensuite les pharmacies de centre ville, puis les pharmacies de station de ski (pharmacies ouvertes toute l'année cependant) (Figure 21).

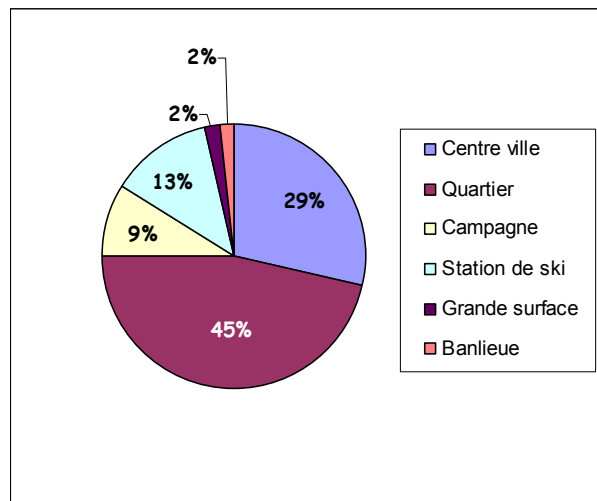


Figure 21 : Typologie des officines incluses dans l'étude

70 % des pharmacies où le questionnaire a été rempli se trouvent en Isère (Grenoble principalement, et agglomération) (Figure 22).

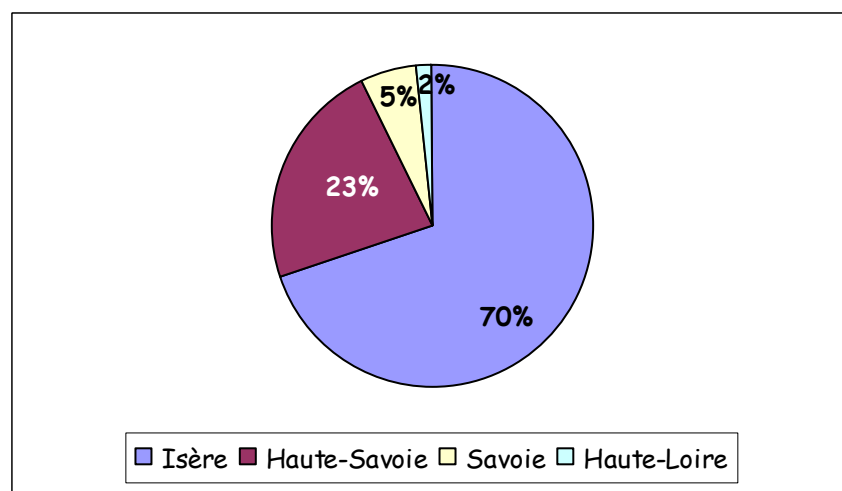


Figure 22 : Situation géographique des officines incluses dans l'étude

# Discussion

## 1 Pertinence des pansements à l'argent

### 1.1 Implantation des pansements à l'argent en pratique de ville

#### 1.1.1 Faible niveau de prescription

Bien que la majorité des pharmaciens interrogés ait des pansements à l'argent en stock, les résultats du questionnaire montrent que les pansements à l'argent concernent pour l'instant peu de prescriptions en ville. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces produits ne sont pas et ne doivent pas être utilisés en chronique : une fois la biocharge contrôlée, un pansement actif sans argent doit être préférentiellement appliqué [20].

Autre cause possible : les pansements à l'argent n'ont actuellement aucune place définie dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des plaies chroniques . En effet, la conférence de consensus de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), sur le traitement des escarres chez l'adulte et le sujet âgé, présente les types de pansements disponibles en fonction de l'état d'une plaie (Annexe 2). Etant donné qu'elle date de 2001, cette conférence ne cite en aucun cas les pansements à l'argent, qui n'étaient pas encore disponibles à cette période. Elle n'a cependant pas été revue pour intégrer les pansements à l'argent.

#### 1.1.2 Domination du marché par Urgotul®SAg

Il paraît étonnant, du fait de ses indications restreintes aux brûlures, qu'Urgotul®SAg domine largement le marché des pansements à l'argent, aussi bien en terme de prescription que de connaissance par les pharmaciens d'officine.

Son implantation plus large s'explique peut-être par le fait qu'Urigo est un laboratoire français, et la communication du laboratoire auprès des pharmaciens semble importante (Figure 18) : en effet, il est actuellement le seul laboratoire à disposer, en France, à la fois de pansements à l'argent sur prescription et en conseil, ce qui incite à présenter les produits concernés aux pharmaciens d'officine et non seulement aux prescripteurs.

Urgotul®SAg est indiqué dans le traitement des brûlures du second degré. Il reste donc logique que les brûlures soient le type de plaies traitées par des pansements à l'argent le plus cité dans le questionnaire (Figure 12).

Cela influence aussi énormément l'opinion des pharmaciens par rapport aux pansements à l'argent en conseil : les pharmaciens d'officine les conseillent majoritairement sur des brûlures (Figure 20), alors qu'ils sont indiqués par les laboratoires pour toutes les petites plaies superficielles (écorchures, égratignures, coupures, dermabrasions, ...) [71].

## **1.2 Inconvénients des études *in vitro***

Avec la multitude de pansements à l'argent qui inondent actuellement le marché, savoir s'il existe un pansement à l'argent supérieur aux autres, en terme clinique, est une question qui demeure. La réponse n'est pas connue car il existe très peu d'évaluations cliniques dans la littérature comparant les pansements à l'argent entre eux, et les comparaisons *in vitro* sont difficilement extrapolables *in vivo* [25]. De plus, nous avons vu que le support d'un pansement à l'argent et ses caractéristiques sont capitales dans le choix d'un pansement par rapport à un autre, ce qui complique les comparaisons des pansements à l'argent.



### 1.2.1 Activité antibactérienne

Les propriétés antimicrobiennes sont établies principalement sur des études *in vitro*. L'utilisation d'organismes et de méthodologies différentes complique la comparaison des résultats des différentes études [20].

Les conditions d'étude *in vitro* sont très différentes de celles rencontrées au sein d'une plaie, par exemple :

- une seule souche de bactéries est testée *in vitro*, alors que les plaies sont le plus souvent polymicrobiennes, ce qui entraîne une synergie bactérienne et la création de biofilms [57] ;
- quand l'eau pure est le milieu d'étude choisi, il manque les "distractions" qui interfèrent avec les ions argent : fibroblastes, macrophages, cellules épithéliales, protéines de la matrice extracellulaire, sang, anions multiples et radicaux libres. Quand des exsudats reconstitués sont utilisés, des protéines sont présentes mais pas les cellules humaines de l'inflammation et de la peau. La biodisponibilité de l'argent *in vivo* est donc inférieure à celle retrouvée *in vitro* ;
- absence de biofilm, qui protège les bactéries de l'action de l'argent [25].

Les études présentent également l'inconvénient majeur de ne pas comparer les pansements à l'argent entre eux, aussi bien pour tester l'activité antimicrobienne [12, 42, 43] que la cytotoxicité [29] : le pansement à l'argent à l'étude est ainsi comparé à d'autres formes d'argent plus anciennes (nitrate d'argent, SAg).

Souvent, seule la réduction du nombre de bactéries est mesurée *in vitro*, et les effets potentiels sur les autres paramètres de la cicatrisation ne sont pas considérés. Or, l'éventuelle toxicité pour les cellules humaines est un phénomène important à prendre en compte. En clinique,

savoir qu'un pansement est un meilleur bactéricide qu'un autre n'est pas suffisant pour décider de son utilisation : le praticien doit pouvoir évaluer la balance bénéfice/risque [13].

De plus, les résultats parfois incohérents entre les différentes études sur la bactéricidie des pansements soulignent l'influence des milieux d'études et des souches de chaque espèce de germes choisis (Chapitre 4.4.1).

Pour toutes ces raisons, l'efficacité antimicrobienne *in vitro* ne peut pas être extrapolée *in vivo* ; la corrélation avec la clinique n'est pas établie.

Même si elles ne permettent pas de choisir le "meilleur" pansement à l'argent, les études antimicrobiennes *in vitro* sont malgré tout utiles pour démontrer qu'un produit contient et relargue un agent antimicrobien, et pour déterminer quels sont les micro-organismes sensibles à cet agent. La simple réduction de la biocharge peut être suffisante pour que l'organisme puisse ensuite la contrôler [25].

### **1.2.2 Toxicité**

Acticoat®, qui a fait l'objet de plusieurs études pour établir sa toxicité, est difficile à positionner vis-à-vis de ce critère : *in vitro*, il fait partie des plus toxiques [3, 7], alors qu'*in vivo*, il paraît bénéfique en augmentant l'épithélialisation [8, 9]. Dans le doute, son utilisation sur des sites donneurs devrait pour l'instant être évitée.

Les cellules humaines peuvent cependant être plus sensibles à l'argent *in vitro* qu'*in vivo*, comme il n'y a aucun élément susceptible de réduire la toxicité de l'argent : circulation sanguine, métabolisme, effet de dilution [39], germes.

La toxicité démontrée sur des cultures cellulaires non infectées *in vitro* ne permet ainsi pas l'extrapolation des résultats *in vivo*, mais permet d'insister sur le fait que les pansements à

l'argent ne doivent pas être utilisés sur des plaies non infectées ou dont le retard de cicatrisation n'est pas lié à la présence de germes. Il est indispensable de passer à un pansement sans argent une fois que la biocharge est suffisamment réduite et que la cicatrisation est relancée [20].

Enfin, la cytotoxicité pour les cellules humaines variant en fonction de l'environnement (cellules en monocouche ou incluses dans une structure en trois dimensions), qu'en est-il de l'activité antimicrobienne ? ... Le fait est que le même phénomène se produit : les bactéries incluses dans un biofilm sont plus résistantes à l'argent que celles qui sont isolées [25].

### **1.2.3 Résistance**

D'après les études *in vitro* sur l'activité antibactérienne, l'apparition d'une résistance large à l'argent ne devrait pas être un problème majeur, si l'on contrôle et utilise rationnellement les pansements à l'argent, afin de ne pas faire la même erreur qu'avec les antibiotiques. La longue utilisation de l'argent au cours de l'histoire prône aussi en faveur d'un risque de résistance faible.

### **1.2.4 Protocoles d'études et pratique clinique**

Les protocoles d'études ne se conforment pas toujours aux recommandations d'utilisation des pansements. Par exemple, des disques d'Acticoat® secs sont utilisés *in vitro* pour des tests de zone d'inhibition [13], alors que le fabricant recommande d'humidifier le pansement avant utilisation [59].

D'autres études utilisent le même protocole pour tous les pansements testés, indépendamment de leur support : ainsi un hydrocellulaire peut être comparé à un pansement au charbon dans un milieu correspondant à une plaie "légèrement exsudative" [35].

La périodicité de changement des pansements ne correspond pas non plus toujours à ce qui est appliqué en clinique :

- l'efficacité d'Aquacel®Ag est testée *in vitro* sur 14 jours [1], alors qu'en pratique clinique il est recommandé de changer plus fréquemment les pansements des plaies présentant des signes d'infection [51]. C'est donc surtout pendant les 24 à 48 premières heures d'application que l'efficacité des pansements à l'argent est intéressante à connaître.
- *in vivo*, le changement de pansement au bout d'une heure puis toutes les 24 heures, pour tester la quantité de bactéries présentes, ne correspond pas non plus à la pratique clinique et fausse les résultats obtenus [32].

Ainsi, de nombreux protocoles d'études ne correspondent pas à l'utilisation clinique réelle des pansements étudiés, et sont inappropriés à une extrapolation des résultats *in vivo*.

### **1.3 Difficultés des études *in vivo***

Une revue systématique des études randomisées contrôlées testant l'efficacité des pansements à l'argent vis-à-vis de la cicatrisation d'ulcères de jambe [5] conclut au manque de ce type d'études, les résultats étant limités aussi bien en quantité qu'en qualité. Les auteurs jugent les preuves de la supériorité des pansements à l'argent par rapport à des traitements sans argent insuffisantes pour utiliser en routine les pansements à l'argent sur des ulcères de jambe.

### 1.3.1 Choix du témoin et des critères d'étude

- **Témoin**

Très peu de pansements à l'argent sont comparés en clinique au même pansement mais sans argent (Tableau XII) : il y a ainsi toujours des biais attribuables à la nature différente du support.

Mis à part pour les brûlures pour lesquelles la SAg est le traitement de référence, l'absence de "gold-standard" pour la prise en charge des plaies en colonisation critique complique aussi le choix du témoin. De plus, la comparaison d'un pansement à l'argent avec la SAg sous forme de crème engendre des biais car les protocoles d'étude sont différents et les résultats sont alors difficilement comparables [11, 46]. Une étude sur les brûlures comparant Acticoat® à une crème de SAg + chlorhexidine (traitement de référence) a cependant modifié les pratiques du service hospitalier à l'origine de l'étude : Acticoat® est désormais recommandé les trois premiers jours suivant la brûlure car il diminue l'incidence de cellulite, l'utilisation d'antibiotiques, la durée de séjour et le coût des pansements [11].

- **Critères de comparaison**

Le critère principal de comparaison des études *in vivo* est souvent le taux d'épithélialisation, ou le délai de cicatrisation (Tableau XII). Bien que ces notions soient importantes, elles ne sont pas propres à l'ajout d'argent, et nous pouvons nous demander si le même pansement sans argent n'aurait pas eu la même efficacité.

De même, prouver qu'Acticoat® est une barrière efficace contre les contaminations extérieures et la dissémination du SAMR [13, 32] ne reflète pas une propriété de l'argent, étant donné que la plupart des pansements ont une couche externe imperméable aux micro-organismes.

Ces études, bien que faites *in vivo*, n'aident donc pas beaucoup le clinicien à définir si les pansements à l'argent sont réellement plus intéressants que les pansements actifs sans argent.

La commission d'évaluation des produits et prestations de la Haute Autorité de Santé (= HAS) a refusé en 2006 les modifications de conditions d'inscription de plusieurs pansements à l'argent [63], tels que Aquacel®Ag et Biatain®Ag, de par un trop faible niveau de preuve et l'absence de démonstration de l'effet thérapeutique attendu dans les indications revendiquées : "traitement des plaies exsudatives infectées ou à risque d'infection". De même, les données disponibles sur Actisorb®Plus ne comportaient pas d'éléments susceptibles de justifier son intérêt clinique par rapport à Actisorb®. L'inscription par nom de marque de ces pansements sur la liste LPPR a donc été refusée [63].

Les raisons invoquées sont des biais méthodologiques importants ou des critères de jugement non validés dans les études présentées, tels que :

- multiplication des critères de jugement et des tests statistiques ;
- faibles échantillons ;
- présence de nombreux critères de jugement subjectifs ;
- sorties d'étude et/ou défauts de suivi ;
- méthode de randomisation imprécise.

Exception est faite pour les pansements à base de sulfadiazine argentique, qui ont une place dans la stratégie de prise en charge des brûlures. D'après la HAS [63], Urgotul®SAg a un intérêt dans la prise en charge de la brûlure du second degré au vu des recommandations publiées à ce jour par la Société française d'étude et de traitement de la brûlure, et Ialuset®Plus se place dans la stratégie thérapeutique au même niveau que la sulfadiazine argentique seule, à la même concentration, dans le traitement des brûlures du second degré.

A ce sujet, la Flammazine®, crème de SAg à 1 %, est considérée comme médicament. Elle est indiquée [45] pour le "traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures" et "des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter". Ce statut de médicament permet de bénéficier de données plus précises, par exemple sur la pharmacocinétique de l'argent après application de la crème. Une discussion sur le changement de statut des pansements à l'argent de "dispositif médical" à "médicament" pourrait être envisagée. Cela permettrait entre autre de mieux répondre aux définitions de ces produits (absence d'effet pharmacologique pour les dispositifs médicaux), et de disposer d'études plus fiables sur les pansements à l'argent.

### **1.3.2 Le sponsoring des études**

Beaucoup d'études *in vivo* sur les pansements à l'argent sont sponsorisées par les fabricants, et concluent aux bénéfices relatifs du produit investigué : les conclusions ne peuvent pas être totalement objectives et sont ainsi à considérer avec réserves (Tableau XII).

Les études de cas qui accompagnent la présentation d'un nouveau pansement à l'argent ne sont pas utilisables pour tirer des conclusions générales et scientifiques [34].

### **1.3.3 Stade infectieux des plaies étudiées**

Pour évaluer et comparer les pansements à l'argent, l'idéal serait de les tester sur des plaies en "colonisation critique" chez l'homme ou l'animal, afin de se trouver dans l'environnement complexe *in vivo* correspondant aux indications des pansements à l'argent pour les plaies chroniques [25]. Nous allons voir qu'en réalité le stade infectieux des plaies étudiées est très varié.

Certaines études se placent dans le cas de figure idéal, par exemple "présence d'au moins deux signes locaux d'infection et pas de prescription d'antibiotiques systémiques" [22], ou encore

"ulcère veineux ou mixte avec retard de cicatrisation et présentant au moins un des quatre signes de colonisation critique (augmentation des exsudats ou de la douleur dans les quatre semaines précédentes, décoloration du tissu de granulation, odeur nauséabonde)" [16].

Cependant le manque de définition précise de la colonisation critique complique la comparaison des études puisque les critères d'inclusion ne peuvent pas être standardisés.

Beaucoup d'études s'effectuent sur des plaies non infectées, étant donné que de nombreux pansements possèdent l'indication "plaies à risque de surinfection" (Tableau VII) : brûlures du deuxième degré [4], greffes de peau [9]. Sur ces plaies très sensibles, l'utilisation de pansements à l'argent vise surtout à prévenir l'infection et promouvoir la cicatrisation. Ceci passe aussi par la protection de la plaie vis-à-vis des micro-organismes extérieurs [13, 32].

Sur des plaies chroniques, les exigences sont différentes et les pansements à l'argent doivent avant tout pouvoir contrôler la biocharge de la plaie [3].

Enfin certaines études incluent des plaies colonisées par le SAMR [32], ou infectées [37]. Chez l'animal, des plaies artificielles infectées volontairement par inoculation de germes peuvent aussi être étudiées [41].

#### **1.4 Pansements à l'argent conseil**

Les pansements à l'argent conseil sont indiqués pour le traitement des plaies superficielles (écorchures, égratignures, coupures, dermabrasions) [71].

Sur le conditionnement externe de ces produits, les laboratoires se vantent d'utiliser la même technologie que celle employée à l'hôpital. Ces produits ont effectivement été développés à partir des pansements à l'argent utilisés sur les plaies chroniques, mais sans prendre en compte



le fait que les deux types de plaies visés sont très différents (plaies chroniques/aiguës, profondes/superficielles) et leur prise en charge n'est pas du tout la même.

Aucun des laboratoires concernés (Urgo, Eucerin pour Elastoplast®, Juva pour Mercurochrome®) n'a été en mesure de fournir des informations (études, dossier technique) sur ses produits conseils : apparemment aucune étude n'a été pratiquée sur les plaies concernées par ces produits.

Etant donné les résultats des études présentés précédemment, plusieurs questions se posent au sujet des pansements à l'argent en conseil :

- **Sous quelle forme l'argent est-il incorporé ?**

Aucune réponse à cette question n'est disponible, des termes imprécis comme "particules d'argent" [67] ou "la molécule d'argent" [65] sont utilisés dans le descriptif des produits. La sulfadiazine argentique n'est *a priori* pas utilisée, des mentions relatives à l'allergie aux sulfamides seraient indiquées le cas échéant.

- **Le réservoir d'argent contenu dans les pansements est-il suffisant pour assurer une libération continue d'argent ?**

Elastoplast® aurait une durée d'action de 24h [65], mais cette seule donnée chiffrée n'est pas suffisante. Aucune information à ce sujet n'est disponible pour les autres gammes de pansements à l'argent conseil.

- **Combien de temps le pansement doit-il être porté pour être efficace ?**

Non seulement la réponse n'est pas connue, mais de plus ce paramètre est incontrôlable car il dépend entièrement du patient. Si le pansement à l'argent est appliqué sur une trop courte

durée, cela suppose peut-être un risque accru d'apparition de résistance, par rapport aux pansements à l'argent sur prescription, qui sont laissés en place suffisamment longtemps pour atteindre une concentration bactéricide [25].

- **L'argent contenu dans ces pansements est-il relargué ? Si oui, par quel mécanisme ? Et en quelle proportion ?**

Le relargage de l'argent est fonction de la quantité d'exsudats de la plaie (Chapitre 4.3.3). Pour les pansement Mercurochrome®, l'argent permet de limiter la contamination de la compresse du pansement [67]. Dans le descriptif des pansements Elastoplast®, il est indiqué que l'argent "agit lorsque les sécrétions de la plaie entrent en contact avec la compresse" [65]. Or, les plaies "de la vie courante" sont en général peu voire non exsudatives. Que se passe-t-il alors ?

Ce même document [65] au sujet des pansements Elastoplast® indique que "l'argent ne touche pas la plaie". Il est en effet facile d'imaginer que sur une petite coupure nette, l'argent ne soit pas en contact avec la plaie. Ceci laisse supposer que l'argent n'est pas relargué de la compresse du pansement. Mais le contact germe-ion argent étant essentiel pour exercer une action bactéricide [57], comment ces pansements à l'argent exercent-ils leur action antimicrobienne ? ...

Enfin, au sujet de la quantité d'argent relargué, et en ce qui concerne Elastoplast®, la dose d'argent est "diffusée dans les mêmes proportions qu'en milieu hospitalier" [65]. Non seulement cette phrase contredit l'affirmation précédente, mais en plus aucune référence n'est disponible pour confirmer cette donnée.

Les descriptifs des pansements Urgo® Technologie Argent [71] et Mercurochrome® Pansements Argent [67] ne comportent aucune information sur ce type de données.

D'autres informations contenues dans ces fiches produits sont injustifiées :

- "Aucune résistance connue de la part des bactéries" [65], l'argent "n'induit pas de résistance bactérienne" [71] : bien qu'elle soit rare, la résistance des bactéries à l'argent existe tout de même (Chapitre 3.3.3) ;
- "l'argent n'est pas issu d'une synthèse chimique et possède une très bonne tolérance cutanée" [71] : même s'il est d'origine naturelle, l'argent peut être la cause d'une hypersensibilité (Chapitre 3.3.2) et il peut être toxique dans une certaine mesure pour les cellules humaines (Chapitre 4.4.2).

Toutes ces interrogations autour des pansements à l'argent conseil incitent à rester prudent avant de les diffuser largement auprès des patients.

## **2 Les limites de l'étude**

L'étude réalisée a inclu 56 officines : cet échantillon est insuffisant pour avoir une image fiable de l'imprégnation en ville des pansements à l'argent. Les résultats permettent cependant de s'en faire une idée.

### **2.1 Biais liés au questionnaire**

Les remarques et réponses des pharmaciens interrogés ont fait ressortir un certain nombre de points à améliorer au niveau du questionnaire lui-même.

#### **2.1.1 Imprécision de certaines questions**

Ainsi, quelques questions auraient mérité plus de précisions dans leur libellé :

- pour la question 4 (plaies pour lesquelles les pansements à l'argent sont prescrits), il aurait fallu préciser "dans le cas de vos patients" car souvent le pharmacien d'officine ne connaît pas l'origine de la plaie et cette question peut être comprise dans un contexte plus général ;
- la question 6 (les utilisations des pansements à l'argent) n'a apparemment pas toujours été bien comprise : certains pharmaciens ont donné des indications très générales comme "escarres, ulcères, brûlures", alors que des réponses du type "plaies infectées" étaient attendues. Une question telle que : "quel intérêt présente l'ajout d'argent à un pansement ?" aurait peut-être été moins équivoque.

#### **2.1.2 Lacunes**

*A posteriori*, des informations supplémentaires auraient été intéressantes à connaître, par exemple savoir quelle gamme de pansements à l'argent conseil est en stock (est-ce qu'Urigo arriverait encore en tête ?), et surtout pourquoi : est-ce parce que le pharmacien trouve ces

produits utiles en conseil ? Ou parce que la politique de communication du laboratoire a été convaincante ? Ou encore, parce que ces produits sont demandés par les patients ?

L'évolution de la législation [53], qui autorise maintenant les infirmiers à prescrire les pansements s'ils agissent pendant la durée d'une prescription médicale de soins infirmiers, entraînerait la modification de la question 3 : "par quelle(s) catégorie(s) de prescripteurs sont-ils prescrits ?" et il faudrait rajouter un item : "infirmier".

### **2.1.3 Supposition**

Pour évaluer le degré d'utilisation des pansements à l'argent en ville, nous supposons que la tenue en stock d'un pansement à l'argent reflète son niveau de prescription. Or cette supposition est biaisée à plusieurs niveaux :

- la seule influence d'un visiteur médical peut suffire à faire rentrer un produit en stock ;
- un seul pansement peut être en stock mais prescrit à plusieurs patients et beaucoup utilisé ;
- un pansement à l'argent, même prescrit à plusieurs reprises, n'est pas forcément mis en stock du fait de son prix, de la faible rotation et de la multitude de pansements à l'argent existant.

### **2.1.4 Traitement des données**

En ce qui concerne le traitement des données, les questions ne comprenant pas de proposition d'items à cocher ont fait malgré tout l'objet d'une interprétation plus ou moins subjective des différentes réponses, afin de les regrouper sous de grands thèmes.

La question 2 (nombre de patients utilisant un pansement à l'argent au moment où le questionnaire est rempli) s'est avérée inexploitable, car beaucoup de pharmaciens n'y ont pas répondu et, ces produits ne se prescrivant théoriquement pas en chronique, cette valeur ne reflète pas du tout l'intensité de prescription des pansements à l'argent.

## **2.2 Biais liés au mode de recueil**

Les différents mode de recueil des questionnaires (Figure 8) ont pu influencé les réponses. Ainsi, quand le questionnaire était rempli sur place en présence de l'investigateur, le pharmacien interrogé :

- demandait parfois des précisions si une question n'était pas bien comprise ("peut-on cocher plusieurs cases ?") ;
- précisait à l'oral des réponses sans forcément tout noter sur le questionnaire ;
- "justifiait" certaines de ses réponses, par exemple "non intéressé par une formation continue sur les plaies chroniques" car cela ne concerne aucun de ses patients...

De plus, une discussion autour du thème des pansements à l'argent permettait à l'investigateur de mieux juger la manière dont ils sont perçus par le pharmacien interrogé.

Au contraire, quand le questionnaire était laissé sur place et rendu plus tard, la personne interrogée pouvait chercher certains éléments de réponse dans le dictionnaire Vidal par exemple. De plus, elle ne répondait pas forcément à toutes les questions.

### **2.3 Biais liés à la situation géographique des officines**

*A priori*, la présence du CHU à Grenoble pouvait influencer le niveau de prescription de pansements à l'argent en ville (meilleure connaissance de ces produits par les services hospitaliers concernés par les plaies chroniques ou brûlures).

Les résultats du questionnaire montrent qu'en réalité la présence du CHU n'augmente pas le niveau de prescription des pansements à l'argent :

- en tant que prescripteurs, les services hospitaliers sont deux fois moins cités que les médecins généralistes (23 fois contre 48 – Figure 11) ;
- la fréquence des prescriptions est majoritairement inférieure à quatre ordonnances par mois et par officine, indépendamment de la situation géographique (Figure 10).

Il est cependant exact que des éléments de l'environnement influencent la prescription des pansements à l'argent. Ainsi, en Haute-Savoie, les pharmaciens se situant à proximité d'une luge d'été m'ont précisé qu'Urgotul®SAg était très prescrit pour les dermabrasions dues à cette activité.

### **3 Position du pharmacien d'officine face aux pansements à l'argent**

Comme nous l'avons vu précédemment (Figure 14), les propriétés antiseptiques de l'argent et l'emploi des pansements à l'argent sur les brûlures sont souvent citées par les pharmaciens d'officine. L'utilisation des pansements à l'argent sur les plaies chroniques semble en revanche encore peu développée en pratique de ville, ou tout du moins peu connue des pharmaciens.

#### **3.1 Connaissances du pharmacien d'officine**

Le mot "brûlures" revient souvent dans les réponses du questionnaire : même s'il s'agit effectivement de l'indication des pansements contenant de la SAg, le pharmacien doit pouvoir rester critique et savoir que les pansements à l'argent s'utilisent aussi sur d'autres types de plaies.

Ce type de réponse a pu être influencé par les représentants du laboratoire Urigo, qui sont assez présents dans les officines (Figure 18) et orientent probablement leur discours par rapport à leurs produits (Urgotul®SAg et pansements à l'argent en conseil).

Les brûlures sont aussi en pratique le principal type de plaies sur lesquelles un pharmacien peut conseiller un pansement à l'argent.

Hormis les pansements à l'argent qu'ils ont en stock, les pharmaciens connaissent très peu les autres produits : il existe un manque d'information évident quant à la variété des pansements à l'argent qui existent et leurs différences, ce qui semble dû plus généralement à un manque de connaissances sur les différents matériaux et supports utilisables pour les pansements. Même quand deux pansements très différents comme Urgotul®SAg et Actisorb® sont en stock, certains pharmaciens interrogés pensent que tous les pansements à l'argent sont équivalents.



Le questionnaire paraissait d'ailleurs difficile et inintéressant aux pharmaciens ne possédant pas de pansements à l'argent en stock.

Des dossiers sur les plaies chroniques et les pansements actifs sont pourtant édités assez périodiquement dans la presse professionnelle. Bien que la place faite aux pansements à l'argent soit souvent réduite, l'information sur la prise en charge des plaies chroniques semble *a priori* accessible.

Le fait de ne pas se trouver bien informés reflète peut-être une sous-estimation du problème des plaies chroniques par les pharmaciens d'officine, qui ne s'intéressent pas assez à ce sujet.

Les pharmaciens ne semblent pas assez sensibilisés aux problèmes qui peuvent découler de l'utilisation inappropriée des pansements à l'argent : toxicité envers les cellules humaines supérieure au bénéfice apporté à la plaie, possibilité de résistance des germes à l'argent. Beaucoup de pharmaciens étaient étonnés que le thème des pansements à l'argent puisse constituer un sujet de thèse à lui seul !

La mise en place de formations continues sur la prise en charge des plaies pourrait être un moyen de sensibiliser les pharmaciens d'officine aux problèmes des plaies chroniques, des brûlures, et à la variété de pansements utilisables.

### **3.2 Les conseils à donner lors de la délivrance d'un pansement à l'argent**

Lors de la délivrance d'un pansement à l'argent, le pharmacien doit rester vigilant sur plusieurs points :

- éviter l'utilisation concomitante de sérum physiologique : il réagit avec  $\text{Ag}^+$  et forme un précipité de chlorure d'argent, ce qui inactive une partie des ions argent. Préférer

l'utilisation d'eau stérile. Ceci n'est cependant pas valable pour tous les pansements, Actisorb®Plus ou Release®Ag pouvant par exemple être humidifiés indifféremment avec une solution saline ou de l'eau stérile [57]. Il convient si besoin de vérifier la compatibilité du pansement prescrit avec le chlorure de sodium.

- veiller à ce que le pansement à l'argent ne soit pas utilisé sur une trop longue période : les études cliniques s'effectuant le plus souvent sur un maximum de 4 semaines (Tableau XII), la plaie devrait être réévaluée au bout d'un mois de traitement, pour déterminer si les pansements à l'argent sont toujours indiqués.
- s'assurer que le patient ne présente pas d'hypersensibilité à l'argent ;
- rappeler au patient qu'il ne doit pas porter ce type de pansement s'il passe une IRM (exception est faite pour Altreet®Ag, qui supporte un faible champ magnétique [45]) .

Ceci s'ajoute aux précautions générales pour tous les pansements, à savoir :

- vérifier la prescription d'un pansement secondaire pour les pansements non adhésifs ;
- préciser au patient si le pansement peut être coupé ou non si besoin, par exemple Actisorb®Plus ne doit pas être coupé car des particules de charbon peuvent être disséminées dans la plaie. En revanche il peut être plié car les deux faces peuvent être au contact de la plaie [57].

Le pharmacien doit aussi garder en mémoire qu'une coloration noire peut apparaître : dans ce cas, l'utilisation du pansement à l'argent doit être stoppée.

### **3.3 Attitude face aux pansements à l'argent en conseil**

Les gammes de pansements conseil "technologie argent" sont en plein essor. Le laboratoire Urgo possède ses produits conseil depuis quelques années ; la gamme Elastoplast® est sortie

début 2007, accompagnée d'une publicité télévisée. Ces produits se trouvent aussi bien en pharmacie qu'en grandes et moyennes surfaces (Mercurochrome® Technologie Argent), d'où une large disponibilité.

Leur champ de conseil paraît cependant assez restreint : Urgo contre-indique ses pansements sur les plaies infectées, et ces produits semblent inutiles pour les "petites plaies" de la vie courante pour lesquelles une désinfection avec un antiseptique classique est suffisante.

En plus des problèmes discutés précédemment (Chapitre 1.4), d'autres raisons justifieraient d'éviter l'utilisation de ces pansements :

- risque que le patient ne lave ni ne désinfecte correctement sa plaie avant d'appliquer le pansement à l'argent : les produits sont en effet présentés comme étant désinfectants, et pour la gamme Elastoplast® il est même clairement écrit qu'il est "inutile de désinfecter la plaie" [65].
- une plaie importante et/ou infectée n'est plus du ressort du conseil officinal et une consultation médicale est préférable ;
- enfin ces pansements sont relativement onéreux et leur utilité justifie difficilement leur prix...

## 4 Perspectives

### 4.1 Recherche sur les pansements à l'argent

Comme nous avons pu le constater, de nombreuses interrogations demeurent encore au sujet des pansements à l'argent.

Il serait nécessaire d'investiguer plusieurs points sur le mécanisme d'action de l'ion argent et son devenir dans l'organisme [66] :

- quelle est la relation entre l'accumulation d'argent dans une plaie et sa cicatrisation ?
- quelles relations y a-t-il entre le métabolisme de l'argent et celui du zinc et du calcium ?

Une technique permettant de déterminer la quantité d'argent réellement biodisponible au niveau de la plaie par rapport à la quantité d'argent relargué serait également la bienvenue, afin de déterminer l'importance de cette dernière valeur en pratique clinique.

Des études supplémentaires sont aussi indispensables pour analyser la durée de traitement optimale d'une plaie par un pansement à l'argent, et pour définir les critères sur lesquels un pansement sans argent peut prendre le relais.

Les mêmes problématiques de quantité minimale nécessaire pour être efficace et de toxicité pour les cellules humaines se posent malheureusement pour d'autres molécules que l'argent.

Ainsi, des questions restent en suspens au sujet :

- de l'ibuprofène, pour les pansements hydrocellulaires imprégnés d'ibuprofène qui sont sortis sur le marché dernièrement (Biatain®Ibu) ;
- d'antiseptiques topiques comme la chlorhexidine, qui imprègne la compresse de nombreux pansements conseil.

## 4.2 Perspectives pour le pharmacien d'officine

La plupart des conseils entourant la délivrance d'un pansement à l'argent s'adresse plutôt aux infirmiers qui effectuent les soins qu'au patient lui-même. A une époque où la concertation pluridisciplinaire dans le domaine des soins est accentuée, le travail en réseau pour la prise en charge des plaies chroniques paraît être une voie intéressante à développer.

Les réseaux ville-hôpital de plaies et cicatrisation [44], qui existent déjà dans certaines régions françaises, ont pour but d'améliorer la qualité des soins dans la prévention et le traitement des plaies à cicatrisation difficile : cet objectif fondamental est donc centré sur le patient.

Ces réseaux sont pluridisciplinaires, ils servent à coordonner l'action des différents soignants, dont les pharmaciens, et à les mettre plus facilement en relation. Ces organisations devraient donc permettre d'atténuer les problèmes de dispensation des pansements rencontrés par les pharmaciens d'officine (Figure 13).

Des référentiels, basés sur des données validées et actualisées, sont également proposés par ces réseaux en vue d'harmoniser les pratiques de soins au sein du réseau.

Outre l'activité soignante, les réseaux de plaies et cicatrisation ont aussi un souci de formation continue des professionnels de santé. Des soirées et congrès sont organisés afin d'actualiser et d'approfondir les connaissances des soignants, pour finalement faire bénéficier les patients des possibilités de soins les plus récentes [44].

Le pharmacien d'officine a ainsi sa place à prendre auprès des autres professionnels de santé dans ces réseaux de soins. Sa proximité avec le patient est un atout considérable à mettre en avant. Il est cependant nécessaire pour cela qu'il s'implique davantage pour mieux connaître les pansements et leurs indications.

THESE SOUTENUE PAR : **GROSSET-JANIN Anne-Sophie**

TITRE : **Pansements à l'argent et pratique officinale**

## **Conclusion**

L'ion argent est un antiseptique large spectre incontestable. En complément de ses propriétés antimicrobiennes, il régule l'inflammation au niveau des plaies et participe à l'établissement d'un microenvironnement favorable à la cicatrisation.

En outre, malgré le manque d'études cliniques satisfaisantes, les pansements à l'argent font aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique des plaies. L'absence de référentiels au sujet de leur utilisation et de la prise en charge des plaies en colonisation critique ou infectées laisse les soignants dans l'expectative. Il leur incombe malgré tout de trouver une place pour ces produits en pleine expansion.

Bien qu'il faille respecter la flore microbienne des plaies chroniques, les pansements à l'argent apparaissent peu délétères pour la cicatrisation et sont donc une alternative possible pour la prise en charge des plaies chroniques en colonisation critique. Leur application en prévention d'une infection sur des greffes de peau ou des sites donneurs est en revanche plus discutable. Quant aux pansements à base de sulfadiazine argentique, ils présentent plusieurs avantages par rapport à la crème pour la prise en charge des brûlures.

L'utilisation des pansements à l'argent doit cependant rester raisonnable et réfléchie afin de ne pas voir apparaître une large résistance des germes, bien connue avec l'usage des antibiotiques. Les effets indésirables potentiels ne doivent pas non plus être oubliés : coloration noire et toxicité pour les cellules humaines.

Dans tous les cas, le choix d'un pansement à l'argent ne repose pas sur les quantités d'argent qu'il contient ou relargue, mais avant tout sur ses caractéristiques globales, correspondant à sa classe.

Concernant les pharmaciens d'officine, une présentation générale des pansements à l'argent par un formateur indépendant des laboratoires pharmaceutiques serait souhaitable, afin de mieux les sensibiliser aux diverses indications et contre-indications de ces produits, ainsi qu'aux multiples structures de pansements existantes. Ceci leur permettrait également de juger plus facilement l'intérêt ou non de posséder des pansements à l'argent en conseil, dont les avantages sont limités.

La mise en place de réseaux, où le pharmacien aurait sa place à part entière, serait une évolution intéressante pour la prise en charge des plaies chroniques en ville. Outre les bénéfices pour les patients, cela engendrerait une implication plus importante du pharmacien d'officine et donc une meilleure connaissance de la vaste famille des pansements.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 30 août 2007

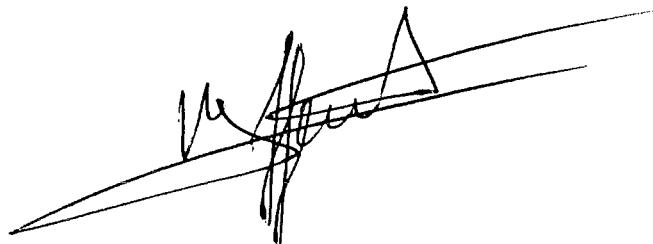
LE DOYEN



R. GRILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE



B. ALLENET

# Bibliographie

## Articles

1. BOWLER PG., JONES SA., WALKER M., PARSONS D. Microbicidal properties of a silver-containing Hydrofiber® dressing against a variety of burn wound pathogens. *J Burn Care Rehabil.*, 2004, **25** : 192-196.
2. BRETT DW. A discussion of silver as an antimicrobial agent: alleviating the confusion. *Ostomy Wound Manage.*, 2006, **52** : 34-41.
3. BURD A., KWOK CH., HUNG SC., CHAN HS., GU H., LAM WK., HUANG L. A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in monolayer cell, tissue explant, and animal models. *Wound Repair Regen.*, 2007, **15** : 94-104.
4. CARUSO DM., FOSTER KN., HERMANS MH., RICK C. Aquacel Ag® in the management of partial-thickness burns: results of a clinical trial. *J Burn Care Rehabil.*, 2004, **25** :89-97.
5. CHAMBERS H., DUMVILLE JC., CULLUM N. Silver treatments for leg ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen.*, 2007, **15** : 165-173.
6. CLAIREY REMONNAY S. Plaies infectées comment traiter ? *La Revue du Praticien*, Septembre 2006.
7. COCHRANE CA., WALKER M., BOWLER PG., PARSONS D., KNOTTENBELT DC. The Effect of Several Silver-Containing Wound Dressings on Fibroblast Function In Vitro Using the Collagen Lattice Contraction Model. *Wounds*, 2006, **18** : 29-34.
8. DEMLING RH., DESANTI L. The role of silver in wound healing : effects of silver on wound management. *Wounds*, 2001, **13** Suppl A : 5-15.
9. DEMLING RH., DESANTI L. The rate of re-epithelialization across meshed skin grafts is increased with exposure to silver. *Burns*, 2002, **28** : 264-266.
10. DRIVER VR. Silver dressings in clinical practice. *Ostomy Wound Manage.* 2004, **50**, 9A Suppl :11S-15S.



11. FONG J., WOOD F., FOWLER B. A silver coated dressing reduces the incidence of early burn wound cellulitis and associated costs of inpatient treatment: comparative patient care audits.  
*Burns*, 2005, **31** : 562-567.
12. FRASER JF., BODMAN J., STURGESS R., FAOAGALI J., KIMBLE RM. An in vitro study of the anti-microbial efficacy of a 1 % silver sulphadiazine and 0.2 % chlorhexidine digluconate cream, 1 % silver sulphadiazine cream and a silver coated dressing.  
*Burns*, 2004, **30** : 35-41.
13. HOLDER IA., DURKEE P., SUPP AP., BOYCE ST. Assessment of a silver-coated barrier dressing for potential use with skin grafts on excised burns.  
*Burns*, 2003, **29** : 445-448.
14. INNES ME., UMRAN N., FISH JS., GOMEZ M., CARTOTTO RC. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study.  
*Burns*, 2001, **27** : 621-627.
15. JONES SA., BOWLER PG., WALKER M., PARSONS D. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber dressing.  
*Wound Repair Regen.*, 2004, **12** : 288-294.
16. JORGENSEN B., PRICE P., ANDERSEN KE. *et al.* The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial.  
*Int Wound J.*, 2005, **2** : 64-73.
17. KARLSMARK T., AGERSLEV RH., BENDZ SH., LARSEN JR., ROED-PETERSEN J., ANDERSEN KE. Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers.  
*J Wound Care*, 2003, **12** : 351-354.
18. LANSDOWN ABG. Silver I : its antibacterial properties and mechanism of action.  
*J Wound Care*, 2002, **11** : 125-130.
19. LANSDOWN ABG. Silver II : toxicity in mammals and how its products aid wound repair.  
*J Wound Care*, 2002, **11** : 173-177.
20. LEAPER DJ. Silver dressings: their role in wound management.  
*Int Wound J.*, 2006, **3** : 282-294.

21. MAITRE S., JABER K., PERROT JL., GUY C., CAMBAZARD F. Élévation des taux sériques et urinaires d'argent au cours d'un traitement topique par sulfadiazine argentique (Flammazine®).  
*Ann Dermatol Venerol.*, 2002, **129** : 217-220.
22. MEAUME S., VALLET D., MORERE MN., TEOT L. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection.  
*J Wound Care*, 2005, **14** : 411-419. Erratum in: *J Wound Care*, 2005, **14** : 479.
23. MOONEY EK., LIPPITT C., FRIEDMAN J. Silver dressings.  
*Plast Reconstr Surg.*, 2006, **117** : 666-669.
24. MULLER G., WINKLER Y., KRAMER A. Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb® Silver 220.  
*J Hosp Infect.*, 2003, **53** : 211-214.
25. OVINGTON LG. The truth about silver.  
*Ostomy Wound Manage.*, 2004, **50**, 9A Suppl :1S-10S.
26. PARSONS D., BOWLER PG., MYLES V., JONES S. Silver antimicrobial dressings in wound management : a comparison of antibacterial, physical, and chemical characteristics.  
*Wounds*, 2005, **17**: 222-232.
27. PERCIVAL SL., BOWLER PG., RUSSELL D. Bacterial resistance to silver in wound care.  
*J Hosp Infect.*, 2005, **60** : 1-7.
28. PIERARD-FRANCHIMONT C., QUATRESOOZ P., PAQUET P., HENRY F., PIERARD GE. Comment je traite.... La colonisation bactérienne critique d'un ulcère de jambe. Le Yin et le Yang des pansements argentiques.  
*Rev. Med. Liège*, 2004, **59** : 403-406.
29. POON VK., BURD A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care.  
*Burns*, 2004, **30** : 140-147.
30. REGNIER C. La médecine et l'argent, petite histoire des thérapeutiques argentiques.  
*JPC - Journal des plaies et cicatrises*, 2003, **8** : 37-41.
31. SCHULTZ G., SIBBALD RG., FALANGA V. *et al.* Wound bed preparation : a systematic approach to wound management. *In* : Smith&Nephew, Part 3 : The role of silver in infection control, It's about TIME.  
*Wounds Suppl.* - <http://www.woundsresearch.com/sn/pdf/Part3.pdf>

32. STROHAL R., SCHELLING M., TAKACS M., JURECKA W., GRUBER U., OFFNER F. Nanocrystalline silver dressings as an efficient anti-MRSA barrier : a new solution to an increasing problem.  
*J Hosp Infect.*, 2005, **6** : 226-230.
33. TEOT L. Les topiques et pansements anti-infectieux à base d'argent.  
*JPC - Journal des plaies et cicatrisations*, 2003, **8** : 37-41.
34. TEOT L., MAGGIO G., BARRETT S. The management of wounds using Silvercel® hydroalginate.  
*Wounds UK*, 2005, **1** : 70-77.
35. THOMAS S., MCCUBBIN P. An *in vitro* analysis of the antimicrobial properties of ten silver-containing dressings.  
*J Wound Care*, 2003, **12** : 305-308.
36. TROP M., NOVAK M., RODL S., HELLBOM B., KROEL W., GOESSLER W. Silver-coated dressing Acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient.  
*J Trauma.*, 2006, **60** : 648-652.
37. VANSCHIEDT W., LAZARETH I., ROUTKOVSKY-NORVAL C. Safety evaluation of a new ionic silver dressing in the management of chronic ulcers.  
*Wounds*, 2003, **15** : 371-378.
38. WALKER M., COCHRANE CA., BOWLER PG., PARSONS D., BRADSHAW P. Silver deposition and tissue staining associated with wound dressings containing silver.  
*Ostomy Wound Manage.*, 2006, **52** : 42-44, 46-50.
39. WHITE R., CUTTING K. Exploring the Effects of Silver in Wound Management—What is Optimal ?  
*Wounds*, 2006, **18** : 307-314.
40. WILSON P., DUNN L. Nanocrystalline silver dressings as an efficient anti-MRSA barrier : not a new solution to an increasing problem ?  
*J Hosp Infect.*, 2006, **63** : 231. Epub 2006 Apr 4.
41. WRIGHT JB., LAM K., BURET AG., OLSON ME., BURRELL RE. Early healing events in a porcine model of contaminated wounds : effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing.  
*Wound Repair Regen.*, 2002, **10** : 141-151.

42. WRIGHT JB., LAM K., HANSEN D., BURRELL RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens.  
*Am J Infect Control.*, 1999, **27** : 344-350.
43. YIN HQ., LANGFORD R., BURRELL RE. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of Acticoat antimicrobial barrier dressing.  
*J Burn Care Rehabil.*, 1999, **20** : 195-200.

## Ouvrages

44. MEAUME S., DEREURE O., TEOT L. Plaies et cicatrisations.  
Masson, Paris, 2005 : 225-229.
45. ANONYME. Dictionnaire Vidal, Editions du Vidal, Paris, 2007.

## Congrès / Symposium

46. CARUSO DM., FOSTER KN., BLOME-EBERWEIN SA., *et al.* Étude comparative entre Aquacel®Ag et la sulfadiazine d'argent dans les brûlures du second degré.  
*Symposium on Advanced Wound Care (SAWC)*, USA 2005
47. DUGRE T., JURCZAK F., OFFORI T., TRUNBULL BA., HOLLANDER DA. Étude clinique européenne évaluant l'efficacité d'Aquacel®Ag par rapport à la gaze imprégnée de povidone iodée dans la prise en charge des plaies chirurgicales ouvertes.  
*Symposium on Advanced Wound Care (SAWC)*, USA 2005
48. JANOD P., BENICHOUX N., MARIE M. (laboratoire Urgo). Les nouveaux pansements. *Rencontres textile santé*, St-Etienne décembre 2006.  
<http://www.pole-medical.com/rts/Documents/Conf%C3%A9rences/Les%20nouveaux%20pansements.%20URGO%20.pdf> - juin 2007
49. MARTINI J., JUDE E. Ulcères du pied diabétique : résultats d'une étude clinique comparative entre Aquacel®Ag et un alginat de calcium.  
*Diabetes UK*, Glasgow 2005

## Recommandations

50. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires.  
Afsaps, Recommandations, juillet 2004.

51. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prévention et Traitement des Escarres de l'Adulte et du Sujet Agé.  
Paris : ANAES, Conférence de consensus, novembre 2001.
52. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales, inter-région Ouest. Hygiène des plaies et pansements.  
C.CLIN-Ouest, 2004. <http://www.cclinouest.com/pages/guides.htm> - juin 2007

### **Textes officiels**

53. Arrêté du 13 avril 2007 fixant "la liste des dispositifs médicaux que les infirmiers sont autorisés à prescrire" (JO 14 avril 2007).
54. Directive européenne 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (Journal officiel n° L 169, 12 juillet 1993)

### **Documentation fournie par les laboratoires**

55. ConvaTec laboratoires. Aquacel®Ag, l'unique fibre antimicrobienne, mai 2004.
56. Génévrier Biotechnologie. Ialuset®Plus, dossier technique. Fourni en avril 2007.
57. Johnson&Johnson Wound Management. Monographie du produit Actisorb®Plus 25, 2004.
58. MORIN MC. Askina®Calgitrol® Ag, dossier d'information Euro Pharmat, septembre 2004 (laboratoire B Braun).
59. Smith&Nephew. Acticoat® pansement à nanocristaux d'argent, fiche technique, juillet 2005.

### **Cours**

60. SCHMITT D. Les pansements et leurs indications.  
DU Plaies et Cicatrisation, Université Joseph Fourier, Grenoble. Novembre 2005

### **Sites internet**

61. Coloplast France. Catalogue des produits, Altreet Argent et Biatain Ag.  
[http://www.coloplast.fr/ECompany/FRMed/product.nsf/\(VIEWDOCSBYID\)/239046FB BBB2214DC125729000652FE4?OpenDocument](http://www.coloplast.fr/ECompany/FRMed/product.nsf/(VIEWDOCSBYID)/239046FB BBB2214DC125729000652FE4?OpenDocument) – juillet 2007

62. European Wound Management Association (EWMA). Position document: Identifying criteria for wound infection.  
London: MEP Ltd, 2005.  
<http://www.ewma.org/francais/francais.htm>
63. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations concernant les modifications des conditions d'inscription de :
- a. Actisorb®Ag<sup>+</sup>. HAS, 28 juin 2006
  - b. Biatain®Ag. HAS, 11 octobre 2006
  - c. Urgotul®SAg. HAS, 6 décembre 2006
  - d. Aquacel®Ag. HAS, 17 mai 2006
- Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations concernant la demande d'inscription sur la liste des produits et prestations de Ialuset®Plus. HAS, 5 février 2003.  
<http://www.has-sante.fr> - juillet 2007
64. Johnson&Johnson Gateway. Silvercel dressing.  
<http://www.jnjgateway.com/home.jhtml?loc=USENG&page=viewContent&contentId=09008b9880edb075&parentId=09008b9880edaf5c> - juillet 2007
65. Laboratoires dermatologiques Eucerin. Elastoplast Technologie Argent.  
<http://www.eucerin.fr/gammes-produits/elastoplast/index.html>- juin 2007
66. LANSDOWN ABG. Concepts in clinical wound healing : the role of silver.  
*European Tissue Repair Society (ETRS) Bulletin*, 2002, **9** : 108–111.  
[http://www.etrso.org/bulletin9\\_4/section7.html](http://www.etrso.org/bulletin9_4/section7.html)
67. Mercurochrome®. Pansements argent.  
<http://www.Mercurochrome®.com/index.php?module=produits&rubrique=2>- juillet 2007
68. OCP Point. Partie professionnelle, ClickaDoc Premier.  
<http://www.point.ocp.fr/OCP/public/text/index.html> - juillet 2007
69. Smith&Nephew. Acticoat® : informations produit.  
<http://wound.smith-nephew.com/fr/node.asp?NodeId=2755> - juillet 2007
70. Urgo. Les produits Urgo de prescription.  
<http://www.urgo.fr/fr/catalogue/index.php> - juin 2007
71. Urgo. Les produits Urgo pour plaies et blessures superficielles.  
<http://www.urgo.fr/fr/products/pansements/Plaies/index.php> - juin 2007

# Annexe 1

## Questionnaire sur les pansements à l'argent

Ce questionnaire a été rédigé dans le cadre d'une thèse d'exercice en pharmacie sur les pansements à l'argent. Il vise à évaluer l'implantation des pansements à l'argent en ville et l'information des pharmaciens d'officine sur ces produits assez récents. Les réponses resteront anonymes. Vous pourrez me renvoyer les réponses par mail : **anne-sophie.grosset-janin@laposte.net**, par fax au **04.76.85.08.97** (prévenir avant en appelant au **04.76.87.66.02**), ou me contacter au **06.81.87.36.63**.

Je vous remercie de bien vouloir consacrer quelques minutes pour y répondre.

### Pansements à l'argent utilisés dans le traitement des plaies chroniques :

**1- Possédez-vous des pansements à l'argent (hors conseil) en stock ?**

- Oui
- Non

**Si oui, lesquels ?**.....  
.....

**2- En moyenne combien délivrez-vous, par mois, d'ordonnances comprenant un pansement à l'argent ?**

- Moins de 4 ordonnances /mois
- Entre 5 et 10 ordonnances /mois
- Plus de 10 ordonnances /mois

**Et actuellement, combien de patients sont concernés par ces prescriptions ?** : .....

**3- Par quelle(s) catégorie(s) de médecins sont-ils prescrits ?**

- Généralistes
- Dermatologues
- Diabétologues
- Angiologues
- Service hospitalier (le(s)quel(s)?) : .....
- Autres : .....

**4- Pour quels types de plaies ces pansements à l'argent sont-ils prescrits ?**

- Escarres
- Ulcères veineux/artériels
- Brûlures
- Ne sait pas
- Autres : .....

**5- Rencontrez-vous des problèmes lors de la dispensation des pansements à l'argent ?**

- Oui
- Non

**Si oui, lesquels ?**

- Nom du pansement imprécis
- Dimensions du pansement non indiquées
- Autres : .....

**Quelle est alors votre attitude ?**

- Interroger le patient, qui connaît le pansement nécessaire
- Contacter le prescripteur
- Contacter l'infirmière
- Autre : .....

**6- D'après vous, dans quel(s) cas l'utilisation d'un pansement à l'argent est-elle préconisée ?**.....  
.....  
.....

**7- Quels pansements à l'argent connaissez-vous ? (les citer)**  
.....  
.....

**8- Connaissez-vous des contre-indications à l'utilisation de ces pansements ?**  
 Oui  
 Non  
**Si oui, lesquelles ? :**  
.....  
.....

**9- Pensez-vous que tous les pansements à l'argent soient équivalents ?**  
 Oui  
 Non  
**Si non, qu'est-ce qui les différencie ?**.....  
.....  
.....

**10- Avez-vous eu une information spécifique sur ces produits ?**  
 Par un laboratoire (lequel ?) .....

- Par un autre support d'informations (préciser).....
- Non

**11- D'une manière générale, vous trouvez-vous bien informés sur les pansements à l'argent ?**  
 Oui  
 Non

**Et plus largement vous trouvez-vous suffisamment informés sur tous les pansements et la prise en charge des plaies chroniques ?**  
 Oui  
 Non

**Seriez-vous intéressés par une formation continue sur ce dernier thème ?**  
 Oui  
 Non



**Pansements à l'argent en conseil :**

**12- Possédez-vous des pansements à l'argent en conseil (type Urgo® Technologie Argent, Elastoplast® Technologie Argent) ?**

- Oui
- Non

**Si oui, dans quel(s) cas les conseillez vous ?.....**

.....  
.....

**Sont-ils demandés spontanément par les patients ?**

- Oui
- Non

**Pour mieux connaître votre officine :**

**Type de votre officine :**

- Pharmacie de centre ville
- Pharmacie de quartier
- Pharmacie de campagne
- Autre : .....

**Département :.....**

*Je vous remercie d'avoir répondu à ce questionnaire!*

## Annexe 2

Types de pansements disponibles en fonction de l'état de la plaie [52].

<b>ÉTAT DE LA PLAIE</b>	<b>TYPE DE PANSEMENT</b>
Plaie anfractueuse	Hydrocolloïde pâte ou poudre Alginate mèche/hydrofibre mèche Hydrocellulaire forme cavitaire
Plaie exsudative	Alginate/hydrocellulaire Hydrofibre
Plaie hémorragique	Alginate
Plaie bourgeonnante	Pansement gras Hydrocolloïde Hydrocellulaire
Plaie avec bourgeonnement excessif	Corticoïde local * Nitrate d'argent en bâtonnet
Plaie en voie d'épidermisation	Hydrocolloïde Film polyuréthane transparent Hydrocellulaire, pansement gras
Plaie malodorante	Pansement au charbon

*\*Il serait souhaitable de disposer de pansements corticoïdes sans antibiotiqu*



# Serment des Apothicaïres

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**GROSSET-JANIN Anne-Sophie**

Titre de la thèse : **PANSEMENTS A L'ARGENT ET PRATIQUE OFFICINALE**

Résumé de la thèse :

La présence de germes est indissociable de la cicatrisation des plaies chroniques. Malgré les recommandations actuelles de ne pas utiliser d'antiseptiques sur ce type de plaies, les pansements à l'argent sont en plein essor. Quelle que soit la forme sous laquelle l'argent est intégré au pansement, c'est l'ion argent qui possède des propriétés bactéricides. Les résultats d'études *in vitro* sur l'activité antimicrobienne et la cytotoxicité de l'argent sont en général peu extrapolables *in vivo*. Les études cliniques présentent souvent des preuves insuffisantes de la supériorité des pansement à l'argent. Malgré cela, et tout en considérant l'existence de germes résistants, l'utilisation des pansements à l'argent sur des plaies en colonisation critique est envisageable. La distribution d'un questionnaire sur les pansements à l'argent aux pharmaciens d'officine a mis en évidence qu'ils n'ont qu'une vision très partielle de l'utilisation de ces produits. Les propriétés antiseptique de l'argent et l'intérêt de la sulfadiazine argentique en prévention de l'infection des brûlures sont relativement bien connus. Les pharmaciens d'officine apprécieraient la mise en place de formations continues sur le thème des pansements et de la prise en charge des plaies chroniques. L'implication des pharmaciens d'officine dans des réseaux de plaies et cicatrisation est également une perspective à développer. Tout ceci permettrait au pharmacien de rester plus critique face aux pansements à l'argent, aussi bien sur prescription qu'en conseil, et d'avoir pleinement un rôle à jouer dans la prise en charge des plaies à l'officine.

Mots-clés :

Pansements, argent, pharmacien d'officine, cicatrisation, plaie infectée, brûlures.

Thèse soutenue le 25 septembre 2007 devant le jury composé par :

**Monsieur le Docteur Benoît ALLENET**, président de jury

**Madame le Docteur Delphine SCHMITT**, directrice de thèse

**Madame le Docteur Marie MULLER**

**Monsieur le Docteur Patrick FONTAINE-BERGER**

Adresse parentale : Grosset-Janin Anne-Sophie - 384 Route du Bouchet - 74920 Combloux