



## L'argent fait-il le bonheur ?

*Silver: the key to wound management?*

ROHNER Célia <sup>1</sup>,  
ETHGEN-BONNET Morgane <sup>2</sup>,  
MONTEIRO Marie-Christine <sup>3</sup>,  
WISNIEWSKI Sandra <sup>4</sup>,  
BERETZ Laurence <sup>5</sup>

### Résumé

De nombreuses spécialités de pansements à l'argent sont disponibles sur le marché français. Mais ils diffèrent tous par leur support (hydrocolloïde, hydrocellulaire, alginate, charbon...) et par la nature physico-chimique de l'argent qu'ils contiennent (ion ou nanocristaux d'argent, sulfadiazine argentique). Mais ils se distinguent également par leur concentration en argent, la vitesse de libération de l'argent au sein de la plaie, la concentration en argent libérée, ainsi que par leurs propriétés antimicrobiennes. De plus, leur efficacité et leur innocuité ne sont pas prouvées : les études disponibles sur les bases de données présentent de nombreux biais pour permettre d'établir l'efficacité de ces dispositifs. Récemment, des cas de toxicité ainsi que de résistances bactériennes ont été rapportés. Ces considérations incitent donc à la prudence lors de la délivrance de tels pansements.

**Mots-clés :** Pansements à l'argent, Prise en charge des plaies chroniques, Cicatrisation des plaies, Sulfadiazine argentique, Nanocristaux d'argent, Toxicité, Cytotoxicité, Résistance.

### Summary

Many types of silver dressings are marketed in France, and they all differ in their support (hydrocolloidal, hydrocellular, alginate, carbon...), in the physical and chemical nature of their silver content (silver ion, silver sulfadiazine or silver coated), in their silver concentration content and release, in their kinetic of silver release, and in their antimicrobial properties. In addition, their efficiency and safety are still not proved: on the Pubmed Database, the available studies don't allow conclusions to be drawn because of the presence of bias. Report cases of toxicity and bacterial resistances have been described. Those observations incite us to be prudent when delivering silver dressings.

**Key-words:** Silver dressings, Chronic wound management, Wound healing, Silver sulfadiazine, Coated silver, Toxicity, Cytotoxicity, Resistance.

1. Externe en pharmacie,  
2. Pharmacien assistant spécialiste,  
3. Interne en pharmacie,  
4. Praticien hospitalier,  
5. Praticien hospitalier, chef de service,  
Pôle de Pharmacie-Pharmacologie, Hôpitaux  
Universitaires de Strasbourg.

Auteur correspondant :  
ETHGEN-BONNET Morgane,  
Pôle de Pharmacie-Pharmacologie,  
1, place de l'Hôpital,  
67091 Strasbourg Cedex

morganeethgen@hotmail.com

Article reçu le 02/12/07  
Accepté le 10/03/08  
Conflit d'intérêt : aucun

## INTRODUCTION

Un grand nombre de spécialités de pansements à l'argent (Ag) sont disponibles sur le marché français. Indiqués dans le traitement des plaies chroniques infectées ou à risque infectieux, ils constitueraient une aide antimicrobienne locale. Les laboratoires prétendent qu'ils induisent une cicatrisation plus rapide et réduisent les conséquences néfastes de l'infection. Pourtant, tous différents par la concentration en argent qu'ils contiennent ainsi que par les quantités d'argent qu'ils libèrent, ces pansements semblent avoir une efficacité limitée, pour ne pas dire non démontrée. Quelles sont les réelles propriétés des pansements à l'Ag ? Sont-ils toxiques ? Sont-ils à l'origine de résistances bactériennes ? Notre travail, présente les différentes caractéristiques des pansements à l'Ag du marché français 2007 ; cet article cherche à informer les praticiens et les pharmaciens sur la place de tels pansements dans l'arsenal pharmaceutique.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Dans un premier temps, nous avons dressé la liste des différentes spécialités de pansements à l'Ag disponibles sur le marché en France en 2007, puis nous avons comparé les principales caractéristiques de chacun des produits. Les résultats sont présentés sous forme de tableau comprenant pour chaque dispositif : le nom de la spécialité, la nature du pansement (hydrocellulaires, alginate...), la forme d'argent qu'il contient (Ag ionique, sulfadiazine argentique ou nanocristaux), la concentration en argent du pansement, la durée d'efficacité, les indications, les contre-indications, le prix public TTC, les indications remboursées, et la classe CE du dispositif. Les données non retrouvées dans la littérature existante ont été renseignées auprès des fournisseurs des différents produits, soit par contacts téléphoniques, soit par recherches sur leurs sites internet.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressées aux critères décrits d'efficacité et de tolérance de ces différents pansements. Nous avons donc effectué une recherche bibliographique sur la base de données Pubmed à l'aide de mots clefs suivants : *silver, silver dressings, chronic wound management, wound healing, silver sulfadiazine, coated silver, toxicity, cytotoxicity, resistance*. Seules les études randomisées et comparatives ont été retenues, sans limite dans le temps.

## Propriétés et mécanisme d'action de l'argent

L'argent est employé empiriquement depuis des siècles pour ses propriétés antibactériennes ; l'eau était notamment conservée dans des cuves en argent dès

l'époque d'Alexandre le Grand (356-323 av. J.-C.) [1-3]. La première publication scientifique concernant son utilisation médicale remonte en 1880, lorsque Credé administra quelques gouttes d'une solution à 2 % de nitrate d'argent aux nouveau-nés, en prévention des infections conjonctivales à gonocoques [2-4]. L'argent a été employé localement sur les plaies à partir de 1965, après la publication des études de Moyer sur le nitrate d'argent chez les brûlés [1]. Les propriétés antimicrobiennes de l'argent ne sont prouvées scientifiquement que depuis quelques années.

### Spectre d'action

L'argent possède un large spectre d'action : il s'est montré actif *in vitro* sur des bactéries à Gram positif (notamment *Staphylococcus aureus* et les streptocoques hémolytiques [4-6]) et à Gram négatif (notamment *Pseudomonas spp* et *Escherichia coli* [5-6]), des levures (telles que *Candida albicans* [7]), des champignons filamenteux, et des virus (dont le virus de la varicelle VZV et herpes simplex HSV-1 et HSV-2) [2, 8-9]. Il est également actif sur des souches multi-résistantes aux antibiotiques (telles que *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant, et les entérocoques vancomycine-résistants) [10].

### Mécanisme d'action

Pour être actif, l'argent doit être sous forme ionisée. Par sa charge positive, l'ion  $Ag^+$  a une forte affinité pour tout groupe donneur d'électrons (soufre, oxygène, azote,...) [11]. Ses propriétés antimicrobiennes s'expliquent par sa capacité à se lier aux protéines membranaires, aux enzymes et aux acides nucléiques bactériens. En effet, en se fixant aux groupements thiol des protéines de structure bactériennes, fongiques ou virales [1, 12], l'ion  $Ag^+$  les dénature, altère ainsi la membrane cellulaire du micro-organisme et induit sa mort [13]. Mais l'activité du cation  $Ag^+$  ne s'arrête pas à la surface cellulaire : grâce à des systèmes de transport d'ions (spécifique des métaux lourds ou non) [11], l'ion  $Ag^+$  peut entrer dans la cellule et ainsi se lier aux enzymes et aux acides nucléiques présents dans le cytosol. Les enzymes auxquelles il se complexe sont alors inactivées, notamment les cytochromes de la chaîne respiratoire de la bactérie ou du micromycète. De plus, en se complexant avec les bases des acides nucléiques bactériens, fongiques ou viraux, il interfère avec le processus de réplication de l'ADN et de division cellulaire [5, 11-14].

Mais l'ion  $Ag^+$  ne se fixe pas sélectivement aux micro-organismes : il se lie à tout composant chargé négativement, comme par exemple les chlorures, les sulfates, les phosphates, les carbonates, les protéines,... présents dans l'exsudat d'une plaie. Ainsi, au-delà d'une concentration en ions  $Ag^+$  de  $1 \mu g/mL$ , des sels argentiques insolubles et inactifs se forment au sein de la plaie [14-15].



### Concentrations actives

Il est difficile de préciser à quelles concentrations l'ion  $\text{Ag}^+$  exerce ses propriétés bactéricide, fongicide et virucide, car les valeurs varient largement en fonction de la souche bactérienne [15] et de la solution dans laquelle l'ion  $\text{Ag}^+$  se trouve. En effet, son activité antimicrobienne est plus de 250 fois inférieure dans du sérum que dans de l'eau pure [16].

### Pansements à base d'ion argent

Les six pansements à base d'ions  $\text{Ag}^+$  disponibles sur le marché en France sont tous de nature différente (alginate, hydrofibre, hydrocellulaire, charbon,...). L'ion  $\text{Ag}^+$  est intégré au pansement de quatre façons différentes :

- il peut être accompagné d'un anion : il s'agit d'un sulfate dans le cas du Cellosorb  $\text{Ag}^{\circ}$  (laboratoires Urgo), et d'un hydrogénophosphate de zirconium et de sodium pour le Biatain  $\text{Ag}^{\circ}$  (laboratoires Coloplast).

- l'anion qui accompagne le cation  $\text{Ag}^+$  peut faire partie intégrante du pansement : dans le cas d'Aquacel  $\text{Ag}^{\circ}$  (laboratoires ConvaTec), il s'agit du groupement carboxyle du support en CMC (carboxyméthylcellulose), et de l'alginate dans le cas d'Askina Calgitrol<sup>®</sup> (laboratoires B-Braun).

- dans le cas d'Actisorb  $\text{Ag}^{\circ}$  (laboratoires Johnson & Johnson), l'ion  $\text{Ag}^+$  n'est pas accompagné par un anion, mais est adsorbé sur la couche de charbon actif.

- dans le pansement Release  $\text{Ag}^{\circ}$  (laboratoires Johnson & Johnson), l'argent se trouve sous forme métallique ( $\text{Ag}^{\circ}$ ). Au contact des exsudats, il subit une oxydation et libère progressivement des ions  $\text{Ag}^+$  au sein de la plaie [13].

- Les caractéristiques des pansements à base d'ion  $\text{Ag}^+$  sont résumées dans le *tableau I* [17-25].

### Pansements à la sulfadiazine argentique

La sulfadiazine argentique a été développée par Fox *et al* en 1967, sous forme de crème (Flammazine<sup>®</sup> des laboratoires Solvay) tout d'abord [6], pour la prise en charge des brûlures profondes [26]. Les pansements à base de sulfadiazine argentique n'ont fait leur apparition qu'une douzaine d'années plus tard.

De part la présence d'un groupe sulfamide dans la structure moléculaire de la sulfadiazine, la sulfadiazine argentique possède une double action antibactérienne. Il a été montré que son action bactéricide était supérieure aux sels d'argent ; cela s'explique par l'affinité toute particulière de la sulfadiazine pour l'ADN [6, 16].

Mais ce type de pansements présente des inconvénients. En effet, ils doivent être changés toutes les 24 à 72 heures, ce qui représente une charge de travail importante pour le personnel soignant et un surcoût. De plus, de nombreux cas de sensibilité à la sulfadiazine ont été observés, ainsi

que des cas de toxicité médullaire et de leucopénie. Ces produits sont aussi connus pour être à l'origine de nombreux cas de résistances bactériennes [16].

Les caractéristiques des pansements à la sulfadiazine argentique sont résumées dans le *tableau II* [23-25, 27].

### Pansements aux nanocristaux d'argent

Cette dernière technologie développée par les laboratoires Smith & Nephew consiste en la fragmentation de l'Ag métallique ( $\text{Ag}^{\circ}$ ) en nanocristaux de moins de 20 nm de diamètre, soit une taille 10 fois inférieure à la normale [28]. La surface de contact avec la plaie étant ainsi augmentée, la libération d'ions  $\text{Ag}^+$  serait supérieure à celles des autres pansements.

La spécificité de ce type de pansement vient aussi de sa structure, ni cristalline, ni amorphe, qui lui confère des propriétés tout à fait particulières. En effet, il a été montré qu'un pansement à base de nanocristaux d'Ag relargue à la fois des ions  $\text{Ag}^+$  et de l'argent métallique ( $\text{Ag}^{\circ}$ ) formé de groupes de moins de 8 atomes. L'avantage est que ces petits groupes d'atomes d' $\text{Ag}^{\circ}$  sont solubles, et non chargés : ils permettent donc un relargage d'ions  $\text{Ag}^+$  au sein de la plaie sur une plus longue durée et ne se complexent pas aux composants de l'exsudat [28-29].

Des études ont montré que les nanocristaux d'Ag favorisent la cicatrisation d'une plaie en inhibant les métalloprotéases (enzymes dont le taux est anormalement élevé dans les plaies chroniques et qui sont à l'origine du retard de la cicatrisation [16, 28, 30]), en diminuant l'expression de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- $\alpha$  [2, 5, 16, 28, 30-31], et en favorisant l'apoptose [16, 30].

Les caractéristiques des pansements aux nanocristaux sont résumées dans le *tableau III* [32-33].

## DISCUSSION

### L'utilisation des pansements à l'Ag a-t-elle un intérêt ?

Si les bactéries commensales sont favorables à la cicatrisation, il n'en est rien des bactéries pathogènes présentes dans une plaie infectée. En effet, celles-ci libèrent des enzymes et des exotoxines qui sont délétères pour la plaie et qui entraînent un retard de cicatrisation notable [34-35]. Les pansements à l'Ag ont donc été développés afin de mieux contrôler la charge bactérienne au sein de la plaie. Les laboratoires proposent deux indications thérapeutiques :

- le traitement des plaies infectées : les pansements à l'Ag ne remplacent alors en aucun cas l'antibiothérapie systémique et constitueraient une aide locale antimicrobienne.

Spécialité	Aquacel Ag®	Askina Calgitrol®	Actisorb Ag®	Biatain Ag®	Release Ag®	Cellosorb Ag®																																																										
Laboratoire	Conva Tec	B/Braun	Johnson & Johnson	Coloplast	Johnson & Johnson	Urigo																																																										
Nature du pansement	Hydrofibre	Alginat de calcium	Charbon	Hydrocellulaire	Alginat	interface																																																										
Anion	CMC	Alginat	Charbon	Hydrogénophosphate de zirconium et de sodium	Aucun (argent métallique)	Sulfate																																																										
Concentration en Argent	0,09 mg/cm²	1,41 mg/cm²	0,025 mg/cm²	1 mg/cm²	1,11 mg/cm²	0,35 mg/cm²																																																										
Durée d'efficacité	7 jours	7 jours	7 jours	7 jours	3 jours	3 jours																																																										
Indications	Plaies infectées ou à risque d'infection	Plaies modérément exsudatives, superficielles ou profondes, infectées ou non	Plaies infectées ou présentant un risque d'infection, plaies en phase de détersion.	Plaies exsudatives présentant un risque infectieux ou un retard de cicatrisation dû à une colonisation bactérienne critique, plaies infectées	Toutes plaies modérément à fortement exsudatives et les plaies chroniques, superficielles ou profondes	Plaies exsudatives présentant un risque d'infection																																																										
Contre-Indications	Sensibilité au pansement ou à l'un de ses composants	Sensibilité connue à l'argent ou aux alginates, ulcères d'origine infectieuse, brûlures du 3 <sup>e</sup> degré	Brûlures du 3 <sup>e</sup> degré	Aucune contre-indication spécifiée	Usage interne, hypersensibilité à l'argent, hémorragie, plaie sèche ou peu exsudative	Sensibilité connue à l'argent ou à l'un des composants du pansement ; ne pas laisser en place au cours d'un examen IRM																																																										
Remboursement	Ulcères, escarres, brûlures	Non remboursé	Ulcères, escarres	Ulcères, escarres, brûlures (sauf pansements non adhésifs)	Escarres, ulcères	Ulcères, escarres, brûlures																																																										
Classe CE	Classe III	Classe II b	Classe III	Classe III	Classe III	Classe III																																																										
Taille et prix public TTC conseillé par les laboratoires	<table border="1"> <tr> <th>Taille</th> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>10 × 12 cm</td> <td>3,30</td> </tr> <tr> <td>13,5 × 15 cm</td> <td>5,50</td> </tr> <tr> <td>15 × 20 cm</td> <td>8,26</td> </tr> <tr> <td>16 × 30 cm</td> <td>12,66</td> </tr> <tr> <td>Mèches</td> <td>Prix (€)</td> </tr> <tr> <td>2,5 × 40 cm</td> <td>2,75</td> </tr> </table>	Taille	Prix (€)	10 × 12 cm	3,30	13,5 × 15 cm	5,50	15 × 20 cm	8,26	16 × 30 cm	12,66	Mèches	Prix (€)	2,5 × 40 cm	2,75	<table border="1"> <tr> <th>Taille</th> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>10 × 10 cm</td> <td>5,60</td> </tr> <tr> <td>15 × 15 cm</td> <td>11,80</td> </tr> <tr> <td>20 × 20 cm</td> <td>17,60</td> </tr> </table>	Taille	Prix (€)	10 × 10 cm	5,60	15 × 15 cm	11,80	20 × 20 cm	17,60	<table border="1"> <tr> <th>Taille</th> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>10,5 × 10,5 cm</td> <td>2,75</td> </tr> <tr> <td>19 × 10,5 cm</td> <td>5,50</td> </tr> </table>	Taille	Prix (€)	10,5 × 10,5 cm	2,75	19 × 10,5 cm	5,50	<table border="1"> <tr> <th>Non adhésif</th> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>10 × 12 cm</td> <td>4,40</td> </tr> <tr> <td>15 × 15 cm</td> <td>6,19</td> </tr> <tr> <td>Adhésif</td> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>15 × 15 cm</td> <td>6,19</td> </tr> <tr> <td>Sacrum</td> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>23 × 23 cm</td> <td>11,01</td> </tr> <tr> <td>Talon</td> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>20 × 19 cm</td> <td>6,86</td> </tr> </table>	Non adhésif	Prix (€)	10 × 12 cm	4,40	15 × 15 cm	6,19	Adhésif	Prix (€)	15 × 15 cm	6,19	Sacrum	Prix (€)	23 × 23 cm	11,01	Talon	Prix (€)	20 × 19 cm	6,86	<table border="1"> <tr> <th>Taille</th> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>11 × 11 cm</td> <td>3,30</td> </tr> <tr> <td>10 × 20 cm</td> <td>5,50</td> </tr> </table>	Taille	Prix (€)	11 × 11 cm	3,30	10 × 20 cm	5,50	<table border="1"> <tr> <th>Taille</th> <th>Prix (€)</th> </tr> <tr> <td>10 × 12 cm</td> <td>3,30</td> </tr> <tr> <td>15 × 20 cm</td> <td>8,26</td> </tr> </table>	Taille	Prix (€)	10 × 12 cm	3,30	15 × 20 cm	8,26
Taille	Prix (€)																																																															
10 × 12 cm	3,30																																																															
13,5 × 15 cm	5,50																																																															
15 × 20 cm	8,26																																																															
16 × 30 cm	12,66																																																															
Mèches	Prix (€)																																																															
2,5 × 40 cm	2,75																																																															
Taille	Prix (€)																																																															
10 × 10 cm	5,60																																																															
15 × 15 cm	11,80																																																															
20 × 20 cm	17,60																																																															
Taille	Prix (€)																																																															
10,5 × 10,5 cm	2,75																																																															
19 × 10,5 cm	5,50																																																															
Non adhésif	Prix (€)																																																															
10 × 12 cm	4,40																																																															
15 × 15 cm	6,19																																																															
Adhésif	Prix (€)																																																															
15 × 15 cm	6,19																																																															
Sacrum	Prix (€)																																																															
23 × 23 cm	11,01																																																															
Talon	Prix (€)																																																															
20 × 19 cm	6,86																																																															
Taille	Prix (€)																																																															
11 × 11 cm	3,30																																																															
10 × 20 cm	5,50																																																															
Taille	Prix (€)																																																															
10 × 12 cm	3,30																																																															
15 × 20 cm	8,26																																																															

Tableau I. Principales caractéristiques des pansements à base d'ion argent.  
Table I. Main characteristics of silver wound dressings.



Spécialité	Altreet Ag®		Ialuset Plus®		Urgotul S.Ag®	
Laboratoire	Coloplast		Genevrier		Urigo	
Nature du pansement	Hydrocolloïde		Hyaluronate de sodium		Interface	
Concentration en Ag dans le pansement	1 mg SDA/cm <sup>2</sup> 0,33 mg Ag/cm <sup>2</sup>		0,4 mg SDA/cm <sup>2</sup> 0,13 mg Ag/cm <sup>2</sup>		0,45 mg SDA/cm <sup>2</sup> 0,15 mg Ag/cm <sup>2</sup>	
Durée d'efficacité	3 jours		24 h		24 à 48 h	
Indications	Traitement local des plaies présentant un risque infectieux ou un retard de cicatrisation dû à une colonisation bactérienne critique, et traitement des plaies infectées		Traitement des brûlures jusqu'au 2nd degré profond, et des plaies infectées		Traitement local des brûlures du 2nd degré superficielles, intermédiaires ou profondes, présentant un risque de surinfection	
Contre-Indications	Aucune contre-indication spécifiée		Sensibilité connue aux sulfamides, allergie à l'un des constituants		Sensibilité connue aux sulfamides ou aux autres composants, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, grossesse, allaitement, nouveau-nés et prématurés	
Remboursement	ulcères, escarres, brûlures		brûlures		brûlures	
Classe CE	classe III		classe III		classe III	
Taille et prix public TTC conseillé par les laboratoires	<b>Taille</b> 10 × 10 cm 15 × 15 cm	<b>Prix (€)</b> 2,75 6,19	<b>Taille</b> 10 × 10 cm	<b>Prix (€)</b> 2,60	<b>Taille</b> 10 × 12 cm 15 × 20 cm	<b>Prix (€)</b> 3,30 8,26

Tableau II. Principales caractéristiques des pansements à base de sulfadiazine argentique (SDA).

Table II. Main characteristics of silver sulfadiazine wound dressings.

Nom du produit	Acticoat®		Acticoat Absorbent® (réserve hospitalière)	
Laboratoire	Smith and Nephew		Smith and Nephew	
Nature	3 couches : 1 couche absorbante en polyester et 2 couches de polyéthylène recouvertes d'argent		Alginate de calcium	
Durée d'efficacité	3 jours		de 3 à 7 jours	
Concentration en Ag	1,09 mg/cm <sup>2</sup>		1,02 mg/cm <sup>2</sup>	
Indications	Traitement local des plaies infectées ou à risque d'infection		Plaies infectées et plaies à haut risque d'infection	
Contre-Indications	Allergie avérée à l'argent ou aux autres composants du pansement, IRM		Allergie avérée à l'argent ou aux autres composants du pansement, IRM, plaies non exsudatives	
Remboursement	Non remboursé		Non remboursé	
Classe CE	Classe III		Classe III	
Taille et prix TTC conseillé par les laboratoires	<b>Taille</b> 10 × 10 cm 10 × 20 cm	<b>Prix (€)</b> 16,45 25,87	<b>Taille</b> 2 × 30 cm 10 × 12,5 cm	<b>Prix</b> soumis à négociation hospitalière

Tableau III. Principales caractéristiques des pansements à base de nanocristaux d'argent.

Table III. Main characteristics of nanocrystalline silver wound dressings.

– le traitement des plaies à risque d'infection.

La notion de « plaie à risque d'infection » n'est pas clairement définie. On parle généralement de colonisation critique : il s'agit du stade où le système immunitaire de l'organisme commence à ne plus faire face à la présence des bactéries au sein de la plaie, entraînant ainsi un retard de cicatrisation. À ce stade, aucun signe clinique d'infection (signes d'inflammation, rougeur, douleur, exsudats

malodorants) n'est visible ; seul le retard de cicatrisation peut être un élément diagnostique [34-35]. Il est donc difficile de distinguer le simple stade de contamination avec le stade de colonisation critique. Dans de telles conditions, comment recommander l'utilisation d'un pansement à l'Ag sans prendre le risque d'éliminer les bactéries favorables à la cicatrisation, ni de créer des résistances bactériennes ?

## Les pansements à l'Ag : tous différents !

Les pansements à l'Ag disponibles sur le marché diffèrent tous les uns des autres. Par leur support tout d'abord (hydrocellulaire, hydrocolloïde, charbon, alginate,...), et par la nature physico-chimique de l'Ag qu'ils contiennent (ions  $Ag^+$ , sulfadiazine argentique, ou nanocristaux). Mais ils diffèrent aussi par la concentration en Ag qu'ils renferment, par la cinétique de libération de l'Ag, par la concentration en Ag qu'ils relarguent dans la plaie, par la concentration en Ag réellement actif retrouvé dans la plaie, et enfin par leurs propriétés antimicrobiennes [13-14].

La variabilité de ces différentes caractéristiques montre bien qu'aujourd'hui, il n'existe aucun consensus et aucune donnée claire sur la composition idéale d'un pansement à l'Ag.

## Les pansements à l'Ag : quelle efficacité ?

Tandis que les propriétés antimicrobiennes de l'ion  $Ag^+$  ont pu clairement être démontrées, celles des pansements à l'Ag restent à prouver. Il existe quelques études *in vitro* [10, 34-36] dont les résultats sont parfois contradictoires et difficilement comparables. En effet, ces tests manquent d'uniformisation, par exemple sur le type de solution employée (du sérum physiologique ? un liquide à la composition proche de l'exsudat ?) ou sur les souches bactériennes étudiées [11, 15, 37]. De plus, l'extrapolation des résultats d'études *in vitro* est difficile car les conditions en laboratoire sont très différentes de celles rencontrées dans une plaie chronique [13, 36-39] :

– *in vitro*, les souches bactériennes sont généralement testées les unes après les autres alors qu'elles sont toutes présentes en même temps dans la plaie sous forme de biofilm, c'est-à-dire protégées par une matrice polysaccharidique avec laquelle l'ion  $Ag^+$  peut se complexer et être rendu inactif [11, 34-35],

– une reproduction fidèle de la composition de l'exsudat est impossible *in vitro*,

– les tests *in vitro* permettent de mesurer la réduction du nombre de bactéries, mais ne nous renseignent pas du tout sur les effets positifs ou négatifs du pansement sur la cicatrisation.

Les études *in vivo* disponibles à ce jour sont le plus souvent non comparatives [5]. Il s'agit généralement de simples cas cliniques n'apportant aucune preuve statistique d'efficacité. Lorsque les études sont comparatives, elles sont effectuées sur un nombre restreint de patients, avec peu de suivi (4 semaines environ) et les mesures des taux plasmatiques et urinaires d'Ag ne sont pas systématiques. En 2006, le registre Cochrane a effectué une méta-analyse des études contrôlées et randomisées publiées, évaluant le bénéfice-risque des pansements à l'Ag dans le traitement de plaies chroniques contaminées ou infectées [40]. Seules trois études ont pu être

incluses dans la revue, mais aucune d'elles ne montre que les pansements à l'Ag étudiés (Contreet® des laboratoires Coloplast, et Silvercel® des laboratoires Johnson & Johnson, tous deux non commercialisés en France) augmentent de manière significative le taux de guérison de la plaie, ou même réduisent le nombre de traitements systémiques par antibiotiques. Ces trois études sont petites et présentent un certain nombre de limites : la durée de suivi de la plaie n'est que de 4 semaines, aucune mesure n'a été effectuée en ce qui concerne la durée et le coût d'hospitalisation, ainsi que la durée d'infection de la plaie. Les données étant insuffisantes, les auteurs n'ont pu conclure sur l'efficacité de ces pansements.

En ce qui concerne les pansements à la sulfadiazine argentique, de nombreuses études montrent qu'ils entraînent un retard de cicatrisation [16, 41].

Ainsi, des études comparatives, multicentriques, en double aveugle, effectuées sur un nombre important de patients et avec un suivi suffisant (environ 6 mois) seraient nécessaires pour pouvoir réellement évaluer l'intérêt de l'utilisation des pansements à l'Ag dans le traitement des plaies chroniques infectées ou contaminées. De plus, afin de prouver l'efficacité et l'innocuité de ces pansements, d'autres études devraient s'intéresser au devenir de l'Ag dans la plaie : passe-t-il réellement dans la plaie ? Et à quelle concentration ? Quelle est la proportion d'Ag qui se complexe à l'exsudat ? Le biofilm est-il atteint par l'Ag ? Comment l'Ag s'élimine-t-il de la plaie ?

## Les pansements à l'Ag : quelle toxicité ?

Dans le cas des pansements aux sels d'Ag, il semblerait que la toxicité observée soit due non pas au cation  $Ag^+$ , mais aux anions qui l'accompagnent ainsi qu'aux complexes qu'il forme avec les exsudats [16]. Il serait donc intéressant de mieux connaître la toxicité de l'hydrogénophosphate de zirconium et de sodium par exemple, contenu dans Biatain Ag®.

En ce qui concerne la sulfadiazine argentique, la leucopénie parfois observée et secondaire à une toxicité médullaire, serait due au propylèneglycol [16] contenu dans la crème Flammazine®, mais absente des pansements Altreet Ag®, Ialuset plus® et Urgotul S.Ag®. Mais des cas d'insuffisance rénale aiguë [16, 42, 43] ont également été rapportés, et seraient liés directement à la toxicité de l'argent.

Des cas de toxicité ont également été décrits avec les pansements à base de nanocristaux : des symptômes d'argyrisme réversibles à l'arrêt du traitement [5, 16, 44], ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques ont été observés [44]. Cette toxicité serait directement corrélée aux taux plasmatiques argentiques élevés [43, 44]. En effet, des



études ont montré qu'après avoir été accumulé dans les cellules épithéliales bordantes de la plaie ainsi que dans les débris cellulaires, l'argent passe dans la circulation sanguine puis se dépose dans le foie, les reins [6, 16], et d'autres tissus comme la cornée [43].

Peu de données statistiques sur la toxicité de l'argent sont disponibles, car les taux argentiques plasmatiques et urinaires ne sont pas mesurés systématiquement lors des études. Et lorsqu'ils sont mesurés, Abraham *et al.* affirment que les appareils habituellement employés ne sont pas suffisamment sensibles [43].

Notons également qu'*in vitro*, l'argent s'est montré cytotoxique vis-à-vis des fibroblastes et des kératinocytes [16, 41], ainsi que des hépatocytes [16, 45]. Bien qu'il soit difficile d'extrapoler ces résultats au traitement des plaies chroniques, on peut tout de même penser qu'au sein d'une plaie, il est peu probable que l'ion  $Ag^+$  agisse sélectivement sur les microorganismes, et qu'il ne soit pas délétère pour les cellules de la peau [16, 41].

### Les pansements à l'Ag induisent-ils des résistances bactériennes ?

Depuis 1996, plusieurs souches bactériennes résistantes à l'Ag ont été isolées [1] : il s'agit notamment de souches d'*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Citrobacter freundii* et *Salmonella typhimurium* [5, 14, 15]. Leur nombre reste pour l'instant peu élevé, mais l'argent étant un agent de plus en plus employé, un développement croissant de ces mécanismes de résistances est à craindre dans les prochaines années. Le problème se pose surtout avec les pansements délivrant une faible dose d'argent [15] ; en effet, il a été montré *in vitro* que l'exposition progressive à des doses subléthales (c'est-à-dire bactériostatiques) d'argent entraînent l'apparition de souches résistantes [15, 46].

Les mécanismes de résistance à l'argent ont depuis peu été élucidés chez certaines souches bactériennes, et les gènes mis en cause ont été identifiés. Les études montrent que les bactéries deviennent résistantes à l'argent selon 3 mécanismes [39] :

- 1) elles diminuent l'accumulation de l'argent dans la cellule en augmentant son élimination par une pompe d'efflux [9, 3, 14, 46],
  - 2) elles augmentent la production de composés complexant et neutralisant l'argent (protéines de liaison aux métaux),
  - 3) elles réduisent les ions  $Ag^+$  en ion métallique.
- Cela s'effectue grâce à des mutations chromosomiques, et par l'acquisition d'un plasmide. Ce même plasmide peut aussi être à l'origine de résistances aux

antibiotiques et explique les cas de résistances croisées observés [14, 16].

### CONCLUSION

Il existe à ce jour trois catégories de pansements à l'Ag, se distinguant les uns des autres par la nature physico-chimique de l'argent qu'ils contiennent (ions  $Ag^+$ , sulfadiazine argentique et nanocristaux d'Ag). Dans chaque catégorie, plusieurs spécialités de pansements sont disponibles, mais ils diffèrent tous les uns des autres. En effet, la concentration en argent qu'ils contiennent peut varier d'un facteur 50 d'un pansement à l'autre.

Tous différents, ces pansements n'ont toujours pas fait preuve de leur efficacité ; les études disponibles présentent encore d'importants biais et manquent de preuves statistiques.

Leur intérêt dans le traitement des plaies est également remis en cause : une action antimicrobienne locale est-elle vraiment nécessaire dans une plaie chronique infectée ? Ne risque-t-on pas d'éradiquer à tort les germes commensaux favorables à la cicatrisation ? Malgré l'émergence de la notion de « colonisation critique », il n'existe pas encore de réel consensus et de ligne de conduite claire.

De plus, les pansements à l'argent ne sont pas dénués de toxicité ; en effet, un passage systémique de l'argent est possible, entraînant des taux plasmatiques et tissulaires d'argent élevés. Il a également été montré que ces pansements induisaient des résistances bactériennes à l'argent ; des cas de résistances croisées avec les antibiotiques ont même été observés. Et l'on peut estimer que ce phénomène va s'accroître dans les prochaines années.

Tous ces arguments nous incitent donc à être prudents. Ainsi, au CHU de Strasbourg, les pansements à l'argent sont délivrés uniquement sous ordonnance nominative et après avoir rempli un questionnaire validé par un infectiologue de notre établissement. Ce dernier nous renseigne sur le stade de la plaie, l'indication du pansement à l'argent souhaité, la nature des pansements antérieurs, les éventuels signes cliniques (fièvre, rougeur, adénopathies, chaleur...), la réalisation ou non d'un prélèvement et la prise concomitante ou non d'antibiotiques. Il permet de prévenir les mésusages et ainsi de limiter l'apparition de résistances bactériennes.

Tant que des études supplémentaires, randomisées, en double aveugle, faites sur un nombre conséquent de patients, ne seront pas disponibles, nous inciterons à la vigilance, car aucune preuve d'efficacité et de réelle innocuité n'a été pour le moment scientifiquement démontrée.

## RÉFÉRENCES

- Maillard JY, Denyer SP. Focus on silver. *EWMA Journal* 2006 ; 6 (1) : 5-7.
- Burrell RE. A scientific perspective on the use of topical silver preparations. *Ostomy Wound Manage* 2003 ; 49 (5A Suppl) : 19-24.
- Silver S, Phung LT, Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2006 ; 33 : 627-34.
- Klasen HJ. Historical review of the use of silver in the treatments of burns. I. Early uses. *Burns* 2000 ; 26 (2) : 117-30.
- Leaper DJ. Silver dressings : their role in wound management. *Int Wound J* 2006 ; 3 : 282-94.
- Klasen HJ. A historical review of the use of silver in the treatments of burns II. Renewed interest for silver. *Burns* 2001 ; 26 : 131-8.
- Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control* 1999 ; 27 (4) : 344-50.
- Friedman C, Bass E, Steinberg J. Diabetes watch : key considerations for utilizing silver dressings. *Podiatry Today* 2006 ; 19 (5) : 24-9.
- Driver VR. Silver dressings in clinical practice. *Ostomy Wound Manage* 2004 ; 50 (9A suppl) : 11S-15S.
- 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 (8) : 222-32.
- Maillard JY, Denyer SP. Démystifier l'argent. *European Wound Management Association*, document de référence : prise en charge de l'infection des plaies. 2006 ; 7-10.
- Feng QL, Wu J, Chen GQ, Cui FZ, Kim TN, Kim JO. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Biomed Mater Res* 2000 ; 52 (4) : 662-8.
- Ovington LG. The truth about silver. *Ostomy Wound Manage* 2004 ; 50 (9A suppl) : 1S-10S.
- Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect* 2005 ; 60 (1) : 1-7.
- Brett DW. A discussion of silver as an antimicrobial agent : alleviating the confusion. *Ostomy Wound Manage* 2006 ; 52 (1) : 34-41.
- Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing : review of the literature. *Burns* 2007 ; 33 (2) : 139-48.
- Documentation pharmaceutique – ConvaTec “Dossier technique Aquacel Ag®”, 2007.
- Site internet du laboratoire ConvaTec : <http://www.convatec.com> (consultation le 05/04/2007).
- Documentation pharmaceutique – B-Braun « Askina® une gamme complète pour la prise en charge des plaies chroniques » 2006.
- Site internet du laboratoire B.Braun : <http://français.bbraun.ch> (consultation le 10/04/2007).
- Documentation pharmaceutique – Johnson & Johnson “Actisorb plus®” 2006.
- Site internet du laboratoire Johnson & Johnson : <http://jnigateway.com> (consultation le 10/04/2007).
- Documentation pharmaceutique – Coloplast “Accélérer la cicatrisation en douceur”, octobre 2006.
- Site internet du laboratoire Coloplast : <http://www.coloplast.fr> (consultation le 11/04/2007).
- Site internet du laboratoire Urgo : <http://urgomedical.com> (consultation le 11/04/2007).
- Téot L. Les topiques et pansements anti-infectieux à base d'argent. *J Plaie Cicatrisation* 2003 ; 39 (7) : 8-10.
- Dossier pharmaceutique – Genevrier, “lalu-luset plus®” 2006.
- Dunn K, Edwards-Jones V. The role of Acticoat™ with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns* 2004 ; 30 (Suppl 1) : S1-9.
- Haubold T, Birringer R, Lengeler B, Gleiter H. EXAFS studies of nanocrystalline materials exhibiting a new solid state structure with randomly arranged atoms. *Phys Lett A* 1989 ; 135 (8-9) : 461-6.
- Wright JB, Lam K, Buret AG, Olson ME, Burrell RE. Early events in a porcine model of contaminated wounds : effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis and healing. *Wound Rep Reg* 2002 ; 10 : 141-51.
- Tian J, Wong KK, Ho CM, *et al*. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem Med Chem* 2007 ; 2 (1) : 129-36.
- Fiches techniques Acticoat® et Acticoat Absorbent® – Smith&Nephew, juillet 2007.
- Site internet du laboratoire Smith&Nephew : <http://wound.smith-nephew.com/fr> (consultation le 13/04/2007).
- Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004 ; 17 : 91-6.
- Ryan TJ. Infection following soft tissue injury : its role in wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2007 ; 20 : 124-8.
- Ip M, Lui SI, Poon VK, Lung I, Burd A. Antimicrobial activities of silver dressings : an in vitro comparison. *J Med Microbiol* 2006 ; 55 (Pt 1) : 59-63.
- Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents : a useful development or a cause for concern ? *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 59 : 587-90.
- Thomas S, McCubbin P. Antimicrobial properties of ten silver-containing dressings, sous presse.
- Thomas S, McCubbin P. An in vitro analysis of the antimicrobial properties of ten silver-containing dressings. *J Wound Care* 2003 ; 12 (8) : 305-8.
- Vermeulen H, van Hatterm JM, Storm-Ver-sloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 24 (1) : CD005486.
- Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver : implication for clinical wound care. *Burns* 2004 ; 30 (2) : 140-7.
- Chaby G, Viseux V, Poulain JF, De Cagny B, Denoeux JP, Lok C. Insuffisance rénale aiguë après application topique de sulfadiazine argentique. *Ann Dermatol Veneréol* 2005 ; 132 (11 Pt 1) : 891-3.
- Wan AT, Conyers RA, Coombs CJ, Master-ton JP. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. *Clin Chem* 1991 ; 37 (10 Pt 1) : 1683-7.
- Trop M, Novak M, Rodl S, Hellborn B, Kroell W, Goessler W. Silver-coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient. *J Trauma* 2006 ; 60 (3) : 648-52.
- Baldi C, Minoia C, Di Nuici A, Capodaglio E, Manzo L. Effects of silver on isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett* 1988 ; 41 : 261-8.
- Li XZ, Nikaido H, Williams KE. Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag<sup>+</sup> and are deficient in porins. *J Bacteriol* 1997 ; 179 (19) : 6127-32.