

COMMENT JE TRAITE.... la colonisation bactérienne critique d'un ulcère de jambe

Le Yin et le Yang des pansements argentiques

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), P. QUATRESOOZ (2), P. PAQUET (3), F. HENRY (4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : La colonisation critique bactérienne des ulcères de jambe en ralentit la cicatrisation, augmente l'inconfort des patients et accroît les coûts médicaux et infirmiers, qu'ils soient directs ou indirects. Au cours des derniers temps, les pansements pour ulcères de jambe ont suivi une vague de révolution conceptuelle. Certains sont fournis imprégnés d'un antiseptique de la famille des sels d'argent. Dans l'évaluation de leur efficacité, la concentration d'argent délivrée dans le lit de l'ulcère est importante à prendre en considération. La diversité des pansements à l'argent actuellement sur le marché européen est aussi grande que leurs différences d'activité. Seuls quelques-uns de ces pansements à l'argent contrôlent efficacement la biocénose de la plaie. Leur coût élevé pour le patient doit être comparé à celui des soins infirmiers qui deviennent moins contraignants. Le bénéfice escompté est une réduction de la durée du traitement.

ULCÈRES ET BACTÉRIES

Quand un micro-organisme entre en contact avec une plaie, trois possibilités peuvent en découler : la contamination, la colonisation ou l'infection. La contamination se définit comme une présence passive du germe sans multiplication. La colonisation se caractérise par une multiplication bactérienne qui dépasse les capacités locales de défense, mais sans toutefois induire des signes cliniques. A l'opposé, l'infection est définie par la survenue d'une réponse inflammatoire, souvent accompagnée de signes locaux à type d'érythème, de douleur, de suppuration et de nécrose.

La plaie cutanée chronique humide constitue un milieu de croissance favorable pour les micro-organismes, et de très nombreuses espèces peuvent être isolées à partir de ces lésions (1). Les germes aérobies sont isolés de façon quasi constante sur des plaies aiguës ou chroniques d'origines très diverses. La place des germes anaérobies est plus limitée (2). C'est ainsi que 90 % ou plus des ulcères des membres inférieurs contiennent des bactéries, parmi lesquelles les plus fréquemment isolées sont *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (3). Sur le plan qualitatif, le profil microbiologique d'un ulcère est relativement stable au fil du temps chez un même patient (4), et il est peu influencé par le stade évolutif de la lésion. Néanmoins, la densité bactérienne est habituellement

HOW I TREAT ... THE CRITICAL BACTERIAL COLONIZATION OF A LEG ULCER. THE YIN AND THE YANG FEATURES OF SILVER-BASED DRESSINGS

SUMMARY : The critical bacterial colonization of leg ulcers can impair their healing rate, aggravate the patient discomfort and increase the medical and nursing costs. In recent times, the dressings designed for leg ulcers have followed a pace of conceptual revolution. Some of them are now offered containing an antiseptic of the silver salt family. The silver concentration delivered into the wound bed is important to consider when assessing treatment efficacy. The diversity of the silver-based dressings currently on the European market is as large as their differences in activity. Only a minority of these dressings adequately control the wound biocenosis. Their cost which is high for the patient, must be compared to that of nursing care that may become less important. The expected benefit is a reduction in healing time.

KEYWORDS : Bacteria – Healing – Silver – Ulcer – Wound

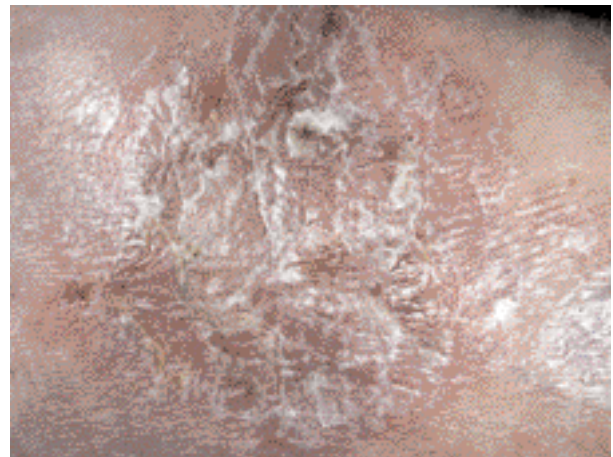


Figure 1 : Ulcère débutant sur une angiodermatite de stase. La colonisation bactérienne peut y être abondante

d'autant plus faible que l'étendue des tissus nécrotiques est réduite.

Tous les ulcères chroniques de jambe renferment donc naturellement une grande quantité de bactéries de nature variée (Fig 1). Certains germes ont un potentiel pathogène majeur. Parmi eux, le staphylocoque doré, des entérobactéries et le pyocyanique ont toujours été considérés comme devant être combattus par des soins locaux adaptés, parfois associés à une antibiothérapie systémique. Le reste de la flore n'a qu'un intérêt clinique limité alimentant des prises de position dogmatiques et conflictuelles. Certains considèrent que la biocénose banale d'un ulcère est formée de «bons microbes» à d'autres qui pensent qu'une surcharge bactérienne empêche une bonne cicatrisation.

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (2) Chef de Laboratoire associé (3) Chercheur qualifié, (4) Assistant de Recherche, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

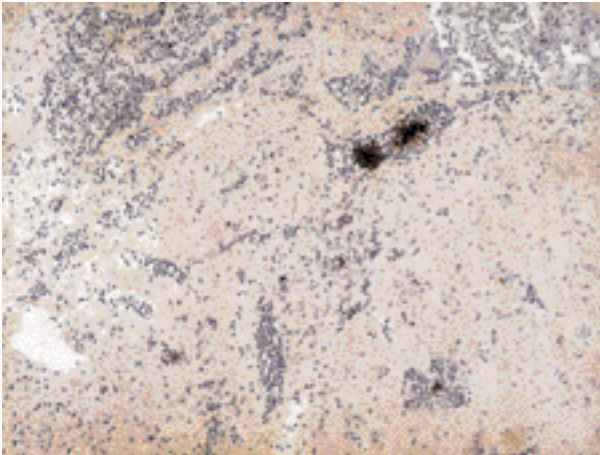


Figure 2 : Colonisation bactérienne critique dans le lit d'un ulcère. Immunomarquage en rouge de colonies de microorganismes.

De nombreux arguments indiquent que la colonisation bactérienne ne doit pas dépasser certaines limites. En effet, les micro-organismes favorisent une dégradation locale des tissus vivants via la production et la libération de nombreuses enzymes et toxines comme la fibrinolyse, l'hyaluronidase, l'hémolysine, la leucocidine, l'exotoxine A et diverses endotoxines. De plus, une prolifération bactérienne importante a également des conséquences sur la consommation d'oxygène et sur le pH local. L'ensemble de ces facteurs exerce un effet négatif sur le processus de cicatrisation et favorise sa chronicité (5,6).

ANTISEPTIQUES ET ULCÈRES DE JAMBE

Pendant longtemps, le positionnement des pansements spécifiques pour ulcères de jambe reposait sur le déni relatif aux effets néfastes des bactéries. Ce n'est que récemment que l'effet négatif d'une colonisation critique bactérienne (Fig 2) a été souligné et appuyé par des études contrôlées (7,8). L'effet bénéfique de l'antiseptie topique a été montré en utilisant la povidone iodée comme archétype (7,9,10). Le concept de la cytotoxicité bénéfique en est issu (10). Depuis, le marché commercial des pansements pour ulcères s'est enrichi d'une gamme étendue de produits à base de sels d'argent.

Voici près de 400 ans, il était conseillé d'appliquer une association d'une part d'argent et de trois parts d'acide nitrique pour traiter les plaies (11). L'efficacité antimicrobienne de cette préparation a été mise en évidence bien plus tard au 19^{ème} siècle. Les premiers pansements à base d'argent ont fait leur apparition à cette époque. Il s'agissait de pansements faits d'un tissu en coton à larges mailles couvrant une feuille d'argent pla-

cée sur la plaie. Une des autres applications qui est restée en usage très longtemps consistait à verser des gouttes d'une solution de 1% de nitrate d'argent sur les yeux des nouveaux-nés afin de prévenir l'infection par le gonocoque. Le nitrate d'argent est bon marché et efficace, mais son inconvénient majeur est la coloration noire, quasi indélébile, qu'il provoque sur presque tous les substrats avec lesquels il entre en contact, comme la peau, les vêtements et les draps. Il y a une quarantaine d'années, les propriétés des dérivés de l'argent furent remises à l'honneur. L'introduction de la sulfadiazine argentique a augmenté sensiblement la facilité d'usage clinique. La crème à 1% de sulfadiazine argentique (Flammazine[®], Solvay) est devenue un des produits de premier choix dans le traitement des brûlures. Cet engouement s'est cependant progressivement émoussé dans un bon nombre de centres spécialisés.

ASPECTS PHARMACODYNAMIQUES DE L'ARGENT

La molécule d'argent est biologiquement inactive. Elle réagit toutefois avec des acides concentrés pour produire des sels, tels que des halogénures d'argent. En solution aqueuse, les sels d'argent libèrent des cations d'argent exerçant un effet bactéricide à une concentration aussi faible que 10^{-9} mol/l sur de nombreux germes gram positif et gram négatif. In vitro, la concentration en ions argent doit être d'au moins 20 ppm (parties par million ou $\mu\text{g/l}$) pour détruire les germes pathogènes y compris les staphylocoques méticillinorésistants (SAMR) et les entérocoques résistants à la vancomycine (EVR) (12).

Les bactéries sensibles aux sels d'argent accumulent les ions formés. Celles qui meurent ont accumulé des concentrations très élevées d'argent ionisé au niveau intracellulaire. De nombreuses bactéries ont en effet une affinité marquée pour les ions métalliques car leur paroi est riche en composants chargés négativement qui attirent les cations (13-15). Les substances à base d'argent ont un effet antibactérien qui touche un large spectre de micro-organismes, parmi lesquels *S. aureus* et les entérocoques (15). L'argent métallique est assez stable, mais les cations argent se lient à de très nombreuses structures, et de ce fait perturbent divers processus biologiques. Des interactions surviennent entre l'argent ionisé et les groupes thiols, interférant avec des fonctions enzymatiques. De plus, la liaison de cations argent à l'ADN et à l'ARN bactérien empêche la division cellulaire et la synthèse des protéines (13, 16). Sous l'effet de l'argent, la paroi cellulaire subit de telles altéra-

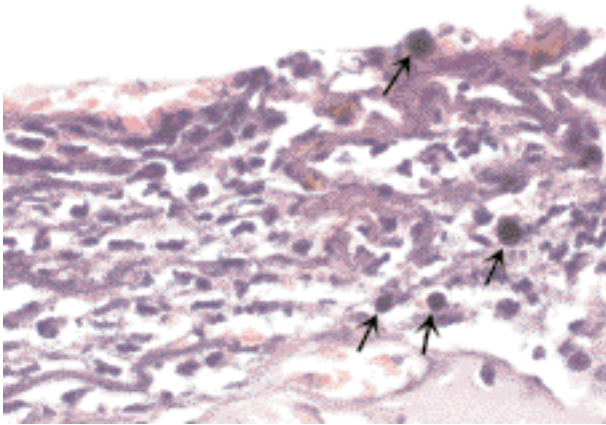


Figure 3 : Dépôts argentiques (7) au niveau d'une plaie ouverte

tions structurelles que la perméabilité à l'argent est accrue et que les composants essentiels de la cellule peuvent s'échapper et les récepteurs ne plus fonctionner.

Au delà de leur activité sur les bactéries, les ions argent diminuent considérablement l'activité des métalloprotéases de la peau (17), probablement par le biais de la diminution en zinc (18). Ils augmentent en revanche le calcium qui est un élément intervenant dans la prolifération, la maturation et l'apoptose des kératinocytes (19). Cette action explique probablement une partie de l'efficacité de sels d'argent dans les plaies torpides, colonisées ou infectées.

TOXICITÉ DE L'ARGENT

L'effet secondaire le plus connu de l'argent est l'argyrie qui se manifeste par une coloration bleu noir de diverses parties du corps, notamment de la peau et des conjonctives (20). L'ar-

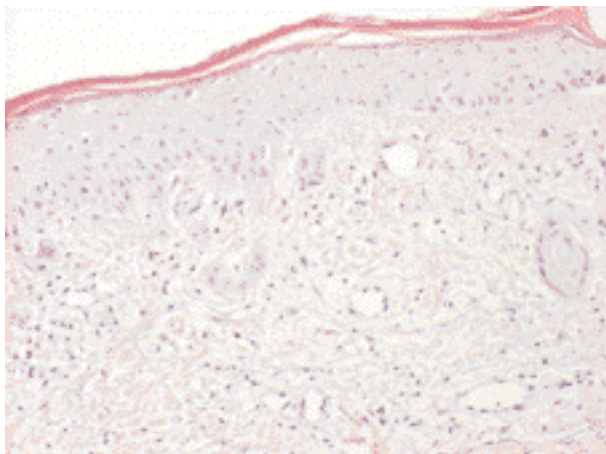


Figure 4a : Plaie sans pansement argentique

gent n'est pas absorbé par la peau intacte, mais le devient au niveau des plaies ouvertes (Fig. 3).

Les substances liées aux sels d'argent pourraient être toxiques pour les cellules (22). De plus, le nitrate d'argent, le lactate d'argent et la sulfadiazine argentique sont toxiques pour les cellules humaines, entre autres les kératinocytes, les leucocytes, les fibroblastes et les dendrocytes dermiques (20-23). En pratique, cette cytotoxicité kératinocytaire peut se traduire par un délai allongé de réépidermisation. Ces effets néfastes sur la prolifération vasculaire et épidermique peuvent à l'extrême être responsable d'un retard de cicatrisation (Fig.4). L'argent colloïdal et la sulfadiazine argentique sont sensiblement moins agressifs que le nitrate d'argent. Certains nouveaux pansements argentiques auraient la même capacité que le nitrate d'argent à 0,5 % à réduire et contrôler l'hyper-bourgeonnement du tissu de granulation, ce qui correspond à un effet cytotoxique (21). Cet effet se marque aussi par un retard d'angiogenèse au sein même de la plaie (Fig. 4) Les préparations à base d'argent sont irritantes dans une certaine mesure, entraînant un afflux de polynucléaires neutrophiles ce qui peut entraver la guérison de la plaie. Enfin, le risque d'allergie à la sulfadiazine argentique n'est pas négligeable.

UTILISATIONS DES COMPOSÉS ARGENTIQUES DANS LES PLAIES

L'action des ions d'argent dépend de la dose délivrée à l'intérieur de la plaie. Pour être actifs et utiles, les nouveaux pansements à base d'ions argent devraient donc combiner une concentration optimale d'ions argent afin d'atteindre des doses à effet antimicrobien tout en n'altérant pas la régénérescence tissulaire. En pratique, les

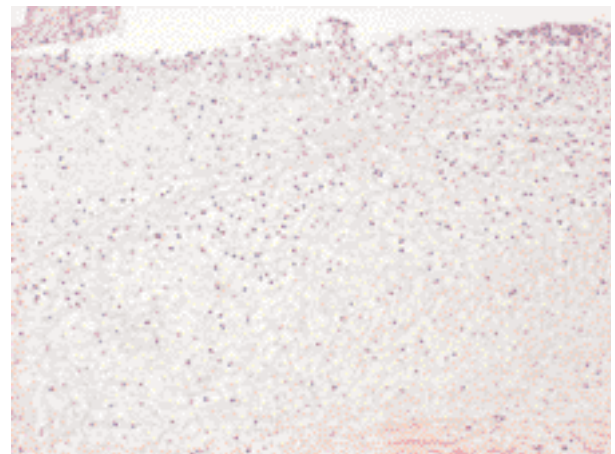


Figure 4b : Plaie avec pansement argentique: absence de néoangiogenèse et d'épidermisation

ions argent doivent être présents à des concentrations supérieures à la concentration minimale inhibitrice vis-à-vis des bactéries pathogènes ou, mieux, supérieures à la concentration minimale bactéricide. Les pansements devraient avoir une bonne biodisponibilité et permettre une régulation optimale de l'humidité au niveau de la plaie. A cet effet, il est important de considérer la nature du pansement, en particulier sa capacité à absorber les sérosités produites en excès.

Les pansements à base d'argent se distinguent selon leur mode de fabrication et leurs propriétés physiques. Certains des nouveaux produits ont été spécifiquement conçus afin de transporter et de délivrer l'argent de manière contrôlée. En revanche, d'autres ne font que contenir un composé argentique ajouté à un produit existant. Compte tenu des différences considérables de structure, de composition et de teneur en argent de ces nouveaux produits, des différences importantes sont observées sur leur capacité à libérer l'argent à des concentrations suffisamment élevées pour exercer un effet antimicrobien significatif (24). Ces pansements limitant la contamination et la colonisation bactérienne à partir du milieu extérieur, l'espoir d'une action positive au sein du lit de l'ulcère reste le plus souvent utopique.

RÉFÉRENCES

- Ramelet AA, Perrenoud D.— Bacteriology of leg ulcers. *Curr Probl Dermatol*, 1999, **27**, 20-25.
- Bowler PG.— The anaerobic and aerobic microbiology of wounds : a review. *Wounds*, 1998, **10**, 170-178.
- Bowler PG, Davies BJ.— The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. *Int J Dermatol*, 1999, **38**, 573-578.
- Hansson C, Hobom J, Moller A, et al.— The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. Repeated culture using a validated standardised microbiological technique. *Acta Dermatol Venereol*, 1995, **75**, 24-30.
- Robson MC, Stenberg BD, Hegggers JP.— Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg*, 1990, **17**, 485-492.
- Paquet P, Quatresooz P, Braham C, Piérard GE.— Tapping into the influence of keratinocyte allografts and biocenosis on healing of chronic leg ulcers. A split-ulcer controlled pilot study. *Dermatol Surg*, sous presse.
- Piérard-Franchimont C, Paquet R, Arrese JE, Piérard GE.— Healing rate and bacterial necrotizing vasculitis in venous leg ulcers. *Dermatology*, 1997, **194**, 383-387.
- White RJ, Cooper R, Kingsley A.— Wound colonization and infection : the role of topical antimicrobials. *Br J Nurs*, 2001, **10**, 563-578.
- Reimer K, Vogt PM, Broegmann B, et al.— An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment : in vitro and in vivo investigations of a povidone-iodine liposome hydrogel. *Dermatology*, 2000, **201**, 235-241.
- Fumal I, Braham C, Paquet P, et al.— The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora : a proof-to-concept study. *Dermatology*, 2002, **204** : S79-S85.
- Woodhall J.— *The surgeons mates*. Monographie 1617.
- 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.
- Thurman RB, Gerba CP.— The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses. *CRC Crit Rev Environ Control*, 1989, **4**, 295-315.
- Russell AD, Hugo WB.— Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem*, 1994, **31**, 351-371.
- Lansdown ABG.— Silver 1.- Its antimicrobial properties and mechanism of action. *J Wound Care*, 2002, **11**, 125-130.
- Feng QL, Wu J, Chen GQ, et al.— A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Biomed Mater Res*, 2000, **52**, 662-668.
- Wright JB, Lam K, Buret AG, et al.— 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.
- Lansdown A.— Silver effects on zinc, calcium and copper, physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. *Crit Rev Toxicol*, 1995, **25**, 397.
- Lansdown ABG.— Calcium : régulateur central potentiel dans la cicatrisation des plaies. *J Plaies Cic*, 2003, **8**, 31-39.
- Lansdown AB.— Silver. 2- Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. *J Wound Care*, 2002, **11**, 173-177.
- Demling RH, De Santi L.— The rate of re-epithelialization across meshed skin grafts is increased with exposure to silver. *Burns*, 2002, **28**, 262-266.
- Hollinger MA.— Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. *Crit Rev Toxicol*, 1996, **2**, 255-260.
- Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— Comparative stratum corneum tolerance to antiseptic cleansing products. *J Dermatol Treat*, 1999, **10**, 195-198.
- Thomas S, McCubbin P.— Analyse in vitro des propriétés antimicrobiennes de 10 pansements contenant de l'argent. *J Plaies Cicat*, 2003, **8**, 32-36.
- Quatresooz P, Henry F, Paquet P, et al.— Deciphering the impaired cytokine cascades in chronic leg ulcers. *Int J Mol Med*, 2003, **11**, 411-418.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.