

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 11 mai 2018
Par Mme. Meryl Coleau**

Titre

Argent, prévention du risque infectieux et dispositifs médicaux

Membres du jury :

Président : Neut Christel, Maître de conférences à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Assesseur(s) : Blanchemain Nicolas, Maître de conférences à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Cattiaux Jérôme, Pharmacien titulaire à la pharmacie du pont Michelet à Cambrai.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Iona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique

M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : Coleau
Prénom : Meryl

Titre de la thèse : Argent, prévention du risque infectieux et dispositifs médicaux

Mots-clés : Argent, nanoparticule d'argent, infection bactérienne, prévention du risque infectieux, dispositif médicaux, anti-adhérente, biofilm.

Résumé : L'argent est un métal précieux ayant un pouvoir antibactérien puissant et une toxicité limitée sur l'espèce humaine. Cet élément chimique possède néanmoins une activité biocide mais aussi une activité anti-adhérente également appelée activité anti-biofilm ainsi qu'une activité anti-inflammatoire. L'action de l'argent a bien évidemment été observée sur différentes souches bactériennes mais aussi sur certaines levures. L'argent est utilisé sous différentes formes, on retiendra notamment les nanoparticules d'argent émergentes de nouvelles technologies. Pour ses propriétés antimicrobiennes, le métal brillant est utilisé dans de nombreux secteurs tels que l'agro-alimentaire pour la conservation, l'hygiène et le traitement de l'eau, ou tels que l'hygiène et la désinfection domestique ou en milieu hospitalier. Bien entendu, il existe de nombreuses applications de l'argent dans bien des domaines médicaux. En chirurgie, des prothèses et cathéters centraux imprégnés à l'argent sont employés en prévention du risque infectieux, en soins continus quelques sondes médicales et pansements argentés sont très utilisés, en chirurgie dentaire et orthodontie l'argent est très présent en thérapeutique, en ophtalmologie et ainsi qu'en dermatologie avec la création de nouveaux textiles technologiques.

Membres du jury :

Président : Neut Christel, Maître de conférences à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Assesseur(s) : Blanchemain Nicolas, Maître de conférences à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Cattiaux Jérôme, Pharmacien titulaire à la pharmacie du pont Michelet à Cambrai.

Remerciements

C'est avec plaisir, à l'issue de ce travail, que je tiens à remercier les personnes ayant contribué à la réussite de mes études et accompagné durant toutes ces années universitaires.

Je remercie profondément Madame Christel Neut, ma directrice de thèse pour l'attention qu'elle a porté à ce travail. Sa patience et ses conseils m'ont permis de mener à bien cet ouvrage, et je tiens tout particulièrement à la remercier pour sa disponibilité tout au long de ce travail. Je reste impressionnée et admirative de ses compétences et de sa passion pour l'enseignement, elle est un professeur dévoué. Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur Nicolas Blanchemain, Maître de conférences et enseignant à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille. Je le remercie pour ses enseignements et son encadrement au cours de ma formation à la faculté, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Je remercie sincèrement Monsieur Jérôme Cattiaux, pharmacien d'officine à Cambrai et président du syndicat des pharmaciens du Nord. Il m'a fait découvrir la pharmacie d'officine ainsi que les difficultés et les joies du rôle de titulaire. C'est en travaillant à ses côtés et auprès de son équipe que j'ai choisi le secteur de l'officine, il m'a formé pendant plusieurs années et au cours de mon stage officinal. Par son enthousiasme et sa sympathie, il m'a permis d'apprécier cette belle profession, c'est pourquoi je le remercie chaleureusement et je suis flattée qu'il ait accepté de juger mon travail.

Je remercie évidemment toute l'équipe de la Pharmacie du pont Michelet à Cambrai, Brigitte, Aymeric, Anael, Charlotte, Anne-Sophie, Camille et Marie-Hélène. C'est en travaillant avec eux que j'ai appris mon métier et grâce à eux j'ai pu acquérir le savoir-faire nécessaire pour débiter ma vie professionnelle. Je les remercie de m'avoir accueilli, formé et d'avoir partagé leurs compétences durant ces quelques années. Je leur reste reconnaissante pour leur patience, leurs conseils et leur amitié.

Je remercie mes parents avec émotion, sans qui rien n'aurait été possible. Je leurs suis éternellement reconnaissante pour le soutien qu'ils m'ont toujours apporté, tout au long de ma scolarité. Ils ont accepté mes choix et se sont dévoués pour ma réussite. Je ne les remercierai sûrement jamais assez pour leur présence et l'éducation qu'ils m'ont apportée, je leurs dois évidemment tout. J'ai une pensée toute particulière pour ma mère, ma correctrice qui a toujours relu mon travail depuis l'école maternelle jusqu'aux mémoires de l'université, elle a lu maintes fois cette thèse qu'elle connaît maintenant mieux que moi.

Je remercie toute ma famille de m'avoir encouragé dans cette voie, je reste fière de l'admiration qu'ils ont portée à mes études. Merci à mes frères, Steve et Roman pour le soutien et l'affection qu'ils me témoignent. Je remercie tout particulièrement Steve de nous avoir donné une petite Lisa, mon adorable nièce qui

nous apporte beaucoup de bonheur depuis plus de trois ans. Un mot particulier pour Roman, mon petit frère qui s'est aussi lancé dans des études de santé avec succès et avec qui j'ai partagé un studio durant ses années de concours. Je remercie mes cousins, Hélène, Héloïse et Adrien avec qui j'ai partagé l'enfance, l'adolescence et de nombreux moments de joie. Et c'est d'ailleurs avec plaisir qu'Hélène et Héloïse m'ont accueillie chez elles lors de mes stages hospitaliers. Leur présence et leur amitié a, sans aucun doute toujours été un bienfait.

Je tiens aussi à remercier mes amies et consœurs, Hélène, Eloïse, Oriane, Adeline, Julie et Audrey avec qui j'ai vécu ces longues années d'études. C'est avec elles que j'ai partagées les joies et les difficultés de l'université, leur amitié m'a permis d'apprécier la faculté et de vivre de belles expériences. Merci à Axelle, avec qui j'ai passé un incroyable été à Montréal lors de notre stage hospitalier, ce fut une belle aventure et pour moi le début d'un long voyage. J'espère sincèrement partager encore de nombreux moments avec vous.

Je remercie toutes les personnes que j'ai rencontrées sur ce parcours et qui m'ont aidée, soutenue ou qui ont partagés quelques moments simples.

Table des matières

REMERCIEMENTS	9
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DE FIGURES	15
INTRODUCTION	16
CHAPITRE 1 : L'ACTIVITE DE L'ARGENT	18
I. ACTIVITE BIOCIIDE DE L'ARGENT	18
I. 1. LE MECANISME D'ACTION DES IONS Ag^+	19
I. 2. LES DIFFERENTES FORMES D'ARGENT ACTIF	21
I. 3. LES BACTERIES CONCERNEES	25
II. ACTIVITE ANTI ADHERENTE DE L'ARGENT (ANTI-BIOFILM)	26
II. 1. LA FORMATION DU BIOFILM	26
II. 2. LA LUTTE CONTRE LA FORMATION DE BIOFILM	27
III. ACTIVITE ANTI INFLAMMATOIRE DE L'ARGENT	29
III. 1. ROLE SUR L'INFLAMMATION	30
III. 2. ROLE SUR LA NECROSE ET L'APOPTOSE	30
IV. LES DIFFERENTES FORMES D'ARGENT ACTIF	31
IV. 1. LES MONOCOUCHEs PHOSPHONATES	31
IV. 2. Ag_5IO_6 PENTASILVER HEXAOXOIODATE	31
IV. 3. ALGINATE-ARGENT	32
IV. 4. LES NANOPARTICULES D'ARGENT	32
V. LES LIMITES D'UTILISATION DE L'ARGENT	34
V. 1. LA BIODISPONIBILITE DE L'ION ARGENTIQUE	34
V. 2. LES RESISTANCES	35
V. 3. LA TOXICITE	36
CHAPITRE 2 : LES APPLICATIONS DE L'ARGENT	42
I. DOMAINE AGRO-ALIMENTAIRE	43
I. 1. HYGIENE ET CONSERVATION	43

I. 2. TRAITEMENT DE L'EAU	44
II. DOMAINE MEDICALE	45
II. 1. EN CHIRURGIE	46
II. 2. EN SOINS CONTINUS	51
II. 3. EN CHIRURGIE DENTAIRE ET ORTHODONTIE	62
II. 4. EN OPHTALMOLOGIE	72
II. 5. EN DERMATOLOGIE	72
III. HYGIENE ET DESINFECTION	73
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	77
ANNEXE 1	81

Liste des Abréviations

DVE : Dérivations ventriculaires externes

PEG : Polyéthylène glycol

QAS : Sels d'ammonium quaternaire

AgNO₃ : Nitrate d'argent

Ag₂O : Oxyde d'argent

AgCl : Chlorure d'argent

ADN : Acide désoxyribo-Nucléique

CMI : Concentration minimale inhibitrice

Ag₂SO₄ : Sulfate d'argent

EPS : Substances polymériques extracellulaires

PHMB : Polyhexaméthylène biguanide

PUG : Polyuréthane-argent

CMC : Carbométhylcellulose

Ag₅IO₆ : Pentasilver hexaoxoiodate

PET : Polyéthylène téréphtalate

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

VZV : *Varicella-zoster virus*

Liste des Tableaux

<i>Tableau 1 : Concentrations minimales inhibitrices (CMI)</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 2 : Comparaison du contenu en argent, du taux d'argent relargué et de l'activité antibactérienne de sept pansements à l'argent [8]</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 3 : Log10 nombre de bactéries à partir de biopsies tissulaires (Log10 cfu/g) [14]</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 4 : Détails des signes cliniques d'infection [14]</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 5 : Microorganismes présents dans la dentine carieuse avant et 3 mois après la restauration par amalgame d'argent</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 6 : Diamètre moyen +/- écart-type (mm) de la zone d'inhibition bactérienne par des publications de matériaux évalués après 48h par ADT</i>	<i>66</i>

Liste de Figures

<i>Figure a : Site d'action des ions Ag⁺ sur les cellules bactériennes [1]</i>	20
<i>Figure b : Nanoparticules d'argent observées au microscope électronique [1].</i>	22
<i>Figure c : Sulfadiazine argentique</i>	23
<i>Figure d : Sulfate d'argent</i>	24
<i>Figure e : Nitrate d'argent</i>	24
<i>Figure f : Développement d'un biofilm bactérien [1].</i>	27
<i>Figure g : Monocouches phosphonates terminées par des fonctions thiolates d'argent.</i>	31
<i>Figure h : Pentasilver hexaoxiodate Ag₅IO₆</i>	32
<i>Figure i : Mécanisme de formation par irradiation UV de nanoparticules métalliques à la surface de nanoparticules de polymères [1]</i>	33
<i>Figure j : Cas d'argyrisme avec une accumulation de particules d'argent dans la cornée et les ongles [11].</i>	38
<i>Figure k : Paul Karason est atteint d'argyrisme depuis 2007</i>	39
<i>Figure l : Microdyn[®], colloïde d'argent en vente au Mexique</i>	43
<i>Figure m : Prothèse vasculaire Silvergraft[®] [12]</i>	47
<i>Figure n : Coupe de pansement Aquacel Ag[®]</i>	55
<i>Figure o : Schéma de coupe de pansement Release Ag[®]</i>	57
<i>Figure p : Pansement Acticoat[®]</i>	59
<i>Figure q : Activité antibactérienne de différents matériaux post évalués par test de diffusion d'agar [15]</i>	67
<i>Figure r : Bandes orthodontiques [17]</i>	68
<i>Figure s : Placement des bandes orthodontiques dans la cavité buccale [17]</i>	68
<i>Figure t : Schéma d'Implants hexagonaux dentaires [9]</i>	70
<i>Figure u : Radiographie d'un implant hexagonal externe [9]</i>	71
<i>Figure v Schéma d'une chaussette en fibre d'argent</i>	73

Introduction

L'argent est un roman d'Emile Zola, le dix-huitième de la série *Les Rougon-Macquart*. L'argent est aussi un film policier français réalisé par Robert Bresson en 1983. Dans notre société, l'argent est très présent et extrêmement convoité, en effet, dans le langage courant l'argent représente la monnaie d'échange sous toutes ses formes, il est l'outil de régulation des échanges économiques, il désigne la richesse et détermine la valeur de nos biens.

Au sens propre l'argent est un métal précieux qui donne son nom à sa couleur blanche et brillante, il est ductile, malléable et peu altérable. L'argent est connu depuis l'Antiquité. On estime que son extraction a commencé aux environs de 3000 avant J.-C. dans ce qui est actuellement la Turquie.

Ce métal et ses composés sont utilisés bien entendu en bijouterie, en musique, mais aussi en électricité, en miroiterie, en photographie, et nous l'aborderons dans cette thèse, l'argent est bien évidemment employé en thérapeutique, en chirurgie et dans bien d'autres domaines médicaux.

En chimie l'argent correspond à l'élément chimique de numéro atomique 47 dont le symbole est Ag et de masse atomique 107,87. Le cation Ag^+ se combine aisément avec les halogènes comme le chlorure, le bromure, le fluorure ou l'iode.

Ce métal noble est un élément rare dont les ressources s'épuisent, il est d'ailleurs qualifié de « métal indispensable » par le groupe industriel Silver Institute de Washington. En effet, l'argent est devenu essentiel de nos jours, les plus grands consommateurs depuis ces dix dernières années sont les Etats-Unis, juste devant le Canada et la Chine. L'argent y est essentiellement employé pour des applications industrielles, alors que la tendance de ces dernières années montre que la demande en argent s'accroît pour les nouvelles utilisations technologiques, au détriment des industries plus anciennes.

De tous les éléments chimiques, l'argent possède l'action antibactérienne la plus puissante avec un minimum de risque de toxicité. L'objectif de ce travail est alors de rappeler l'utilité de l'argent, ainsi que son fonctionnement, son mécanisme d'action, sa toxicité sur l'espèce humaine et l'environnement, ses biens-

faits et ses dangers. Nous ferons également le point sur les utilisations et différentes applications de ce métal brillant au cours de l'histoire, mais aussi sur son usage actuel à travers le monde et les perspectives d'avenir.

Alors qu'en est-il aujourd'hui de nos connaissances sur l'argent dans le domaine médical et particulièrement dans la prévention des infections ? Quelles ont été ses utilisations dans le passé ? Quels emplois en faisons-nous aujourd'hui ? Et quelles applications pouvons-nous attendre de ce métal précieux à l'avenir ?

Chapitre 1 : L'activité de l'argent

Depuis l'antiquité, l'argent est connu pour son action germicide et bactéricide (1). Il était employé de diverses façons pour soigner les blessures, les brûlures et les ulcères, l'argent était aussi utilisé pour confectionner des réservoirs en argent afin de conserver des denrées alimentaires telles que l'eau, le vin et le vinaigre. On le retrouvait également dans des ustensiles de cuisine destinés aux enfants afin de les protéger contre certaines maladies provenant probablement de contaminations alimentaires et d'une hygiène qui pouvait parfois être laborieuse à cette époque. En effet, l'expression « naître avec une petite cuillère en argent dans la bouche » provient de cette anecdote. On peut aussi évoquer des pratiques plus récentes, telle que l'application de nitrate d'argent AgNO_3 sur la cornée des nourrissons, qui a longtemps été utilisé en milieu hospitalier pour prévenir les infections oculaires à gonocoques (2).

I. Activité biocide de l'argent

Les propriétés antimicrobiennes de l'argent ont été démontrées à plusieurs reprises et lors de son utilisation dans de multiples conditions, ce métal est d'ailleurs employé sous différentes formes. Ainsi, nous pouvons constater depuis plusieurs années, l'efficacité de l'argent dans des crèmes antiseptiques à base de sulfadiazine d'argent, mais aussi sur des dispositifs médicaux et dans des pansements techniques. L'argent a même été utilisé avec succès sur des outils chirurgicaux, des aiguilles, des stéthoscopes, ou les poignées de portes dans les hôpitaux... (1). L'argent se montre efficace à de très faibles concentrations, on parle d'élément oligo-dynamique, en effet, la concentration minimale inhibitrice pour les bactéries à Gram positif et à Gram négatif se situerait entre 0.5 et 10 ppm (1).

L'argent est un métal rare et précieux, mais il n'est actif que sous sa forme ionique Ag^+ , les ions Ag^+ sont libérés lorsque l'Ag métal s'oxyde en Ag_2O , comme c'est le cas au contact du dioxygène (1). Ces ions Ag^+ possèdent un large

spectre d'action, en effet, ils sont efficaces contre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif, ainsi que sur les levures, les champignons et les virus (3).

I. 1. Le mécanisme d'action des ions Ag⁺

On connaît les principaux modes d'actions et les sites de liaison de l'argent sur les microorganismes, mais il reste quelques zones d'ombre sur le mécanisme d'action du pouvoir biocide de l'argent, et ceci malgré de nombreuses études menées sur le sujet, certains mécanismes très complexes n'ont pas complètement été élucidés.

Nous savons que les ions Ag⁺ se lient aux groupements chargés négativement dans les liquides biologiques. Ils forment principalement des liaisons avec les groupements thiol et amines des acides aminés et des peptides, ils se lient aussi avec les fonctions amides et carbonyles des liaisons peptidiques. Les ions interagissent également avec les molécules d'ADN, notamment avec les bases et les groupements phosphates de l'ADN (4).

L'ion argent est donc capable d'altérer et de traverser la membrane bactérienne afin de provoquer :

- La détérioration de la paroi et de la membrane cellulaire, il se fixe sur les groupements thiols des protéines de la paroi, il détache la membrane cytoplasmique et provoque des dommages structurels majeurs en formant des trous dans la paroi. L'augmentation de la perméabilité de la paroi facilite la fuite des constituants cellulaires et la pénétration des ions Ag⁺ dans la bactérie, grâce à des systèmes de transport d'ions.
- L'inhibition de l'activité enzymatique intracellulaire, l'argent se complexe aux groupements thiols des protéines et des cytochromes de la chaîne respiratoire de la bactérie ou du micromycète. On constate aussi un relargage d'ions potassium K⁺, destiné à maintenir la pression osmotique interne.
- Le blocage de la réplication de l'ADN microbien, il se fixe sur les bases des acides nucléiques et les groupements phosphates, il

interfère avec le processus de réplication de l'ADN et de multiplication cellulaire.

La figure illustre les différentes cibles des ions argent sur les bactéries et explique leur activité antimicrobienne.

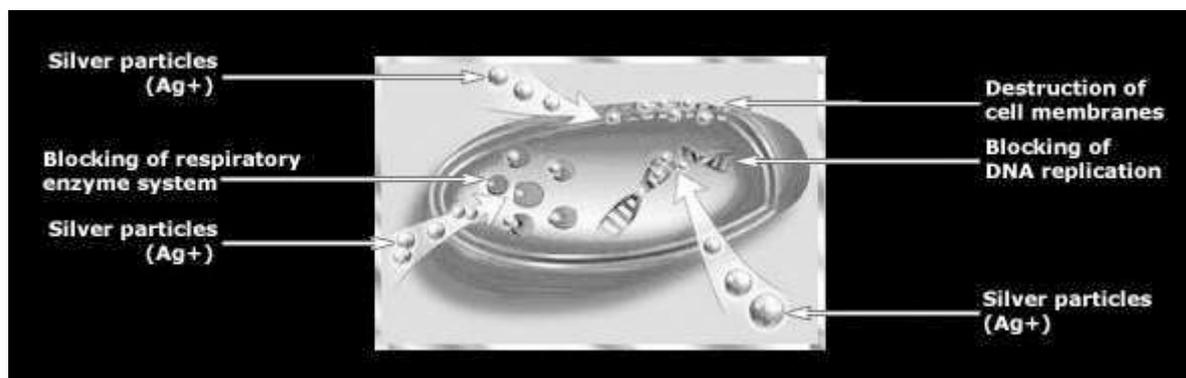


Figure a : Site d'action des ions Ag⁺ sur les cellules bactériennes (1)

Ces actions ont surtout été étudiées sur des souches bactériennes *Escherichia coli* en présence d'AgNO₃ (1).

Les concentrations minimales inhibitrices des ions Ag⁺ inscrites dans le tableau 1 sont obtenues par contact entre les bactéries et la sulfadiazine d'argent. D'après ce tableau, on observe une meilleure sensibilité des souches bactériennes à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) par rapport aux souches bactériennes à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*).

Microorganisme	CMI(µg/mL)
<i>S. aureus</i>	12.5
<i>S. epidermidis</i>	10.0
<i>E. coli</i>	7.5
<i>K. pneumoniae</i>	5.0
<i>P. aeruginosa</i>	7.5

Tableau 1 : Concentrations minimales inhibitrices (CMI) de plusieurs bactéries, après l'action de la sulfadiazine d'argent (1).

I. 2. Les différentes formes d'argent actif

I. 2. 1. Les nanoparticules d'argent

Les nanoparticules d'argent, appelées aussi nanocristaux d'argent, sont de petits fragments d'argent de l'ordre du nanomètre. La surface de contact entre le micro-organisme et le métal est alors fortement augmentée, ce qui rend l'argent bien plus efficace (4). Elles sont un réservoir d'ions argent, les nanoparticules permettent une activité biocide sur le long terme en libérant progressivement des ions sur une longue période, pouvant aller jusqu'à 100-200 jours. Chaque ion Ag^+ libéré au cours de cette période a sa propre activité, ils sont actifs sur une courte durée qui peut être de quelques jours (1). L'oxydation des nanoparticules au contact de l'air ou d'un milieu humide, permet un relargage progressif et contrôlé d' Ag_2O , ces molécules de dioxyde d'argent se dissolvent en Ag^+ actif dans le milieu environnant.

Différents types morphologiques de nanoparticules peuvent être produits en jouant sur les phénomènes de précipitation et cristallisation, on peut former des cubes pleins, des cubes creux, des sphères, des particules à facettes, des grains pyramidaux, etc. L'activité antimicrobienne des nanoparticules dépend de leur spécificité physique et chimique, mais aussi de leur taille et de leur forme. En effet, des études montrent que plus la taille des nanoparticules est petite, plus l'effet antibactérien est conséquent. Elles montrent aussi que la forme pyramide triangulaire avec une base de densité atomique élevée est plus efficace qu'une forme sphérique (1). Donc les nanoparticules auraient une activité antimicrobienne qui leur est propre. On sait aussi que les nanoparticules présentent des radicaux libres en leur surface, on a démontré une activité antimicrobienne spécifique par l'interaction directe de ces radicaux libres avec les constituants intracellulaires, l'ADN et la paroi du microorganisme.

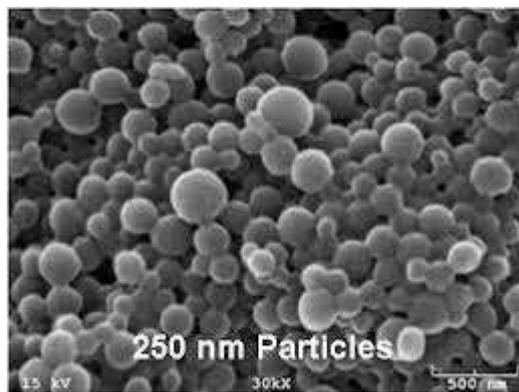


Figure b : Nanoparticules d'argent observées au microscope électronique (1).

Une étude portée sur les nanoparticules d'argent en milieu aqueux, met en évidence les propriétés antibactériennes de celles-ci sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus faecalis* et estime une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 30-35 μ g/mL, avec laquelle 96% de la croissance bactérienne est inhibée après 24h d'incubation (1).

Aussi, il a été mis en évidence, qu'un pansement à l'argent nanocristallin tue les bactéries *in vitro* en 30 minutes, il agit comme une barrière antibactérienne pendant plus de 3 jours, et est efficace contre de nombreux micro-organismes (5).

Des dérivations ventriculaires externes (DVE) imprégnées de nanoparticules d'argent ont été comparées à des simples DVE lisses, les DVE imprégnées se sont montrées plus efficaces dans la prévention des infections relatives au cathéter (6).

De nombreuses études ont révélé que les nanoparticules argentiques sont favorables à la cicatrisation des plaies. Lors de l'utilisation de pansements présentant cette technologie, la cicatrisation des plaies est plus rapide qu'avec des pansements à base d'ions argent ou de sulfadiazine d'argent. Avec l'utilisation de nanoparticules, les métallo-protéases qui sont à l'origine d'un retard de cicatrisation dans les plaies chroniques, sont inhibées et les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , sont largement diminuées. De plus, on observe une augmentation de l'apoptose cellulaire qui permet la recrudescence de tissu sain au cœur de la plaie (4).

I. 2. 2. La sulfadiazine argentique

C'est l'utilisation la plus classique de l'argent en médecine. L'argent est combiné à la sulfadiazine, ce complexe est utilisé comme topique antibactérien dans le traitement des brûlures, on le trouve en crème (Flammazine[®] des laboratoires Solvay), en pansements, en solutions, etc...

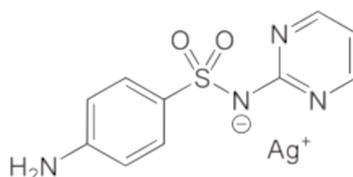


Figure c : Sulfadiazine argentique

La sulfadiazine argentique, illustrée par la figure c, possède une double action, celle de l'argent et celle du groupe sulfamide présent dans la structure moléculaire. La puissante affinité de la sulfadiazine pour l'ADN explique que l'action bactéricide du complexe est supérieure à celle des sels d'argent seuls (4). Au contact de la peau, le topique libère l'ion argent dont le pouvoir bactéricide s'associe à l'action bactériostatique du sulfamide. Son spectre d'activité est très large, il s'exerce essentiellement contre *Staphylococcus aureus* et les bactéries à Gram négatif tels que le *Pseudomonas aeruginosa*. (7)

La sulfadiazine, associée à l'argent, représente un avantage dans l'efficacité bactéricide du métal, elle potentialise l'activité antimicrobienne de l'ion argentique. Cependant la sulfadiazine, malgré son utilisation topique, possède une certaine toxicité, de nombreux cas de sensibilité à cette molécule ont été recensés, ainsi que plusieurs cas de toxicité médullaire et de leucopénie. Il existe aussi des cas de résistance bactérienne à la sulfadiazine, qui limite l'utilisation de ces produits.

I. 2. 3. Les sels d'argent

I. 2. 3. 1. Sulfate d'argent

Le sulfate d'argent (Ag_2SO_4) est principalement utilisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques destinés à la prévention et au traitement des infections.

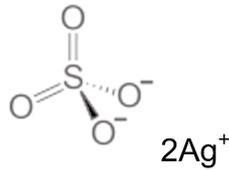


Figure d : Sulfate d'argent

Il s'agit d'une poudre blanche, peu soluble dans l'eau et qui noircit à la lumière, le sulfate d'argent a un effet antiseptique à large spectre à une faible concentration et est efficace sur le long terme. Il est favorable à la cicatrisation des plaies et à la prévention des odeurs, il est effectivement très utilisé pour traiter divers types de brûlures et de plaies, mais aussi pour la désinfection des eaux et des aliments.

I. 2. 3. 2. Le nitrate d'argent

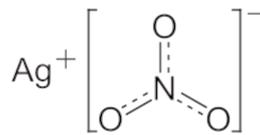


Figure e : Nitrate d'argent

Depuis des dizaines d'années, le nitrate d'argent est utilisé en collyre dans la prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né. Il est administré en gouttes dans les deux yeux aussitôt après la naissance du nourrisson, en une prise unique qui a pour but de prévenir les infections gonococciques chez l'enfant qui sont encore très répandues en Europe. Suite à l'instauration systématique de ce traitement néonatal en 1880, on passe de 10% à 0.3% des nouveau-nés infectés.

L'instillation d'une goutte de nitrate d'argent dans chaque œil a réduit considérablement les infections de *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*. Toutefois, on note que l'instillation d'un collyre à base de nitrate d'argent entraîne une conjonctivite chimique dans 50 à 90 % des cas, cet effet indésirable est bien évidemment réversible (2)

I. 3. Les bactéries concernées

L'argent est un agent antimicrobien efficace sur un large spectre de microorganismes, de par son action simultanée en différents sites cellulaires. Il s'est effectivement, montré actif *in vitro* sur de nombreuses bactéries à Gram positif telles que *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et les streptocoques hémolytiques comme *Streptococcus pyogenes*, ainsi que sur de nombreuses bactéries à Gram négatif comme *Pseudomonas spp* (*P. aeruginosa*, *P. stutzeri*, *P. fluorescens*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*. Il a également une action efficace sur des souches bactériennes multi-résistantes aux antibiotiques, en effet son action a été prouvée sur *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant et des entérocoques vancomycine-résistants (4).

L'argent possède un très large spectre d'action qui lui confère une activité, non seulement antibactérienne, mais aussi antivirale. Il est actif sur de nombreux virus dont le virus de la varicelle *varicella-zoster virus* (VZV) et le virus de l'herpès *simplex HSV-1* et *HSV-2*. De plus, il a été démontré une action fongicide efficace, l'argent a été testé sur des levures telles que *Candida albicans* et sur des champignons filamenteux (4).

Nous pouvons donc étendre l'utilisation de l'argent à de plus large situations, il peut être très efficace dans des conditions variées et il y existe peu de limites à son utilisation. L'argent peut être employé, autant en préventif qu'en curatif, dans presque tous types d'infections bactériennes, d'infections fongiques ou d'infections virales. Même si dans certains cas l'argent ne représente pas l'unique solution, il reste un moyen complémentaire et précieux dans la lutte contre les infections.

II. Activité anti adhérente de l'argent (Anti-biofilm)

Pour survivre et proliférer dans l'environnement, les micro-organismes ont besoin de s'attacher aux surfaces, ils entrent dans une forme de vie, appelé biofilm. Ils vivent alors en communauté structurée et englobée dans une membrane, ou matrice protectrice d'exopolysaccharides, appelée « glycocalyx ». Ils colonisent ainsi l'environnement, on parle du phénomène d'adhérence bactérienne, une fois protégés par ce biofilm, les microorganismes sont difficilement atteignables par les agents biocides tels que les antiseptiques ou les antibiotiques.

La capacité des bactéries à former des biofilms et à adhérer aux surfaces, est connue et redoutée, notamment dans le monde hospitalier. En effet, 65 à 80% des infections bactériennes chez l'homme émane de biofilms, ceux-ci se forment sur les cathéters, les implants, les outils chirurgicaux, en solution et sur toutes les surfaces non traitées, les bactéries colonisent ensuite les tissus humains et les organes (5), (1).

Ces infections nosocomiales, contractées au cours d'une hospitalisation, ou d'un geste médical, présentent un réel problème de santé publique majeur. Les biofilms sont impliqués notamment dans les infections à la suite de l'insertion d'implants, d'après G. Guerrero et al. Le risque de survenue de ces infections à la pose d'implants orthopédique est estimé à 0.5 à 5%, malgré une prophylaxie antibactérienne et des mesures d'hygiène strictes telles que nous les connaissons aujourd'hui (3).

II. 1. La formation du biofilm

La formation des biofilms dépend des conditions environnementales, il existe des facteurs de stress physico-chimique tels que le pH, la température, la présence de certaines substances, la disponibilité des nutriments nécessaires au développement bactérien, qui peuvent influencer le processus de développement du biofilm.

L'initiation du biofilm se fait par l'adhésion cellulaire à la surface, les bactéries s'attachent et colonisent la surface, puis produisent des polymères

extracellulaires (EPS). Les bactéries s'organisent ensuite en structures complexes, on observe une organisation spatiale tridimensionnelle, possible grâce aux EPS, c'est la maturation du biofilm. Cette étape est fortement influencée par de nombreux facteurs environnementaux. On assiste ultérieurement au détachement d'amas cellulaire ou de cellules individuelles, c'est ainsi que les biofilms peuvent se propager dans l'environnement, les cellules détachées vont se fixer plus loin pour former un nouveau biofilm et coloniser une plus grande partie de la surface (1).



Figure f : Développement d'un biofilm bactérien (1).

Les différentes étapes de la formation de biofilm sont parfaitement schématisées par la figure f, elle illustre en première partie l'initiation, en deuxième la maturation et pour finir le détachement.

II. 2. La lutte contre la formation de biofilm

II. 2. 1. Les moyens d'action contre les biofilms

Il existe différents moyens de lutte contre l'adhérence bactérienne, on utilise couramment des traitements curatifs destinés à détruire le biofilm déjà formé avec des agents antibactériens, tels que les sels d'ammonium quaternaire (QAS) et le triclosan. L'efficacité de ces traitements peut être modeste, il apparaît une certaine résistance des biofilms établis, il est en effet difficile de pénétrer la matrice pour atteindre les bactéries (1).

Les biofilms sont responsables de 65 à 80 % des infections humaines et ces infections sont généralement 100-1000 fois plus résistantes au traitement que les micro-organismes planctoniques (5), (1). Nous savons que la colonisation de la surface des implants par des bactéries forme des biofilms, ceux-ci demeurent quasiment impénétrables grâce à une matrice polysaccharidique qui les protège des défenses immunitaires et des antibiotiques. Il s'avère alors nécessaire de prévenir l'adhésion bactérienne pour éviter la formation de cette matrice. Une stratégie est donc élaborée, elle consiste en un traitement préventif, le but étant de limiter la formation des biofilms en modifiant les matériaux. Pour cela, on intègre des agents bactéricides ou des éléments métalliques aux produits ou on traite les surfaces afin d'y déposer un revêtement antimicrobien, on rend ces matériaux capables d'inhiber l'adhérence cellulaire (3).

II. 2. 2. La place de l'argent contre la colonisation bactérienne

De nombreux métaux présentent une activité antibactérienne, les plus utilisés, de par leur meilleur rapport bénéfice/risque, sont le cuivre et l'argent. Ils sont utilisés dans de nombreux domaines, comme le domaine médical ou le domaine industriel pour les peintures, le vernis, les teintures, ou encore le traitement de l'eau, etc. Effectivement une étude a mis en évidence l'effet antiadhésif de nanocomposites de polyuréthane-argent (PUG), en observant les cinétiques d'adhésion de *P. aeruginosa* et *E. faecalis*. On observe un décalage significatif entre les cinétiques des matériaux dénués de nanoparticules d'argent et le PUG (1).

Une solution pour lutter contre la colonisation bactérienne serait donc de modifier la surface des biomatériaux, soit par un revêtement passif, qui inhibe l'adhésion bactérienne, soit par un revêtement actif, qui détruit les bactéries entrant en contact avec la surface. Les monocouches auto assemblées utilisant l'argent comme agents bactéricides sont des revêtements actifs capables de libérer des ions argent.

G. Guerrero et al. ont évalué l'influence des monocouches auto assemblées antibactériennes présentant une fonction thiolate d'argent sur le développement de biofilm par *E. coli*, *S. epidermidis* et *P. aeruginosa*, ces monocouches antibactériennes sont déposées sur de l'acier inoxydable ou du titane. Après incubation de 72h, les plaques sont analysées par colorimétrie, fluorométrie et

microscopie à fluorescence. Il apparaît une diminution significative de 90% du nombre de bactéries adhérentes sur les plaques traitées, une cinétique de croissance du biofilm sur une période de dix jours montre une inhibition presque totale de la croissance bactérienne jusqu'au quatrième jour. La formation de biofilm par différentes souches bactériennes est donc inhibée sur des matériaux modifiés libérant des ions argent, cette inhibition est maintenue pendant plusieurs jours. (3).

Une étude explore l'activité antibiofilm du pentasilver hexaoxoiodate Ag_5IO_6 , illustrée par la figure h, imprégné sur différents pansements. Les tests ont été menés sur différentes souches bactériennes comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*. Incani et al. ont soumis les pansements imprégnés de pentasilver hexaoxoiodate à 24h d'exposition bactérienne. Ils ont évalué l'aptitude du Ag_5IO_6 à empêcher l'adhérence des micro-organismes, à éliminer les bactéries planctoniques et les biofilms matures. Les résultats ainsi obtenus ont été confrontés à ceux des pansements à la chlorhexidine, à l'iode et au PHMB (Polyhexaméthylène biguanide) obtenus dans les mêmes conditions. Face à ces différents pansements, les pansements d' Ag_5IO_6 sont les seuls efficaces sur toutes les souches bactériennes testées pour une période d'au moins 28 jours. Effectivement, on constate une réduction de plus de 4 logs, ils ont généré la destruction totale des organismes planctoniques dans le milieu environnant, l'activité de l' Ag_5IO_6 est largement supérieure à celle des autres produits testés, avec une efficacité à large spectre et sur le long terme. Ag_5IO_6 possède des propriétés prometteuses pour l'efficacité contre les biofilms, ainsi que la simplicité pour le revêtement ou l'incorporation dans des dispositifs médicaux avec des caractéristiques de libération appropriées (5).

III. Activité anti inflammatoire de l'argent

Certaines études prêtent un potentiel anti-inflammatoire et pro-cicatrisant des dispositifs médicaux imprégnés à l'argent, cette qualité a été en particulier, mise en évidence pour les pansements à l'argent.

III. 1. Rôle sur l'inflammation

L'argent semble jouer un rôle dans le contrôle de l'inflammation, il permettrait d'altérer une réponse inflammatoire excessive. En fait, les ions argent auraient la faculté d'inhiber certaines cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF alpha et l'interleukine-6 et favoriseraient l'apoptose cellulaire au détriment de la nécrose cellulaire. Les propriétés anti-inflammatoires de l'argent seraient aussi dues à la réduction du taux de MMPs par diminution de leur production (8).

D'après de nombreuses études menées sur des brûlures, des plaies chroniques et des dermatites, les pansements à l'argent permettent une guérison beaucoup plus rapide, une diminution des œdèmes, des érythèmes et de l'infiltration cellulaire.

III. 2. Rôle sur la nécrose et l'apoptose

Lors de la nécrose cellulaire, de nombreux composés cytotoxiques sont relargués dans l'environnement de la plaie par les cellules de l'inflammation telles que les polynucléaires neutrophiles. Ces composés cytotoxiques sont des radicaux libres de l'oxygène, des acides et des protéases, des composés réellement délétères pour les cellules saines, qui propagent la nécrose aux cellules environnantes, ils amplifient l'inflammation locale et ralentissent la cicatrisation.

L'apoptose a plutôt tendance à limiter l'inflammation et à favoriser la cicatrisation. Elle permet de garder l'intégrité cellulaire des cellules saines environnantes. Lorsqu'une cellule entre en apoptose, l'intégrité de sa membrane plasmique est conservée et aucun composé cytotoxique n'est relargué et elle perd sa capacité de sécrétion. Les macrophages reconnaissent les cellules apoptotiques et s'en emparent « proprement » par phagocytose.

Comme il a été évoqué précédemment, l'argent favorise l'apoptose cellulaire au détriment de la nécrose cellulaire. Cette qualité joue un rôle clé dans la résolution de l'inflammation locale. Une étude de plaie contaminée sur des porcs a permis de mettre en évidence ce phénomène. Une partie de ces plaies ont été traitées avec un pansement à l'argent, l'Acticoat[®], et l'autre partie avec du nitrate

d'argent. Après étude de la plaie, on constate chez les porcs traités par le pansement imprégné à l'argent, une augmentation qualitative de l'apoptose cellulaire et particulièrement pour les cellules polynucléaires neutrophiles. (8).

IV. Les différentes formes d'argent actif

IV. 1. Les monocouches phosphonates

Les monocouches auto assemblées utilisant l'argent comme agents bactéricides sont des revêtements actifs capables de libérer des ions argent, leur activité antibiofilm a été démontrée précédemment. Ce sont des monocouches phosphonates terminées par des fonctions thiolates d'argent, illustrées par la figure g. Elles sont greffées par simple immersion du matériau dans une solution aqueuse. Cette technique est applicable à de nombreux supports métalliques, plastiques ou céramiques, permettant une large application.

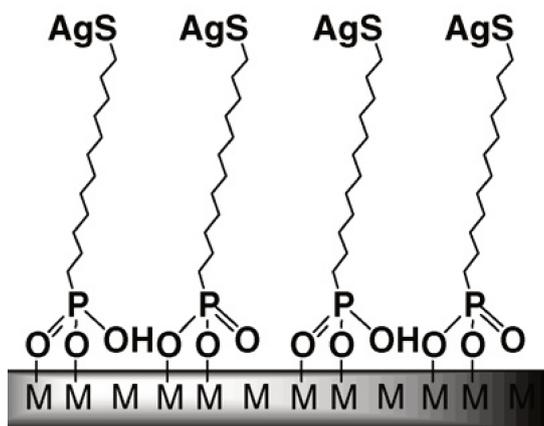


Figure g : Monocouches phosphonates terminées par des fonctions thiolates d'argent.

IV. 2. Ag₅IO₆ pentasilver hexaoxiodate

Ag₅IO₆ a fait preuve d'une excellente stabilité : mémorisation, thermique, et en présence de lumière, d'eau, de sérum physiologique, de solvants organiques, d'oxyde d'éthylène, dans l'autoclavage, etc. Le pentasilver hexaoxiodate peut être facilement synthétisé et être d'une grande pureté sous une forme qui est simple

d'utilisation et facile à déposer sur les métaux ou à incorporer dans des pansements, des gels ou des polymères. Ces propriétés proviennent de la présence d'argent, il y a, à la fois le cation Ag^+ et l'anion Ag^- , il est complexé avec de l'iode fortement oxydé. L'intérêt de l'argent anionique est de pouvoir ralentir l'inactivation d' Ag^+ par des composants des fluides corporels, et la combinaison avec l'iode permet une synergie d'action en augmentant les mécanismes antimicrobiens (5).

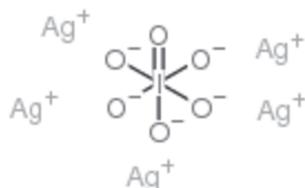


Figure h : Pentasilver hexaoxiodate Ag_5IO_6

IV. 3. Alginate-Argent

Une combinaison d'alginate - CMC (carboxyméthylcellulose) sur un pansement contenant de l'argent, est efficace contre un large spectre de micro-organismes avec un temps d'usure de 7 jours (4).

IV. 4. Les nanoparticules d'argent

Au cours des dernières années, la nanotechnologie est apparue comme une nouvelle technologie pour combattre et prévenir les maladies en utilisant des matériaux à échelle atomique. Parmi les matériaux nanométriques aux propriétés antibactériennes les plus prometteurs, figurent les nanoparticules métalliques telles que les nanoparticules d'argent.

L'émergence de la nanotechnologie, de l'électronique et des microscopes confocaux qui permettent d'afficher des dimensions de 0,1 à 100 nanomètres (nm) a permis d'étudier les matériaux à l'échelle nanométrique. Ces nanomatériaux ont révélé des propriétés, des caractéristiques et des comportements différents de ceux présentés sur des échelles macro ou micrométriques. (9)

La synthèse de nanoparticules métalliques se font en une seule étape, c'est une méthode toute particulière qui produit in situ les nanoparticules d'argent au sein même d'une matrice polymère, par utilisation d'une irradiation UV. Cette technique illustrée par la figure i, présente l'avantage d'être simple, rapide et efficace.

La formation in situ de nanoparticules d'argent se fait donc par irradiation UV des ions argent en solution aqueuse de particules de polystyrène en incorporant le polyméthylphénylsilane. Ainsi les ions métalliques sont réduits et une photo-oxydation est induite par le polyméthylphénylsilane.

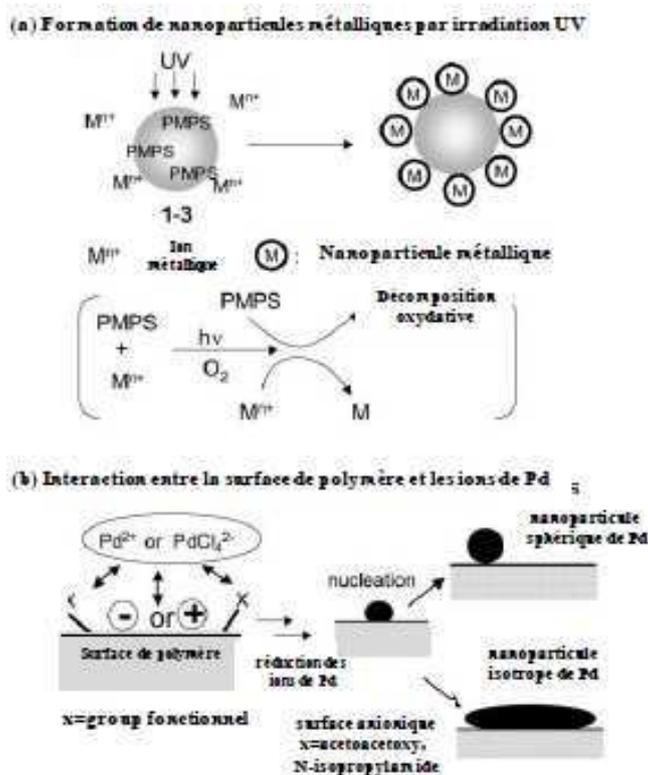


Figure i : Mécanisme de formation par irradiation UV de nanoparticules métalliques à la surface de nanoparticules de polymères (1)

Les nanoparticules d'argent sont des agents antimicrobiens puissants et à large spectre bactérien. Elles sont utilisées dans la conservation des aliments et sont scientifiquement recommandées pour le traitement de nombreuses pathologies dans divers domaines médicaux. (1)

Les particules d'argent peuvent diminuer la fixation des microorganismes à la surface des matériaux et augmenter également les propriétés antibactériennes des produits dans lesquels elles sont intégrées. (10)

En outre, l'utilisation de nanoparticules d'argent est considérée comme sûre et peut être facilement fabriquée avec de faibles coûts de production, elles peuvent être produites par ablation au laser ou par d'autres méthodes chimiques. Ces nanoparticules ont montré une activité antimicrobienne et bactéricide élevée contre les bactéries à Gram positives et à Gram négatives, y compris les souches hautement résistantes telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline. Elles possèdent également des propriétés antifongiques. (4)

V. Les limites d'utilisation de l'argent

L'utilisation de l'argent dans le domaine médical fait débat, l'efficacité et l'innocuité des ions Ag^+ sont souvent controversées. De nombreuses études se contredisent à propos des résistances microbiennes générées face à l'utilisation des ions argent. La toxicité de ces derniers est parfois dénoncée dans certains articles scientifiques mais dans autres articles ce risque est minimisé. C'est pourquoi, il est difficile de faire la part des choses et prendre position dans ce débat, il est peut-être préférable de considérer ces études au cas par cas et dans leur contexte.

V. 1. La biodisponibilité de l'ion argentique

L'activité antimicrobienne de l'ion Ag^+ dépend, évidemment, de la concentration en ions argent disponibles dans le milieu. L'argent ionique se fixe à tout composant chargé négativement tels que les carbonates, chlorures, les protéines, les sulfates, les phosphates... et forme des sels argentiques insolubles et inactifs (ex : $AgCl$ est peu soluble).

Les ions argent sont très réactifs avec le milieu, les sels ou protéines présents dans le milieu interfèrent et diminuent la quantité d'ions actifs, on sait que son activité antimicrobienne est 250 fois inférieure dans du sérum que dans de l'eau pure (4). Les conditions d'utilisation sont déterminantes de l'efficacité de l'argent, comme la lumière qui réduit les cations en atomes métalliques inertes Ag^0 (5).

V. 2. Les résistances

L'argent agit simultanément sur plusieurs sites de la bactérie, ce qui lui confère un faible risque de résistance. Si la concentration en argent est suffisante, les microorganismes sont rapidement neutralisés et n'ont pas le temps de muter. L'émergence de résistances bactériennes est donc très rare selon cette logique, contrairement aux antibiotiques (1).

Toutefois, il existe un phénomène de résistance qui a été démontré dans certaines études. En effet, après des cultures répétées de *C. albicans*, *Pseudomonas*, *E. coli* et *S. cerevisiae* en présence de concentration d'argent de 1 à 2 mmol/L, ces microorganismes ont développé des résistances par un phénomène de bioaccumulation. Certaines cellules ont développé la capacité d'accumuler des ions argent sans qu'il n'y ait d'effet nocif notable. Dans ces études, on constate la présence de plasmide dans certains microorganismes, ce plasmide contient plusieurs gènes de résistance à l'argent, ainsi que l'absence d'excrétion d'ions potassium K⁺ chez les mutants *E. coli* (1).

Depuis 1996, on a recensé de nombreuses souches bactériennes résistantes à l'argent, les souches les plus fréquemment isolées sont : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Enterobacter cloacae* et *Citrobacter freundii* (4).

Pour l'instant, le nombre de pathogènes résistants reste peu élevé, mais l'utilisation croissante de l'argent dans le milieu médical fait redouter le développement de ces mécanismes de résistance. Le danger est amplifié lorsqu'on utilise de faibles quantités d'argent, comme avec les pansements. L'exposition progressive *in vitro*, des souches bactériennes à des doses sub-léthales d'argent, c'est-à-dire à des concentrations inférieures à la CMI, provoque l'apparition de résistances (4).

Certains gènes de résistance ont été identifiés, et des études ont interprété les différents mécanismes de résistance. Des micro-organismes sont capables d'évacuer l'argent accumulé dans la cellule par une pompe d'efflux, d'autres souches neutralisent l'argent en augmentant la production de protéines ou de composés se complexant à l'argent en le rendant inactif et un processus de dé-

ionisation permet de réduire les ions Ag^+ en ion métallique Ag^0 (4). Comme pour les résistances aux antibiotiques, on a mis en évidence l'acquisition d'un plasmide chez ces souches résistantes, découlant de nombreuses mutations. Ce même plasmide peut aussi être à l'origine de résistances aux antibiotiques, on assiste alors à des cas de résistances croisées.

Toutes ces révélations nous incitent à être prudents avec le maniement des spécialités contenant de l'argent. Il serait judicieux de contrôler l'utilisation de ces produits, afin de prévenir les mésusages et de limiter l'apparition de résistances.

V. 3. La toxicité

L'exposition à l'argent peut se faire de plusieurs façons, soit par inhalation avec résorption au travers des voies aériennes et digestives, soit localement par contact direct avec la peau, les yeux ou les muqueuses, dans ces conditions, le risque est la pénétration de très petites particules de métal (11).

Le mode d'action de l'argent sur les pathogènes a été expliqué précédemment, il serait logique de croire que de la même façon le métal a une activité délétère assez forte sur de nombreux micro-organismes. On peut toutefois penser, qu'il est peu probable que l'argent agisse sélectivement sur les cellules pathogènes, et qu'il ne soit pas nocif pour cellules saines de nos tissus.

V. 3. 1. La pharmacocinétique de l'argent

La plupart des études montrent que l'argent, aux concentrations suffisantes pour avoir une activité antimicrobienne efficace, n'est pas dangereux pour notre organisme (3). Cependant, lorsqu'il est en contact avec les liquides biologiques : sueur, sang, lymphe, salive, sébum, Ag^+ se lie aux protéines présentes dans ces liquides. Il peut pénétrer ainsi dans le corps humain par différentes voies et un passage systémique est indéniable, on pourra alors observer une augmentation en argent dans le sérum si on le dose.

C'est à ce moment que l'avis des chercheurs diverge, certains affirment que l'argent est éliminé dans les urines en 2 à 5 jours, alors que d'autres montrent un phénomène de bioaccumulation. En effet, d'après certaines études l'argent

s'accumule dans de nombreux organes et une coloration bleu-gris métallique des tissus apparaît lorsque l'argent pénètre dans les cellules, cette coloration est appelée argyrie (1). On évoque aussi une résorption par voie respiratoire et digestive, ainsi une grande partie serait éliminée dans les selles (11).

Des études impliquant l'utilisation des pansements à l'argent, ont révélées que les cellules épithéliales bordant la plaie se gorgent littéralement du métal, l'argent est aussi retrouvé dans les débris cellulaires (4).

Il existe peu de données statistiques fiables sur la toxicité de l'argent, les dosages plasmatiques et urinaires de l'argent ne sont pas systématiquement mesurés lors des différentes études concernant l'argent. Parfois, lorsque ces taux sont dosés, on est averti par le manque de sensibilité des appareils classiquement utilisés, tant les concentrations en argent sont faibles.

V. 3. 2. Argyrie

L'argyrie, ou l'argyrose est une accumulation locale ou systémique du métal ou des sels d'argent dans les tissus, causant une pigmentation grisâtre caractéristique et irréversible. Ce phénomène d'accumulation est causé par une réaction photochimique qui transforme l'ion argent Ag^+ soluble en sulfate d'argent Ag_2SO_4 peu soluble. Parfois, cette coloration peut apparaître brunâtre sur les zones exposées à la lumière, ceci est dû à une stimulation des mélanocytes (11).

L'argyrie peut être localisée ou généralisée, elle est localisée lors de contact direct par pénétration de particules fines dans la peau ou les muqueuses. L'argyrie généralisée peut survenir lors de la résorption de grandes quantités d'argent, le métal pénètre dans l'organisme, entre dans le flux sanguin et se répartit dans différents organes.

Pour illustrer ce phénomène, voici quelques cas d'argyrie que l'on peut trouver dans la littérature. Une étude démontre qu'après chaque application de crème contenant de l'argent, la concentration plasmatique en argent augmente considérablement. Six heures après l'application du topique, la concentration est dosée à $50 \mu g/l$ ($N < 2.3 \mu g/l$) et est à son maximum au 10^e jour d'application. En cas d'application prolongée sur des lésions, la diffusion transcutanée est augmentée et

conduit à des dépôts pathologiques cornéens, hépatiques, rénaux et peut être à l'origine de véritables argyrismes (7).



Figure j : Cas d'argyrie avec une accumulation de particules d'argent dans la cornée et les ongles (11).

L'œil est le principal témoin de l'argyrie (figure j), les particules de métal se déposent sur l'ensemble de l'œil, sauf sur le nerf optique. La méthode de dépistage la plus sensible au niveau de l'œil et fréquemment utilisée est un examen à la lampe à fente (11). Le dosage plasmatique de l'argent reste néanmoins, la meilleure méthode permettant de quantifier la charge interne et la bioaccumulation du métal.

L'histoire de Paul Karason est souvent citée comme exemple réel du danger de l'argent. Mr Karason (figure k) était connu sous le surnom de « *Blue Man* » (« *l'homme bleu* ») ou de « *Papa Smurf* » (« *Grand Schtroumpf* »), cet homme souffrait d'argyrose. Pour soigner une dermatite qui lui rongeaient le visage, il avait utilisé un traitement qu'il fabriquait lui-même à base de nanoparticules argentiques, il s'est appliqué sur la peau cet argent colloïdal pendant 14 ans. Dans ce cas, le produit a été utilisé pour ses effets antiseptiques, parce qu'il favorise la cicatrisation des lésions, diminue les effets allergiques et stimule les défenses naturelles. Paul Karason a subi les effets secondaires de l'argent colloïdale, il a souffert d'argyrie cutanée pendant de nombreuses années avant de mourir d'une crise cardiaque en 2013, son exposition médiatique l'a rendu célèbre.



Figure k : Paul Karason est atteint d'argyrisme depuis 2007

V. 3. 3. Le danger de la bioaccumulation

L'argent, sous toutes ses formes est considéré comme non toxique pour le système immunitaire, cardiovasculaire ou nerveux, rien ne permet de suspecter des propriétés cancérigènes ou tératogènes (11).

Une étude *in vivo* démontre qu'après ingestion per os de plus de 300mg/kg de nanoparticules d'argent pendant 1 mois, des rats présentaient une accumulation dans différents tissus et des lésions au niveau du foie (1).

L'inhalation de composés argentés solubles peut provoquer une coloration des alvéoles et tissus bronchiques, mais on ne décèle pas d'atteinte à la santé (11). L'argent passe aussi dans la circulation sanguine, jusqu'à se déposer dans le foie, les reins, la cornée et bien d'autres tissus. L'argent s'est montré cytotoxique lors d'étude *in vitro*, il s'est attaqué aux fibroblastes, aux kératinocytes et aux hépatocytes (4).

Des études *in vitro* ont mis en évidence l'activité cytotoxique de la sulfadiazine argentique sur les kératinocytes humains. De façon générale la diffusion de l'argent conduit à une surcharge tissulaire argentique, ces dépôts tissulaires peuvent se faire dans le cerveau et être la cause de complications neurologiques. Il a d'ailleurs été rapporté la survenue d'un coma chez un grand brûlé après application de sulfadiazine argentique, et l'examen histologique après autopsie révélait une concentration importante d'argent dans le tissu cérébral de 823 ng/g ($N < 6$ ng/g) (7).

Certains travaux sur des nanoparticules d'argent n'ont démontré aucun effet nocif sur les cellules de mammifères. Alors que d'autres études, utilisant des nanoparticules d'argent à des doses très importantes aussi sur les cellules de mammifères, ont mis en évidence une cytotoxicité sur plusieurs lignées cellulaires, telle qu'une perte d'identité cellulaire, une diminution de la prolifération et des modifications structurelles (1). Des cas de toxicité ont été décrits avec l'utilisation de pansements composés de nanoparticules d'argent, on a observé une argyrie réversible à l'arrêt du traitement, une élévation des enzymes hépatiques et un dosage élevé d'argent plasmatique a été mesuré (4).

On a observé une altération de la fonction rénale et l'apparition d'un œdème aigu pulmonaire, chez une patiente qui recevait des applications de sulfadiazine argentique quotidiennement. Cette femme souffrait d'un *pyoderme gangrenosum* (dermatose neutrophile inflammatoire), d'un syndrome de *Gougerot-Sjögren* et d'une sclérodémie, elle recevait une corticothérapie générale et de la sulfadiazine argentique en application locale quotidiennement sur les lésions, soit 200g par jour, ce qui représente 4 tubes par jour. Après trois semaines de traitement, la clairance de la créatinine s'est effondrée et huit jours plus tard, sont apparus un œdème pulmonaire, une leucopénie et une oligoanurie. On a relevé la concentration en argent dans le sang à 1818 nmol/l (N < 92 nmol/l) et dans les urines à 1381 nmol/l (N < 9nmol/l), alors que le taux sanguin de sulfadiazine était indétectable, aucun dépôt d'argent rétinien n'a été observé. Après l'arrêt de sulfadiazine argentique, sans changement du traitement de fond (corticothérapie) et plusieurs séances d'hémodialyse, l'évolution clinique et biologique de la patiente étaient favorables (7). Les spécialistes affirment que l'insuffisance rénale aiguë est causée par une toxicité rénale directe de l'argent et suspectent fortement une toxicité par dépôts tissulaires d'argent. Le taux d'argentémie de la patiente est très élevé (20 fois la norme), mais devant l'absence de dépôts cutanés, on ne peut parler d'argyrie. Aucune preuve formelle n'est apportée par ce cas isolé, mais l'argentémie très augmentée et l'absence d'autres causes évidentes permettent de croire en une toxicité directe des ions argent chez cette patiente.

Toutes ces expériences ont été réalisées avec des quantités d'argent qui ne sont pas comparables à celles utilisées chez l'Homme dans le domaine médical, ces travaux ne reflètent pas les conditions d'utilisation de l'argent ionique en

thérapeutique. La plupart des cas présentés précédemment restent des cas isolés et ne sont pas significatifs des effets de l'emploi de l'argent.

V. 3. 4. Ecotoxicité

L'argent fait partie de ces métaux lourds polluant les mers et océans, au-delà de 0,4 ng/litre, l'argent est considéré comme un indicateur de pollution.

Les organismes marins ont une forte capacité d'accumulation de l'argent, ainsi on en retrouve dans la chair des poissons et mollusques. L'argent est cependant très toxique pour de nombreux organismes à sang froid et les larves de mollusques

L'être humain en supporte des doses bien plus élevées que ces organismes. L'absorption d'argent dans la circulation du sang de l'organisme humain ne semble pas avoir d'effet direct en dessous d'un certain seuil.

Chapitre 2 : Les applications de l'argent

L'argent métallique est un élément couramment utilisé dans de nombreux domaines. L'argent présente de nombreux avantages, tels que la faible toxicité et une bonne biocompatibilité avec les cellules humaines, une activité antibactérienne à long terme, due à une libération ionique soutenue et une faible résistance bactérienne à long terme.

L'argent a de nombreuses utilisations, notamment industrielles et technologiques. Sa forte conductivité et ses qualités antibactériennes en font un métal indispensable. En effet, il est très utilisé dans les soudures et les alliages pour brasures, la dentisterie, les semi-conducteurs, les batteries, la verrerie, les puces LED, les réacteurs nucléaires, l'énergie solaire ou photovoltaïque, la médecine, la photographie, les puces RFID, les écrans tactiles, la purification de l'eau et beaucoup d'autres utilisations industrielles.

Bien entendu, toutes ces applications ne seront pas développées dans ce chapitre, le sujet reste centré sur les domaines touchant de près ou de loin à la santé tels que l'agro-alimentaire et le médical.

I. Domaine agro-alimentaire

Les premières fois que l'argent a été utilisé pour ses propriétés antibactériennes, ce fut dans le domaine de l'agro-alimentaire. L'histoire raconte que lors de la conquête de l'ouest américain, les pionniers protégeaient leur réserve d'eau en plaçant des pièces de monnaie en argent dans leurs outres ou leurs barriques. Nous pouvons ainsi retracer des siècles d'usage alimentaire de ce métal, mais ce serait s'écarter du sujet, je préfère traiter quelques exemples plus actuels.

I. 1. Hygiène et conservation

Dans l'industrie agro-alimentaire, on utilise l'argent pour prévenir les contaminations microbiennes et l'apparition d'un goût métallique. En effet, pour les préparations et manipulations de liquides alimentaires tels que les huiles essentielles, les sirops, les jus de fruits... des récipients et des instruments en argent sont fréquemment utilisés (1).

En Chine et au Japon, certains compléments alimentaires contiennent de l'argent, le but étant d'augmenter la durée de conservation. Au Mexique, on peut trouver le Microdyn[®] en supermarché, c'est un colloïde d'argent utilisé pour prévenir la contamination des fruits et légumes. Ce colloïde est parfois retrouvé dans la composition des filtres d'acheminement d'eau potable (1).

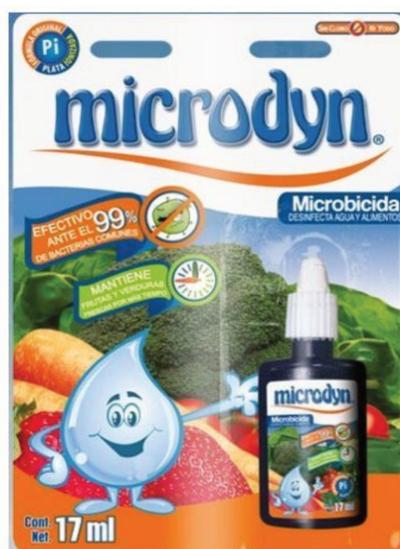


Figure I : Microdyn[®], colloïde d'argent en vente au Mexique

Des sociétés américaines ont saisi le potentiel antibactérien de l'argent et l'ont intégré à leurs produits. De fait, la société Blue Moon Goods LLC a conçu des boîtes en plastique en incorporant des nanoparticules d'argent, ces boîtes sont destinées au stockage et à la conservation des denrées alimentaires.

Aussi, la société A-DO Global Company a élaboré un film alimentaire en plastique dans lequel sont impliqués des particules de phosphate de calcium biodégradable comportant des nanoparticules d'argent. Ces particules de phosphates sont un appât pour les microorganismes, lorsque ceux-ci se trouvent au contact du film alimentaire, ils dégradent le phosphate de calcium pour se nourrir des minéraux ainsi libérés, l'argent est alors progressivement délivré sous sa forme d'ion Ag⁺. L'activité biocide et anti-biofilm de ce film alimentaire a été démontré sur plusieurs souches microbiennes dont *P. aeruginosa* et *C. albicans* (1).

I. 2. Traitement de l'eau

Les circuits de distribution d'eau sont étroitement surveillés pour assurer la qualité de l'eau qui arrive dans nos foyers. La *Legionella* est le fléau du réseau de distribution d'eau, cette bactérie est à l'origine d'une maladie émergente et potentiellement mortelle, la légionellose, elle entraîne une infection pulmonaire aigüe. Cette bactérie a une grande affinité pour les systèmes modernes d'alimentation en eau et contamine notre eau potable.

Pour empêcher le développement de différents agents infectieux, dont la *Legionella*, dans ces circuits de distribution, on utilise les nanoparticules d'argent. Des études attestent de l'efficacité antimicrobienne de filtres de polyuréthane, de céramique et de charbon actif dans lesquels ont été incorporés des nanoparticules d'argent. De même, des membranes de filtration en polysulfone sont imprégnées avec des nanoparticules d'argent, on constate alors qu'elles inhibent la croissance de *P. mendocina*, réduisent la viabilité d'*E. coli* et favorisent l'élimination de virus.

De la même façon, on a créé des systèmes de filtration de l'air avec une membrane de charbon actif dans laquelle on a intégré des nanoparticules d'argent (1).

II. Domaine médicale

L'argent est reconnu dans le monde médical, comme agent antimicrobien efficace, en effet, l'utilisation des dispositifs médicaux ou médicaments contenant de l'argent fait partie d'une longue histoire en médecine. Ces produits fournissent de l'argent topique sur la zone ciblée et ont un faible risque de résistance bactérienne lorsqu'ils contiennent une dose efficace.

Il existe beaucoup de dispositifs médicaux à l'argent, certains sont encore à l'état de prototype ou en essai clinique, d'autres sont actuellement commercialisés ou déjà retirés du marché après un temps de commercialisation plus ou moins long.

Certains produits ont fait leurs preuves et apportent des résultats à la hauteur de leurs attentes tels que les amalgames dentaires, les prothèses orthopédiques utilisées dans les chirurgies reconstructrices carcinologiques, les cathéters veineux centraux imprégnés de sulfadiazine argentique et de chlorhexidine, les pansements, les textiles ou les lentilles ophtalmiques. Pour d'autres les résultats escomptés ne sont pas atteints, par exemple les cathéters veineux centraux uniquement recouvert d'argent, les sondes d'intubations endotrachéales à l'argent ou les sondes urinaires à l'argent, les prothèses de renfort pariétale à l'argent, les ciments orthopédiques qui semblent engendrer une certaine neurotoxicité ou encore les prothèses valvulaires qui peuvent donner des réactions thromboemboliques sévères.

Certes, il y a un grand intérêt dans l'utilisation de l'argent, il est clair que l'efficacité antimicrobienne de l'argent n'est plus à prouver. Il faut cependant rester prudent face à l'utilisation de ce type de matériau, surtout lorsqu'il s'agit de dispositifs médicaux implantables, comme nous l'avons soumis précédemment, l'argent peut dans certains cas être toxique (12).

II. 1. En chirurgie

II. 1. 1. Prothèses vasculaires

Plusieurs milliers d'implants vasculaires sont posés chaque année dans le monde entier, on dénombre plus de 50 000 poses d'implants vasculaires en France. Cette intervention est à risque infectieux élevé et malheureusement, on assiste encore à de nombreux cas d'infection vasculaire sévères qui mettent en jeu le pronostic vital des patients. En effet, le taux de mortalité suite à une infection de prothèse vasculaire varie de 25 à 88% selon la localisation. Une prothèse vasculaire est un dispositif médical invasif, elle est implantée dans les vaisseaux sanguins du patient dans le but de remplacer une partie endommagée du vaisseau. Les matériaux principalement utilisés dans ce type de prothèse sont le polyéthylène téréphtalate (PET) et le polytétrafluoroéthylène (PTFE), ces prothèses donnent de bons résultats cliniques, mais il reste tout de même un risque thrombotique et infectieux lié à un certain manque de compliance.

Il existe deux types d'infections causées par les prothèses vasculaires, tout d'abord les infections précoces qui apparaissent dans les 4 mois suivants l'intervention, il s'agit notamment de sepsis présentant des signes infectieux locaux et des dysfonctionnements prothétiques. Ensuite, il y a les infections tardives qui se révèlent au-delà des 4 mois suivants la pose de l'implant, dans ce cas l'état général du patient se dégrade très rapidement, il sera enclin à de fortes fièvres et des douleurs abdominales. Les pathogènes mis en cause dans ces infections nosocomiales sont assez nombreux, mais on retrouve régulièrement, *Pseudomonas aeruginosa* qui est une bactérie lymphatique et hématogène, *Escherichia coli* faisant partie de la flore digestive et dans 24 à 36% des cas *Staphylococcus epidermidis* qui est très présent sur la peau.

L'argent semble être une solution pour lutter contre ces infections, l'antibiothérapie n'est pas toujours possible et connaît de plus en plus de problèmes de résistance. L'argent a été intégré à certaines prothèses vasculaires afin de diminuer les infections vasculaires.

Il existe sur le marché français, des prothèses vasculaires à l'argent telles que L'intergard silver[®] et Silvergraft[®].

La prothèse intergard silver[®], de la société Maquet, est la première prothèse à l'argent commercialisée. Elle est en polyester, l'argent est placé dans le collagène qui est ensuite enduit sur la prothèse dont les fibres sont tricotées ou tissées. Elle libère de l'argent pendant une semaine, cette libération n'est pas homogène, elle est intense le premier jour et diminue au cours du temps. Il est vrai que la plupart des infections ont lieu lors de l'implantation de la prothèse ou dans les jours suivant l'intervention, de plus elle permet de prévenir les infections causées par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

La Silvergraft[®], commercialisée par la société B Braun, est une prothèse vasculaire façonnée d'un tricot en polyester imprégné de gélatine bovine et d'une couche argent métallique, cette technique de fabrication permet d'obtenir une cinétique de libération prolongée et inhibe l'adhérence microbienne. En effet, les études des suivis révèlent qu'un an après la chirurgie vasculaire, 98% de l'argent initial est encore présent. Ces prothèses vasculaires imprégnées à l'argent sont généralement posées suite à l'infection d'une première prothèse vasculaire classique (12).



Figure m : Prothèse vasculaire
Silvergraft[®] (12)

Une prothèse a été mise à l'étude au service de bactériologie de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille en collaboration avec l'unité INSERM U1008, il s'agit de la polyéthylène téréphtalate fonctionnalisée à la cyclodextrine et imprégnée à l'argent (PET-CD-Ag). Lors de cette étude, la prothèse innovante a été confrontée à d'autres prothèses déjà mises sur le marché dont la

Silvergraft® et l'intergard silver®, ainsi qu'une prothèse vasculaire en PET tissée (Polythèse Pérouse Médical) qui est notamment utilisée pour les artères de gros calibres, elle a été imprégnée dans une solution de sulfate d'argent.

Pour évaluer et comparer les différentes prothèses, on a déterminé le temps de réduction bactérienne (Kill time), les taux de réduction bactérienne ont été relevés au temps zéro, c'est-à-dire à l'inoculum, après 3h et 24h de contact direct des prothèses avec les souches bactériennes. Pour ce test, les six souches bactériennes les plus couramment retrouvées dans les infections de prothèses vasculaires ont été utilisées, les prothèses ont donc été mises en contact avec trois souches bactériennes à Gram positif, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et SARM, et trois souches bactériennes à Gram négatif, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans tous les cas et pour toutes les prothèses les bactéries à Gram positif sont totalement éliminées après 24h de contact, mais pour la prothèse PET-CD-Ag la réduction bactérienne est nettement plus forte, dès les trois premières heures les trois souches bactériennes sont pratiquement éliminées. Les souches bactériennes à Gram négatif sont éliminées dès les trois premières heures par presque toutes les prothèses, seule la Silvergraft® présente un taux de réduction bactérienne plus faible.

Pour chaque souches bactériennes la prothèse actuellement en étude montre une efficacité très intéressante, ce dispositif médical a très certainement un bel avenir devant lui. Les trois autres prothèses se montrent elles aussi très performantes sur toutes les souches bactériennes testées. La prothèse Silvergraft® montre une plus faible efficacité dans les premiers temps de contact avec les bactéries à gram négatif, il se pourrait que cet écart soit dû au fait que l'argent qui enrobe la prothèse est sous forme métallique, or on sait maintenant que l'argent est beaucoup plus efficace sous forme ionique (12).

II. 1. 2. Prothèses valvulaires cardiaques

Les valves Silzone® ont été très utilisées dans les années 90, elles ont été communément employées dans des reprises de prothèses valvulaires infectées, ou en prévention d'endocardites dans le remplacement de valves natives. Ce sont des valves à ailettes sur lesquelles on a posé un anneau valvulaire et on effectue un

dépôt d'argent métallique en utilisant la méthode de *l'ion-beam-assisted deposition*. Ces prothèses valvulaires ont été retirées du marché dans les années 2000 (12).

II. 1. 3. Cathéters veineux centraux et péritonéaux

En milieu hospitalier, les infections sur cathéters veineux centraux sont encore trop fréquentes, afin de limiter ces infections, on a développé des cathéters veineux centraux à l'argent. Ils sont présents en grand nombre sur le marché français, le mode d'intégration de l'argent au dispositif est différent selon le cathéter.

Pour certains, on utilise la méthode dite *ion-beam-assisted deposition* *Spi-Argent Spire corp*, le cathéter est recouvert d'une couche uniforme de 1 μ m d'argent.

Pour d'autres, on intègre l'argent au sein même du cathéter en l'incluant dans la composition du polyuréthane, associé au carbone et au platine. Cette technique permet un mécanisme d'oxydoréduction entre l'argent et le platine, avec le carbone pour conducteur de la réaction, ce phénomène entraîne relargage progressif des ions argent. Le polyuréthane est un matériau ayant une forte hygroscopie, la matière attire aisément l'eau, ainsi l'argent métal est rapidement mis en solution et peut exercer son action antibactérienne. Il s'agit du procédé *Oligon*[®] mis en place par la société Edwards, les cathéters conçus à partir de cette méthode sont les *Cathéters Vantex*[®].

Une autre méthode consiste à incorporer ioniquement les ions argent à une zéolite bio-inerte à base d'aluminosilicate qui est un complexe tridimensionnel d'aluminosilicate à l'intérieur duquel on intègre des ions argent. On parle ici de la méthode *Agion*[®] développée par la société Vygon, cette société est à l'origine des cathéters *Multicath Expert*[®]. Par cette procédure, on substitue l'ion argent par les électrolytes du liquide biologique, on obtient ainsi une libération lente et régulière de l'argent par les surfaces du cathéter.

Enfin, on compte également un procédé qui utilise de la Chlorhexidine en association à l'argent, par exemple les cathéters *Arrowgard blue+*[®] produit par la société Teleflex. Ce sont des cathéters centraux recouverts d'argent et de chlorhexidine qui est un agent cationique à la fois bactéricide et fongicide, ainsi on combine l'action de ces deux produits sur les micro-organismes. Dans un premier

temps, ce sont les faces externes des cathéters qui ont été imprégnées, au cours de leur utilisation, on a imprégné les deux faces pour une meilleure efficacité.

Il existe également des cathéters péritonéaux à l'argent, ils ont beaucoup été utilisés pour diminuer des infections sur la zone d'ouverture cutanée et sur le trajet du cathéter. Ils ont été développés dans le but de réduire la contamination bactérienne et l'incidence des péritonites (12).

II. 1. 4. Prothèses orthopédiques

Les prothèses orthopédiques sont pour la plupart des dispositifs médicaux invasifs, leur utilisation ne fait qu'augmenter, notamment chez les sujets âgés. Le caractère invasif de ces prothèses et la fragilité des patients concernés confèrent un risque élevé d'infection post opératoire.

De plus, le matériel orthopédique est couramment colonisé par des pathogènes particulièrement agressifs et formant des biofilms à la surface des prothèses quasiment impénétrables par les antibiotiques. Les infections succédant à la pose d'une prothèse sont extrêmement difficiles à traiter et génèrent de lourdes complications pouvant être fatales.

Pour pallier ces dangers, on a créé différents types de prothèses imprégnées à l'argent, ainsi les méga-endoprothèses à l'argent sont fréquemment employées dans les chirurgies des cancers, ce sont des prothèses faites d'hydroxyapatite coaté à l'argent.

En chirurgie réparatrice, on utilise aussi du ciment orthopédique à l'argent, conçu à base de polyméthylmétacrylate à l'argent, singulièrement nommé le Nanosilver[®] et des fixateurs externes en acier inoxydable recouvert d'argent, ce sont des produits habituellement utilisés pour maintenir un membre fracturé (12).

II. 1. 5. Implants de renfort de paroi

Lors des interventions chirurgicales de cure de hernie inguinale, crurale ou encore ombilicale, ou lors de chirurgie vasculaire avec éventration, on pratique une plastie prothétique, on recouvre l'orifice pariétal défailant par un tissu synthétique à base de nylon ou de polyester. Ce tissu fait alors office de rustine, il

agit comme un tuteur et guide la cicatrisation, c'est le principe de la « réparation par plaque ».

Alors qu'on les nomme encore « plaques de treillis », ces tissus tendent à être de plus en plus souples et légers. On cherche à les rendre toujours plus technique, ainsi la société Gore a anecdotiquement coaté des plaques à l'argent. La Dualmesh Plus[®] fut alors créée, elle se compose de polytétrafluoroéthylène qui est une structure microporeuse, dans laquelle vient s'insérer du diacétate de chlorhexidine associé au carbonate d'argent et les actions de ces deux agents anti-infections coopèrent synergiquement (12).

II. 2. En soins continus

II. 2. 1. Sondes médicales

II. 2. 1. 1. Sondes urinaires

Les infections nosocomiales sont un réel problème dans le système de soins, tous les jours des soignants et des scientifiques travaillent ensemble pour trouver des solutions face à cette difficulté. On sait, qu'un grand nombre des infections nosocomiales provient majoritairement du sondage urinaire, les patients sondés sont des patients à haut risque d'infection et les sondes urinaires constituent une excellente zone de prolifération bactérienne.

C'est pourquoi des sondes urinaires à l'argent ont été mises au point, leur pouvoir antimicrobien et anti-adhérent permet de limiter les infections urinaires. Ces sondes sont élaborées à partir, soit de latex, soit de silicone, coatés à l'argent et associé à un hydrogel, ces dispositifs ne sont pas encore commercialisés pour le moment, mais apporte une certaine confiance en l'avenir (12).

II. 2. 1. 2. Sondes d'intubation endotrachéales

Comme pour le sondage urinaire, l'intubation endotrachéale est un geste qui engendre un risque infectieux élevé, il se pratique généralement chez des patients déjà fragilisés et peut sembler agressif. Le problème majeur faisant suite

aux intubations est le risque de pneumopathies, ces pneumopathies peuvent se développer rapidement et on estime qu'elles sont fatales dans 40% des cas.

Les services les plus touchés sont les services de réanimation et les services d'anesthésie, malgré une hygiène rigoureuse, une prévention particulière et une bonne prise en charge thérapeutique, ces pneumopathies tuent encore de nombreux patients dans nos hôpitaux.

Des sondes d'intubations endotrachéales à l'argent sont à l'étude en ce moment, ces dispositifs encore non commercialisés, sont élaborés dans le but de réduire l'incidence des pneumopathies résultantes d'une intubation (12).

II. 2. 2. Pansements

Les dispositifs médicaux utilisant l'argent pour ses propriétés antimicrobiennes les plus répandus actuellement sur le marché, sont certainement les pansements à l'argent. De part la variété de pansements existant, on a un éventail d'indications très large, ils sont désormais capables de traiter une multitude de plaies infectées ou présentant un risque infectieux ou un retard de cicatrisation dû à une colonisation bactérienne critique.

Ils sont indiqués dans le traitement de plaies aiguës telles que des brûlures de second degré, des dermabrasions, des zones donneuses de greffe et des plaies postchirurgicales, mais aussi dans le traitement de plaies chroniques telles que des ulcères de jambe, des escarres ou des plaies de pied diabétique. De manière générale, l'efficacité de ces pansements est surtout affirmée par une réduction de la profondeur de la plaie ou une diminution de la surface de la plaie.

Les pansements qui nous intéressent sont des pansements actifs puisqu'ils sont conçus pour créer un microenvironnement propice à la cicatrisation. Il existe de nombreuses catégories de pansements à l'argent, chacun est doté de technologies distinctes et utilise l'argent sous des formes différentes comme illustré dans le tableau en Annexe 1 (12).

L'argent est incorporé dans les pansements sous deux formes chimiques principales, il s'agit classiquement de l'argent métallique retrouvé dans les pansements aux nanocristaux, et de composés argentiques comme le sulfate d'argent. L'argent métallique est relativement insoluble mais, par une réaction

d'oxydoréduction, le métal se livre à un relargage des ions Ag^+ en petite quantité au contact de l'humidité. Et l'on sait qu'il suffit d'augmenter la surface de contact entre l'argent et l'interface aqueuse pour accélérer ce processus d'oxydation et accroître la libération des cations.

Les composés argentiques associent un cation d'argent et un anion ou toute autre espèce chargée négativement, au contact d'un environnement aqueux, le complexe se dissocie et libère l'ion Ag^+ , les modalités de cette réaction dépendent évidemment de la nature de l'anion utilisé.

La distribution de l'argent à l'intérieur du pansement influence grandement l'efficacité du pansement dans la destruction des pathogènes, en effet plus la surface de contact entre l'argent et le germe est importante meilleure en sera l'efficacité.

La façon d'introduire l'argent dans le pansement diffère selon le type de pansement et l'indication du dispositif, il est parfois appliqué en une couche superficielle sur l'interface de contact avec la plaie, d'autres fois il est incorporé à la matrice, ou encore absorbé dans le pansement comme c'est le cas pour l'Actisorb® plus qui est un pansement au charbon.

La cinétique des pansements à l'argent représente un intérêt majeur, en contrôlant le relargage des ions Ag^+ , le pansement s'adapte au besoin de la plaie sur toute sa durée d'utilisation. Les caractéristiques de la libération des ions actifs dépendent bien entendu des facteurs vus précédemment, la nature de l'argent et son incorporation au pansement, mais aussi au type de matériau-véhicule, ce qui laisse place à de nombreux mécanismes différents.

Tous les pansements ont un point commun, la libération d'argent est toujours contrôlée par le contact avec les exsudats, le pouvoir antimicrobien du pansement est alors différent selon les types de supports utilisés, le pouvoir absorbant du matériau régule alors la libération d'argent actif au sein de la plaie. Lorsque le pansement est à saturation, l'argent n'est alors plus relargué dans l'environnement aqueux, et par ce mécanisme on évite en théorie le risque de surdosage.

Et qu'en est-il de la quantité d'argent contenu dans les pansements ? Une étude *in vivo* a comparé les différentes propriétés chimiques, physiques et

antibactériennes de nombreux pansements à l'argent que vous pouvez retrouver dans le tableau 2, et il n'a été retrouvé aucune corrélation entre la quantité d'argent insérée dans ces dispositifs médicaux et la quantité d'argent relarguée dans la plaie. Par conséquent, l'efficacité du pansement ne dépend pas de sa teneur en argent (8).

	Contenu en argent (mg/100cm ²)	Quantité d'argent relargué dans de l'eau pure (µg/100cm ²)		Activité antimicrobienne dans des exsudats reconstitués 48h après réinoculation du germe
		Après 3h	Après 48h	
Aquacel[®] AG	9	3.2	17	Excellente
Acticoat[®] Absorbant	104	555	3011	Excellente
Release[®] Ag	113	0.07	64	Bonne (réduction de la charge bactérienne)
Biatain[®] Ag (mousse de PUR)	77	4.6	102	Bonne (réduction de la charge bactérienne)
Polymem[®] Ag (mousse de PUR)	13	0	70	Positive
Urgotul[®] Ag	14	0.53	49	Bonne
SilvaSorb[®] Gel	6	5.4	111	Positive

Tableau 2 : Comparaison du contenu en argent, du taux d'argent relargué et de l'activité antibactérienne de sept pansements à l'argent (8)

En somme, voici une brève synthèse des divers pansements présent aujourd'hui sur le marché.

II. 2. 2. 1. Pansements à base d'argent ionique

Aquacel[®] Ag par ConvaTec est un pansement hydro fibres, c'est une forme de pansement hydro colloïde, donc non tissé, qui possède un grand pouvoir d'absorption. Les fibres de CMC sodique sont imprégnées d'argent, les fibres absorbent l'humidité de la plaie et forme un gel dans lequel se fixe les ions sodium et les ions Ag⁺ sont ainsi libérés.

On obtient par ce procédé une libération lente et continue d'Ag⁺ et un certain équilibre chimique se met en place, la concentration d'argent actif au sein de la plaie est maintenue car l'argent consommé est immédiatement compensé par l'argent libéré. Par un procédé purement mécanique le gel cohésif formé par l'hydrofibre emprisonne les micro-organismes pathogènes en son sein et l'argent agit directement à l'intérieur du pansement.

Ce pansement est indiqué dans le traitement des plaies chroniques ou aiguës infectées ou à risque d'infection, mais il est essentiellement utilisé sur les escarres, les ulcères de la jambe et les brûlures détergées et exsudantes.

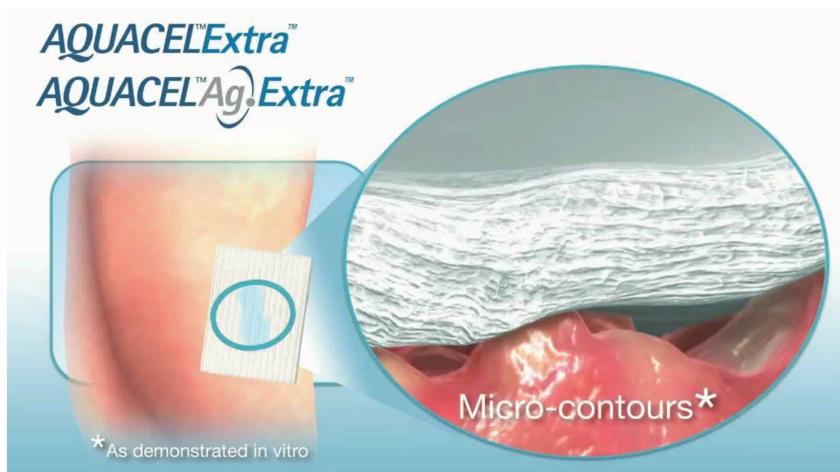


Figure n : Coupe de pansement Aquacel Ag[®]

Cuticerin[®] de Smith & Nephew est une interface, un maillage imprégné d'un corps gras associé à l'ion argent et possédant un très grand pouvoir de

cicatrisation. Il est indiqué dans le traitement des brûlures de toutes profondeurs mais uniquement dans les phases de bourgeonnement et d'épidermisation, on le change au moins tous les deux jours.

Cellosorb[®] Ag chez Urgo est conçu d'une trame en polyester recouverte de particules de CMC et vaseline, cette interface est imprégnée de sel d'argent. Par cette technologie l'ion argent est libéré au contact des exsudats sur une durée de plusieurs jours, ce qui donne un certain confort au patient ainsi qu'au soignant, puisque on peut renouveler le pansement tous les 3 jours. D'autant plus que ce pansement est indiqué dans le traitement des plaies chroniques et aiguës, mais surtout des plaies exsudatives présentant un risque d'infection, telles que les escarres, les ulcères et les brûlures.

Askina[®] Calgitrol Ag du laboratoire B Braun, est un pansement très utilisé pour le recouvrement de toutes sortes de plaies exsudatives, superficielles ou profondes, infectées ou non infectées, comme les ulcères veineux, les brûlures du second degré, les escarres et sites de donneurs de greffe. Ce dispositif est formé d'une matrice d'alginate de calcium, dans laquelle ont été dispersées des molécules d'alginate d'argent, sur une mousse de polyuréthane. Cette technologie permet au patient de garder le pansement jusqu'à quatre à six semaines (8).

II. 2. 2. 2. Pansements à base d'argent hydroactivé

Biatain[®] ou Contreet[®] est un pansement extrêmement répandu et très utilisé aussi bien en ville qu'en milieu hospitalier, il provient du laboratoire Coloplast et est indiqué dans le soin des escarres et ulcères infectés ou à risque d'infection. Il est fait de mousse en polyuréthane et d'une partie hydrocellulaire imprégnée d'argent hydroactivé. Au fur et à mesure que la mousse absorbe l'exsudat l'argent actif est libéré dans la plaie. Il peut être gardé jusqu'à une semaine ou jusqu'à saturation de la matrice absorbante (8).

II. 2. 2. 3. Pansements à l'argent élémentaire

Release[®] Ag ou Silvercel[®] de chez Johnson&Johnson est un pansement d'alginate de calcium, c'est un polymère d'origine végétale qui a de fortes propriétés absorbantes, ainsi que des propriétés hémostatiques et des propriétés de détercion

des nécroses. Dans ce type de pansement l'alginate est associé à des ions argent pour accélérer la cicatrisation et prévenir du risque infectieux.

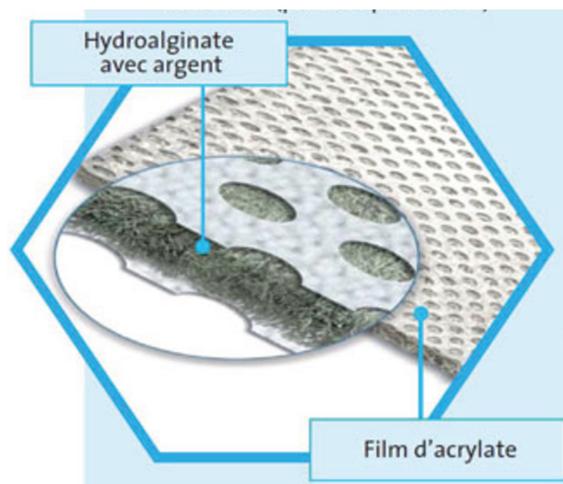


Figure 0 : Schéma de coupe de pansement
Release Ag®

Les fibres d'alginate sont en fait imprégnées d'argent élémentaire, ainsi la libération des ions Ag^+ se fait par un processus dynamique déclenché par le contact avec les exsudats, lorsque le pansement est saturé il devient inactif.

Il est indiqué dans le traitement des plaies chroniques à exsudations modérées ou importantes, en effet, il fait partie de la prise en charge des brûlures partielles à déterger ou même exsudatives, on l'utilise aussi dans les prises de greffes hémorragiques, la durée de port peut aller jusqu'à sept jours et le pansement peut rester actif pendant deux semaines (8).

II. 2. 2. 4. Pansements au sulfure d'argent

En additionnant le sulfure et l'argent, on obtient une double action antimicrobienne, qui s'explique par l'affinité du sulfure pour les molécules d'ADN, comme nous l'avons vu en première partie dans le mécanisme d'action de la sulfadiazine argentique (4).

L'inconvénient de ces pansements est qu'ils nécessitent un renouvellement régulier, ils doivent être changés toutes les 24 à 72 heures en

moyenne, ce qui représente une charge de travail importante pour les soignants et un inconfort récurrent pour le patient.

laluset[®] plus est un pansement à base d'acide hyaluronique, conçu par Genévrier, il est indiqué dans le soin des brûlures du troisième et second degré profondes et des plaies infectées. Il s'agit d'une compresse imprégnée de hyaluronate de sodium et de sulfadiazine argentique.

Altreet[®] Ag de chez Coloplast est utilisé dans le traitement des brûlures infectées ou à risque infectieux. C'est un tulle imprégné de particules de CMC et de vaseline, la trame de polyester est recouverte de sulfadiazine argentique et les ions actifs sont libérés au contact de la plaie.

II. 2. 2. 5. Pansements à l'argent métallique

Actisorb Ag[®] plus par Johnson & Johnson est un pansement à base de charbon, permettant une absorption conséquente et un drainage des germes et des exsudats, son indication est très large mais il est principalement utilisé dans la phase de détersion des brûlures infectées ou à haut risque infectieux (13).

Cependant, il est aussi la première prise en charge thérapeutique dans les soins de toutes les plaies avec contamination microbienne, avec infection ou odeur, on l'utilise sur des plaies ulcératives, des plaies de cancers végétants, des plaies traumatiques ou des plaies chirurgicales, il peut être porté pendant sept jours tant qu'il n'est pas saturé.

L'argent contenu dans le pansement est en fait absorbé dans le charbon, il n'y a donc pas de libération d'argent dans l'environnement, l'action de ce pansement est purement mécanique. Le charbon absorbe les germes pathogènes contenus dans l'exsudat, et l'argent métallique contenue dans le charbon se charge d'éliminer ces micro-organismes (8).

II. 2. 2. 6. Pansements au sulfate argentique

Urgotul[®] Ag est conçu par Urgo, il est indiqué dans le traitement local des brûlures du second degré présentant des risques de surinfection, des plaies chroniques, des plaies chirurgicales et pour les peaux périlésionnelles fragilisées. Il

possède la même technologie que pour les pansements vus précédemment, la trame de polyester imprégnée de sulfure d'argent est recouverte de particules de CMC et vaseline. La technique est identique à celle décrite pour les pansements au sulfure d'argent (8).

II. 2. 2. 7. Pansements aux nanocristaux d'argent

Acticoat® produit par Smith & Nephew, se compose de trois couches, deux couches de fibres de polyéthylène de haute densité recouvertes d'argent entre lesquelles, on a inséré une couche de polyester non tissé et très absorbant.

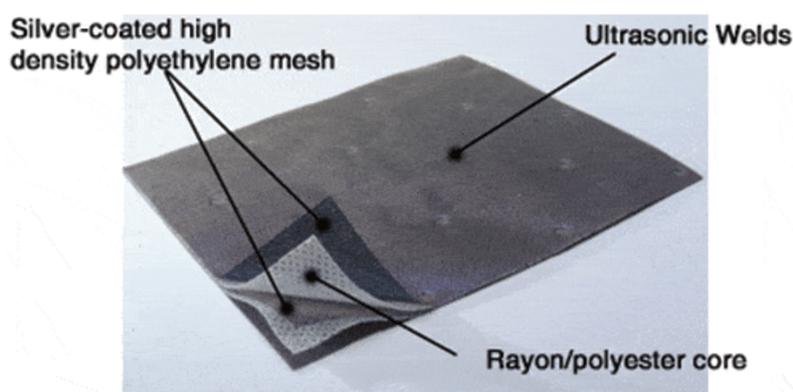


Figure p : Pansement Acticoat®

L'argent est déposé sur les mailles du polyéthylène par vaporisation, au contact de l'eau ou l'air, il se produit une formation d'oxyde d'argent qui se dissocie très rapidement en ion argent, ces cations sont ainsi libérés avec quelques radicaux formés. On obtient ainsi le relargage d'un bolus d'argent dans un premier temps, puis une libération continue d'ions Ag⁺ et d'argent métallique sur quelques jours, l'argent métallique lâché dans l'environnement de la plaie fournira des cations après oxydation. Il est indiqué dans le soin local des plaies infectées ou à risque élevé d'infection et le patient peut garder le pansement jusqu'à saturation (8).

II. 2. 2. 8. Pansements gélifiant contenant de l'argent

Les plaies chroniques telles que les ulcères veineux de jambe exercent un effet considérable sur le bien être des patients qui en souffrent. Ces plaies sont un réel fardeau autant pour les patients que pour les soignants, ces ulcères veineux

sont un fléau pour les systèmes de santé du monde entier, et les coûts de traitements associés sont estimés à 6 milliards d'euros.

La qualité de vie des patients se détériore considérablement lorsque la plaie s'infecte, les patients atteints de plaies chroniques sont particulièrement sensibles aux infections en raison de la nature ouverte de la plaie et de la présence de tissu squelettique et nécrotique.

Les soignants sont donc très attentifs aux différents signes cliniques d'infection tels que l'érythème, la douleur, l'œdème et la chaleur localisée, en effet les infections d'ulcères veineux peuvent rapidement entraîner une septicémie et engager de pronostic vital du patient. Le traitement des plaies chroniques et la prévention des infections représentent donc un défi important dans le système de soins.

Au Royaume-Uni, une nouvelle gamme de pansements gels contenant de l'argent a été développée. Il est présenté comme un pansement antimicrobien non tissé qui se gélifie au contact des liquides de la plaie et fourni un environnement de plaie humide qui améliore la guérison des plaies partielles et pleines. L'étude de Forlee, Rossington et Searle met en avant la performance de ce nouveau pansement dans le traitement des ulcères veineux modérés à très exsudant avec un ou plusieurs signes cliniques d'infection.

Dans cette étude, les patients recrutés sont atteints de plaies multiples, toutes sont des ulcères de jambe, et ils reçoivent un traitement avec le pansement gel à l'argent pendant 8 semaines. Un prélèvement bactériologique des plaies est effectué toutes les semaines.

Au fur et à mesure de l'étude, on constate une réduction significative de la présence des signes cliniques d'infection et du nombre d'ulcères décrits par le clinicien comme cliniquement infectés. Tous les ulcères décrits comme cliniquement infectés lors de l'évaluation de base sont résolus à 4 semaines. Comme illustré dans le tableau ci-dessous, l'ensemble des résultats montre une baisse de la charge bactérienne dans les plaies au cours du traitement (14).

	<i>n</i>	<i>Median</i>	<i>Mean</i>	<i>Range</i>
Semaine 0	14	7.0 (1.05x10 ⁷)	7.0 (3.46x10 ⁷)	5.6-8.4 (3.82x10 ⁵ à 2.50x10 ⁸)
Semaine 4	13	4.0 (1.115x10 ⁴)	3.2 (1.19x10 ⁶)	0-7.0 (01.00x10 ⁷)
Semaine 8	13	0(0)	2.1 (8.41x10 ⁵)	0-7.0 (01.00x10 ⁷)

Tableau 3 : Log10 nombre de bactéries à partir de biopsies tissulaires (Log10 cfu/g) (14)

Au cours du traitement, on observe aussi une diminution de la profondeur des plaies, du nombre de plaies et du taux d'exsudat comme il est indiqué dans le tableau 3. Ces nouveaux pansements à l'argent ont considérablement amélioré la qualité de vie des patients, la facilité d'utilisation, l'absence de douleur lors des soins et le confort apportent un bien être remarquable pour les patients.

	Temps 0	Evaluation finale
Tout signe clinique d'infection	14 (100%)	1 (7.1%)
Plaie statique ou détériorée	3 (21.4%)	0
Niveaux accrus de sécrétions / exsudat	9 (64.3%)	0
Augmentation de la douleur	5 (35.7%)	0
Température accrue autour de la plaie	5 (35.7%)	0
Décoloration du tissu de granulation	2 (14.3%)	0
Granulation friable	2 (14.3%)	0
Nécrose tissulaire	1 (7.1%)	0
Erythème local	6 (42.9%)	1 (7.1%)
Œdème	3 (21.4%)	0
Drainage purulent	3 (21.4%)	0
Odeur	6 (42.9%)	0

Tableau 4 : Détails des signes cliniques d'infection (14)

Selon le clinicien, cette étude révèle que le nouveau pansement de fibre gélifiant argenté dans la prise en charge des ulcères veineux est identique ou supérieur aux autres produits antibactériens existants et habituellement utilisés pour

cette indication. Naturellement, un document de consensus récent a recommandé l'utilisation des pansements d'argent pour réduire les charges biologiques et agir comme barrière antimicrobienne sur les sites présentant un risque élevé d'infection ou des signes d'infection localisé, répandante ou systémique (14).

II. 3. En chirurgie dentaire et orthodontie

Avec l'avènement de la nanotechnologie, les nanoparticules d'argent ont été synthétisées et leurs propriétés antibactériennes sur les agents pathogènes oraux ont récemment été évaluées. Leur utilisation dans les matériaux dentaires s'est alors développée, l'incorporation de nanoparticules d'argent vise à éviter ou au moins à diminuer la colonisation microbienne.

Ces nanoparticules ont été appliquées dans plusieurs domaines de la dentisterie, tel que l'endodontie, les prothèses dentaires, l'implantologie et la dentisterie restauratrice. Par conséquent, diverses études ont montré que l'addition de nanoparticules d'argent n'a pas affecté la viabilité des cellules de fibroblastes humains, ce qui témoigne de l'applicabilité clinique de cet antimicrobien (15)

II. 3. 1. Amalgames dentaires

Les caries dentaires sont les pathologies les plus fréquentes affectants le tissu dentaire. De nombreuses bactéries produisant de l'acide ont été identifiées dans la flore buccale, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, qui peuvent prospérer à pH faible, sont considérées comme les plus significatives dans les causes de caries dentaires, elles sont dites cariogènes.

En effet, ces deux microorganismes contribuent à l'initiation de la carie, en s'infiltrant dans la dentine à l'aide de l'acide qu'ils sécrètent, mais ils participent aussi à la progression et à l'extension de la carie par le maintien de l'acidité et ainsi mettent en danger la pulpe de la dent. (16)

Pour éviter ou remédier aux lésions pulpaires, il est obligatoire d'enlever la dentine cariée de la cavité et de stériliser l'environnement. Afin d'éviter toute possibilité de progression des lésions carieuses, il est impératif de restaurer la cavité par de l'amalgame dentaire, ou plombage gris. L'amalgame dentaire est l'un des

traitements utilisés par les dentistes pour soigner cette pathologie, l'amalgame peut être de diverses compositions, c'est en générale un matériau durable, facile à insérer et au coût peu élevé.

Il a tout de même été démontré que le traitement d'une dent avec du nitrate d'argent retarde l'action destructrice des caries dentaires sur l'émail. De plus, l'amalgame argenté s'est révélé bactéricide *in vitro* et *in vivo* par l'étude de la colonisation bactérienne après trois mois de soins par amalgame argenté, les résultats de l'étude se trouvent dans le tableau 5 ci-dessous. (16)

Patients	Nombre de dents	Microorganismes isolés avant restauration	Microorganisme isolé 3 mois après restauration
27 / M	46	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Streptococcus viridans, Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus mutans, Lactobacilli</i>
22 / M	46	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Streptococcus haemolyticus, Peptostreptococci</i>	Pas de croissance bactérienne
15 / F	36	<i>Streptococcus haemolyticus, Bacteroides</i>	Pas de croissance bactérienne
26 / M	46	<i>Streptococcus viridans, Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus viridans, Lactobacilli</i>
18 / F	46	<i>Streptococcus mutans, Streptococcus viridans, Lactobacilli</i>	Non évalué
21 / F	36	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus mutans, Lactobacilli</i>
26 / M	46	<i>Peptostreptococci</i>	Non évalué
20 / F	36	<i>Streptococcus mutans, Streptococcus viridans, Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus mutans, Streptococcus viridans, Lactobacilli</i>
27 / F	36	<i>Streptococcus haemolyticus,</i>	Pas de croissance bactérienne
23 / M	46	<i>Lactobacilli</i>	Pas de croissance bactérienne

Tableau 5 : Microorganismes présents dans la dentine carieuse avant et 3 mois après la restauration par amalgame d'argent

Une autre étude a évalué les effets de l'addition de nanoparticules d'argent aux ciments de remplissage sur les cinq microorganismes, c'est-à-dire *Micrococcus luteus, Staphylococcus aureus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans et Enterococcus faecalis.*

Les résultats de cette étude montrent que l'ajout de nanoparticules d'argent aux mélanges cimenteux augmente considérablement les effets antimicrobiens contre tous les microorganismes testés. Il a été démontré que les agents antibactériens inorganiques à base de nano-argent avaient une activité bactéricide fine contre les agents pathogènes de la sphère buccale, il est donc possible que des agents antibactériens inorganiques à base d'argent puissent être utilisés dans des matériaux antibactériens dentaires. (10)

II. 3. 2. Poteaux de Fibres

Les poteaux de fibres sont nécessaires dans les cas de dents endodontiquement traités avec une grande destruction coronale pour obtenir une meilleure conservation des couronnes ou des restaurations composites en résines. Le but ultime du traitement endodontique est l'éradication du microorganisme à partir de l'espace du canal radiculaire, ou au moins leur réduction au niveau compatible avec la santé des tissus périradiculaires.

Bien que de nombreuses améliorations aient été réalisées ces dernières années, les protocoles de désinfection chimio-mécanique endodontique utilisés aujourd'hui ne peuvent pas prévoir de manière prévisible la stérilité du complexe du canal radiculaire. Aucun des éléments de la thérapie endodontique ne peut garantir une désinfection complète.

L'activité antimicrobienne des scellants des canalisations peut aider à éliminer les microorganismes résiduels non affectés par la préparation chimio-mécanique du système de canalisation. L'incorporation de composants antimicrobiens dans les agents de scellement des canalisations peut devenir un facteur essentiel pour empêcher la croissance des bactéries résiduelles.

L'incorporation de nanoparticules d'argent pour améliorer les propriétés antibactériennes des matériaux dentaires est devenue de plus en plus fréquente. Il existe une étude, dont l'objectif est de comparer l'activité antibactérienne et les effets de cytotoxicité de différents poteaux de fibres, tels que les poteaux de fibres de verre, les poteaux de fibre de quartz, les poteaux de nano-fibres et les poteaux en fibre d'argent.

Ils ont évalué l'activité antibactérienne de ces poteaux fibreux contre *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* et *Streptococcus sanguis*, en utilisant le test de diffusion sur disque de gélose, test largement utilisé pour tester l'activité antimicrobienne des matériaux dentaires.

L'inconvénient avec la diffusion sur disque de gélose, est que les résultats sont fortement influencés par la diffusibilité du matériau à travers le milieu, la taille des zones d'inhibition n'indique pas l'effet antimicrobien absolu du scellant. Un matériau qui diffuse plus facilement fournira probablement de plus grandes zones d'inhibition.

Bacterial species	Silver Quartz Fiber Posts	Quartz Fiber Posts	Nano Fiber Posts	Fiber Glass Posts
	Diamètre moyen +/- écart-type	Diamètre moyen +/- écart-type	Diamètre moyen +/- écart-type	Diamètre moyen +/- écart-type
<i>S. mutans</i>	8.65 +/- 0.95	0 +/- 0	5.33 +/- 0.70	0 +/- 0
<i>S. salivarius</i>	2.50 +/- 0.36	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0
<i>S. sanguis</i>	3.50 +/- 0.45	0 +/- 0	3.00 +/- 0.14	0 +/- 0

Tableau 6 : Diamètre moyen +/- écart-type (mm) de la zone d'inhibition bactérienne par des publications de matériaux évalués après 48h par ADT

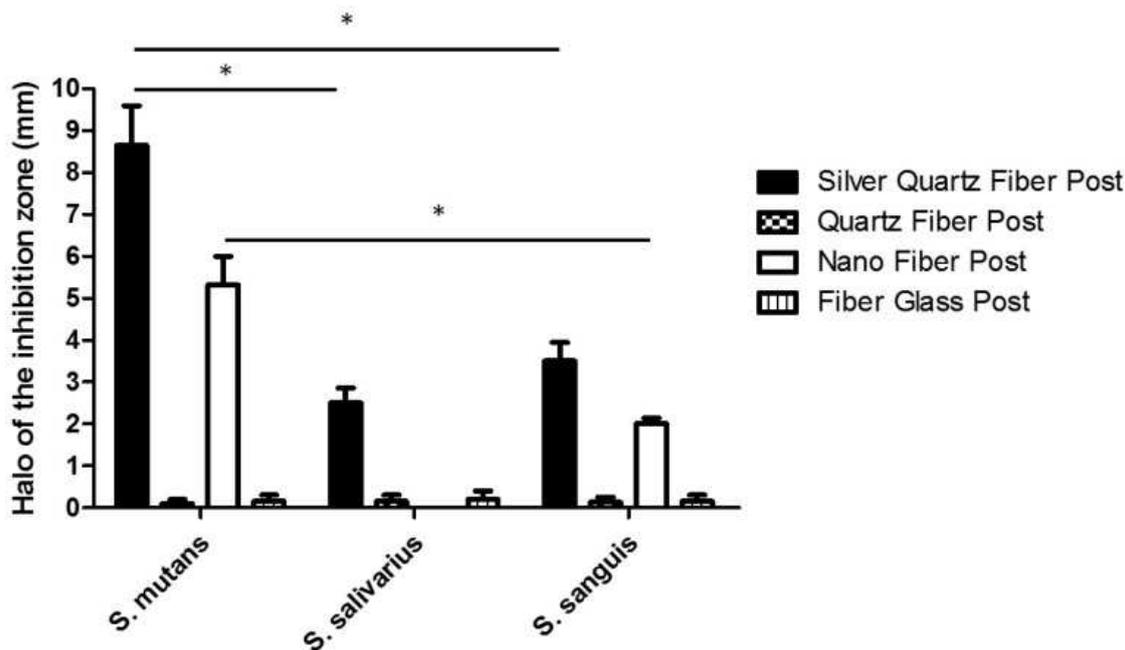


Figure q : Activité antibactérienne de différents matériaux post évalués par test de diffusion d'agar (15)

Dans cette étude, les poteaux de fibre d'argent ont démontré une activité antibactérienne juste contre les trois souches streptococciques testées. Et tous les poteaux de fibre ont indiqué un pourcentage de viabilité cellulaire supérieur à 90%, ils sont alors considérés comme biocompatibles. Donc l'incorporation de l'argent peut donner à la fibre une activité antibactérienne utile, réduisant ainsi le développement de caries récurrentes et augmentant la longévité des restaurations dentaires. (15)

II. 3. 3. Bandes orthodontiques

Le traitement de correction orthodontique est très répandu aujourd'hui chez les jeunes gens et notamment chez les adolescents. C'est une procédure indispensable dans l'exercice de l'orthodontie, il s'agit d'insérer et de coller des matériaux en acier inoxydable ou en céramique sur les dents afin de modifier leur position et de gérer au mieux l'espace buccale.

Le traitement par bagues et bandes orthodontiques est une thérapeutique assez longue qui peut durer plusieurs années. Il a été mis en évidence que l'insertion d'un tel matériel peut introduire un site de rétention de plaque dentaire et, par conséquent, engendrer maintes infections, carie dentaire, gingivite et d'autres risques associés pour la santé.

Une étude indienne a testé les matériaux de bandes orthodontiques des dents molaires avec des propriétés antimicrobiennes à libération lente, le but étant de démontrer que ces matériaux pouvaient permettre un contrôle continue des infections dentaires et buccales et aider à la prévention de la formation de plaque dentaire. Compte tenu des propriétés antimicrobiennes de l'argent, un revêtement de nanoparticules d'argent sur des bandes orthodontiques a été réalisé et caractérisé pour ses propriétés bénéfiques dans la prévention de l'accumulation de plaque dentaire. (17)



Figure r : Bandes orthodontiques (17)



Figure s : Placement des bandes orthodontiques dans la cavité buccale (17)

Les ions argent ont été déposés sur le matériau de bande dentaire en acier inoxydable par une technique d'évaporation thermique avec l'aide d'une unité d'évaporation sous vide. L'évaporation par vide est une méthode de dépôt physique

qui utilise un chauffage résistif pour produire un film mince métallique ou en alliage de solide sur un substrat approprié.

La barre métallique d'argent a été conservée sur le filament de tungstène et a été vaporisée pour former un revêtement d'argent uniforme sur la bande orthodontique qui a été maintenue à 26°C pendant une heure, puis les bandes en acier inoxydable revêtues ont été coupées en pièces. Ainsi l'image à microscopie électronique à balayage de la surface de la bande revêtue montre un revêtement uniforme d'ion argent.

Un test de cytotoxicité a été réalisé par un test de contact direct *in vitro*, sur une culture monocouche d'une lignée cellulaire de fibroblastes. La morphologie des cellules fibroblastiques n'a pas changé au contact de l'échantillon de bandes revêtues, les cellules ont bien gardé leur forme de fuseau. Le test de contact indirect a aussi révélé de bons résultats, exprimés en pourcentage de viabilité cellulaire, ils indiquent que le revêtement aux nanoparticules d'argent est biocompatible.

Les propriétés antibactériennes des bandes imprégnées ont été étudiées *in vitro* par diffusion sur disque Kirby-Bauer avec des bactéries à Gram positif, le tout incubé à 35°C pendant 18 à 24 h. La zone d'inhibition observée autour du matériau enrobé et le signal de la gentamycine témoin indiquent l'efficacité du revêtement à nanoparticules d'argent. Par conséquent, le revêtement est efficace avec une action inhibitrice de la croissance bactérienne autour du matériau de la bande. Cependant, une concentration d'argent plus élevée s'est révélée toxique pour les cellules hôtes. Les concentrations de nanoparticules d'argent ont été optimisées pour obtenir une propriété antimicrobienne adéquate sans toxicité tissulaire.

Des études ont montré que les revêtements d'ions argent peuvent s'insérer dans la composition de la salive et sont capables de maintenir un effet antimicrobien dans la cavité buccale. (17)

En conclusion, les études actuelles ont démontré qu'un revêtement antibactérien et biocompatible aux nanoparticules d'argent sur la surface de bandes orthodontiques pourrait être produit pour un grand nombre d'applications potentielles dans le traitement orthodontique pour prévenir des caries dentaires et des infections parodontales.

II. 3. 4. Implants hexagonaux externes

Le traitement par implant dentaire est actuellement une méthode de rééducation orale abordable, dans certains cas, ils sont préférés aux alternatives classiques de traitement telles que la prothèse amovible ou fixe.

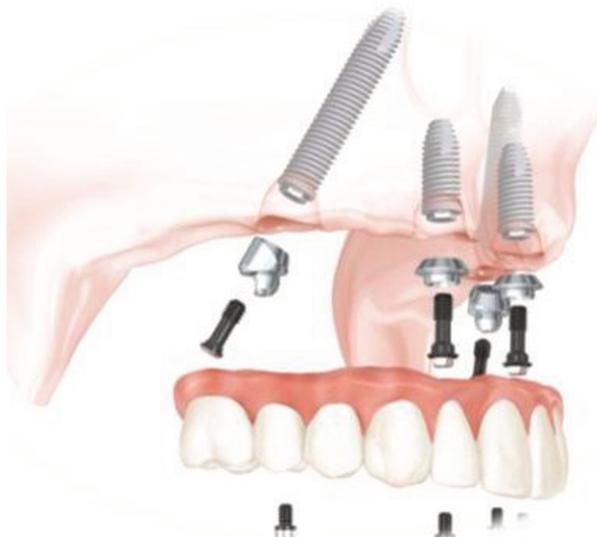


Figure t : Schéma d'Implants hexagonaux dentaires (9)

Comme l'espace entre les tissus mous, osseux et l'implant ne peut pas totalement être scellé, il y a un passage important des microorganismes et l'intérieur de l'implant devient un réservoir de microorganismes pathogènes qui produisent et maintiennent une inflammation chronique dans les tissus environnants. Même les interfaces bien adaptées, avec moins de 5 μm d'espace, ne peuvent empêcher l'infiltration et la colonisation bactérienne consécutive à l'intérieur de l'implant. Ainsi, la colonisation interne de la surface de l'implant est inévitable. L'inflammation chronique engendrée provoque une perte osseuse et peut entraîner des complications et un échec de l'implantation (9)

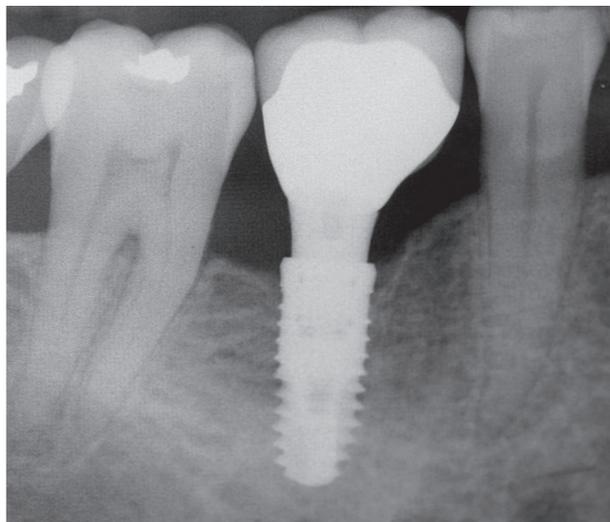


Figure u : Radiographie d'un implant hexagonal externe (9)

Le succès à long terme du traitement par implant dépend, entre autres, du contrôle des facteurs des infections péri-implantaires. Une expérience *in vitro* a été menée au Brésil, pour évaluer la capacité des implants hexagonaux externes aux nanoparticules d'argent à limiter l'infiltration des microorganismes pathogènes et à prévenir la contamination par *Candida albicans*.

Candida albicans est la levure la plus commune retrouvée dans la cavité buccale et est connue pour sa capacité à coloniser aisément les dispositifs médicaux. Il a été démontré que cette levure adhère à la surface des implants et colonise la face intérieure des implants.

Au terme de cette expérience, après 72 h d'incubation en contact avec une suspension de *C. albicans*, la diminution statistiquement significative de la colonisation de *C. albicans* dans le groupe expérimental indique que les nanoparticules d'argent avec une concentration de 320 ppm ont été efficaces pour inhiber la croissance fongique à l'intérieur des implants. Les implants hexagonaux avec une application de nanoparticules d'argent dans la cavité interne, s'avèrent être une alternative efficace et pratique pour réduire la contamination et l'inflammation péri-implantaires. L'utilisation de ces implants particuliers peut être une thérapie complémentaire efficace pour réduire la perte osseuse autour de l'implant causées par des facteurs microbiologiques (9)

II. 4. En Ophtalmologie

II. 4. 1. Lentilles ophtalmiques

La société américaine Johnson & Johnson Vision Care a breveté une méthode permettant de recouvrir des lentilles ophtalmiques par de l'argent. Il s'agit de lentilles souples réutilisables sur une durée d'un mois, ces lentilles avec un revêtement anti-infectieux à l'argent ont été développées pour lutter contre les infections oculaires encore trop souvent retrouvées chez les porteurs de lentilles souples.

En effet, ce type de dispositif est la cause de nombreuses infections de la cornée, telles des kératites et des conjonctivites, si celles-ci ne sont pas prises en charge à temps le pronostic de l'œil est rapidement engagé. Face à la dangerosité de ces pathologies quelques industriels cherchent à développer des produits innovants limitant le risque infectieux et l'argent reste une proposition sérieuse à la problématique (12).

II. 5. En dermatologie

II. 5. 1. Textiles médicaux

Dans certaines pathologies cutanées les patients ont un risque plus élevé de développer des infections cutanées bactériennes, notamment des infections à *Staphylococcus aureus*. Les patients souffrants de dermatites atopiques ont une colonisation bactérienne particulière, au niveau cutanée la flore provoque une production de toxines bactériennes qui induisent une inflammation de la peau. Ainsi le patient entre dans un cercle vicieux de crises atopiques dont il est difficile d'y remédier.

Des textiles à l'argent ont alors été développés dans le but de parer ces crises atopiques en diminuant la colonisation bactérienne cutanée. Il existe maintenant plusieurs types de textiles à l'argent, ont été commercialisés les textiles Padycare[®] de chez BAP Medical, les textiles Platatex[®] de la société Lenoir System AG et les textiles Tencel[®] créés par Kalixan (12).

III. Hygiène et désinfection

De nombreux produits impliquant des nanoparticules d'argent ont été développés et commercialisés, l'argent apporte une qualité d'hygiène supplémentaire à l'usage classique de ces produits.

Il existe des textiles composés de nanoparticules d'argent fait de fibres et fils de la marque SilverSTAT[®]. Comme l'illustre très schématiquement la figure v, ces tissus permettent de retarder le développement de microorganismes tels que les bactéries et champignons, d'éviter l'émanation de mauvaises odeurs et d'empêcher l'adhésion des pollens responsables d'allergies respiratoires.

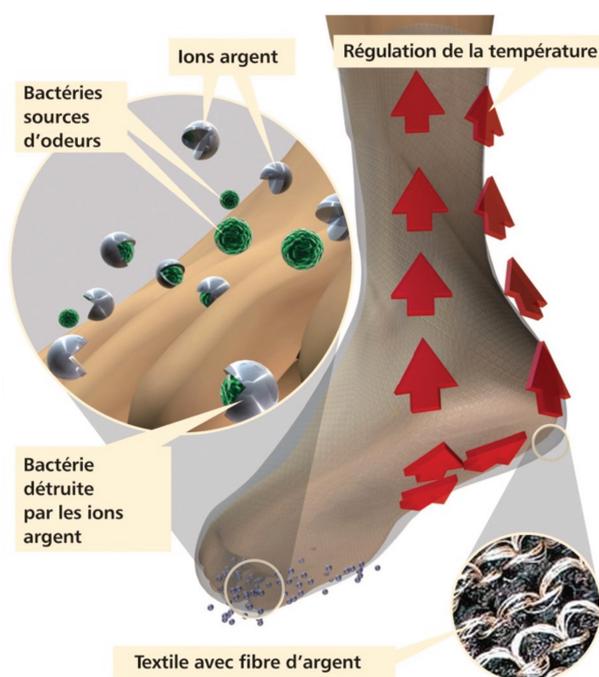


Figure v Schéma d'une chaussette en fibre d'argent

Pour améliorer l'hygiène corporelle, on a élaboré différents produits de toilette contenant des particules d'argent. Ainsi, on retrouve à travers le monde des déodorants, des savons, des gels bactéricides pour les mains, du dentifrice en Chine, du spray pour chaussures, des sièges de toilettes publique au Japon, des produits cosmétiques tels que du maquillage, des crèmes, du vernis à ongle...

Certains appareils électroménagers, comme des machines à laver, des lave-vaisselles, des réfrigérateurs, des aspirateurs ou des climatisations, sont conçus avec de l'argent métallique, le but étant que le métal libère des ions argent grâce au courant électrique.

L'Amenitop[®] est un gel de silice contenant du thiosulfate d'argent, ce gel peut être mélangé au plastique lors de la fabrication d'appareils technologiques. Ce matériau est alors le composant de certains ordinateurs, quelques combinés téléphoniques, calculatrices, mais encore claviers d'ordinateur.

L'élaboration de produits de surface préparés avec des nanoparticules d'Ag, tels que des peintures murales, revêtements de murs, revêtements de sol, revêtements de surface d'acier inoxydable pour des équipements médicaux, l'industrie pharmaceutique ou agroalimentaire, est d'une grande utilité pour les personnes allergiques aux désinfectants habituellement retrouvés dans ce genre de produits.

La pluralité des produits présentés précédemment et la largesse des domaines d'application montrent la diversité des utilisations de l'argent (1).

Conclusion

La demande annuelle d'argent est en constante augmentation, cette croissance vient essentiellement du secteur industriel. Dans les pays développés, mais également dans les pays émergents, les demandes ont explosé dans les domaines de l'industrie et des applications antibactériennes.

Nous l'avons évoqué, utiliser l'argent en tant qu'antibactérien remonte aux temps anciens. Les Phéniciens, plus d'un millénaire avant notre ère, stockaient l'eau et d'autres liquides dans des bouteilles revêtues d'argent pour empêcher une contamination. Il en a été de même chez les Grecs anciens et les Romains. Même les scientifiques du programme spatial soviétique ont choisi l'argent comme agent sanitaire pour la purification de l'eau dans l'espace.

De tous les métaux aux propriétés antimicrobiennes, l'argent est le plus efficace et le moins toxique pour l'homme, de plus, il possède quelques effets anti-inflammatoires. En effet, il est peu surprenant que l'argent soit couramment utilisé pour ralentir la prolifération bactérienne dans toute une variété d'applications médicales, mais également dans la vie quotidienne (soins des plaies et des brûlures, textiles, appareils électroménagers, purificateurs d'eau, soins dentaires, emballages alimentaires...). Et nous l'avons vu, l'argent est aussi utilisé comme biocide dans les établissements de soins afin de diminuer la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques, tels que les SARM.

Ce travail de thèse avait pour but de rappeler le rôle de l'argent dans la prévention des infections et notamment des infections nosocomiales, effectivement la plus part des dispositifs évoqués dans cette thèse sont utilisés lors de soins médicaux ou chirurgicaux. L'argent a un fort potentiel antibactérien et une toxicité tout à fait maniable sur l'espèce humaine. C'est un vieux métal, connu depuis des millénaires, mais qui a encore toute son utilité, l'argent n'est pas à négliger.

Dans ce travail, il était tout aussi nécessaire d'éclaircir la situation en ce qui concerne les applications de l'argent dans le secteur médical, mais aussi dans le secteur alimentaire et dans le secteur de l'hygiène. L'énumération des diverses utilisations de l'argent dans cette thèse n'est évidemment pas complète, effectivement après le pétrole, il s'agit aujourd'hui de la matière première la plus

utilisée, avec plus de dix milles applications différentes permettant le développement et le progrès de la technologie dans de nombreux domaines. C'est pourquoi, la description de ses applications ne se limite dans ce travail qu'à ce qui concerne la santé.

En dépit du retrait du marché de certains dispositifs à l'argent et de l'insuccès de quelques autres dispositifs, l'argent reste une thérapeutique de choix, lorsque le bon dispositif argenté est utilisé dans les bonnes conditions, l'argent peut se révéler prodigieux dans la prévention des infections. L'utilisation des nanoparticules d'argent est grandissante, cette nouvelle technologie est l'avenir industriel et médical de l'argent. La nanotechnologie est émergente et notamment dans le monde de la médecine, l'argent y à sa place sans aucun doute.

Bibliographie

1. **Mtimet, Issam.** *Elaboration de surfaces biocides contenant des nanoparticules d'argent.* INSA de Rouen : HAL archive ouverte pluridisciplinaire, 2011. p. 145.
2. **Comité d'orientation pédiatrique de l'Afssaps.** *Prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né.* Commission d'autorisation de mise sur le marché. Paris : Afssaps, 2010. p. 9, Mise au point.
3. *Inhibition de l'adhésion bactérienne et prévention de la formation d'un biofilm : utilisation de monocouches autoassemblées organiques sur des surfaces inorganiques.* **G.Guerrero, J.Amalric, P. H. Mutin, A. Sott, J. P. Lavigne, Laboratoire de bactériologie, CHU Créneau.** [éd.] Elsevier Masson SAS. Nîmes : s.n., 4 Juillet 2008, Pathologie Biologie 57, p. 8.
4. *L'argent fait-il le bonheur ?* **Rohner Célia, Ethgen-Bonnet Morgane, Monteiro Marie-Christine, Wisniewski Sandra, Beretz Laurence.** [éd.] Elsevier Masson SAS. Strasbourg : s.n., 2008, Pharm Hosp, p. 8.
5. *Ag5IO6 : novel antibiofilm activity of a silver compound with application to medical devices.* **Incani Vanessa, Amin Omar, Graeme Prosperio-Porta, Patricia Nadworny.** [ed.] Elsevier BV & the international Society of Chemotherapy. Alberta, Canada : s.n., 2014, International Journal of Antimicrobial Agents, p. 4.
6. *Impact of antibiotic- and silver-impregnated external ventricular drains on the risk of infections: A systematic review and meta-analysis.* **Zhenwen Cui MD, Baofeng Wang MD, Zhihon Zhong MD, Yuhao Sun MD, PhD, Qingfang Sun MD, PhD, Guoyuan Yang MD, PhD, Liuguan Bian MD, PhD.** [ed.] Elsevier Inc. Shanghai, Chine : s.n., 2015, American Journal of Infection Control, p. 10.
7. *Insuffisance rénale aiguë après application topique de sulfadiazine argentique.* **G. Chaby, V. Viseux, J-F. Poulain, B. De Cagny, J-P. Denoeux, C. Lok.** [éd.] Elsevier Masson SAS. Amiens : s.n., 2015, Ann Dermatol Venereol, p. 3.

8. **Grosset-Janin, Anne-Sophie.** *Pansement à l'argent et pratique officinale.* Faculté de pharmacie de Grenoble. s.l. : HAL, 2007. p. 140, Thèse.

9. *Use of Silver Nanoparticles Reduces Internal Contamination of External Hexagon Implants by Candida albicans .* **Victor Haruo Matsubara, Fernando Igai, Regina Tamaki, Pedro Tortamano Neto, Atlas Edson Moleros Nakamae, Matsuyoshi Mori.** Ribeirão Preto : SeiELO, Octobre 2015, Brezilian Dental Journal, Vol. 26, p. 7.

10. *The effects of silver nanoparticles on antimicrobial activity of ProRoot mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium enriched mixture (CEM).* **Nematollah JonaidiJafari, Morteza Izadi, and Pedram Javidi.** february 2016, Journal of clinical and experimental dentistry, p. 6.

11. **Pletscher, Claudia.** *Informations médicales.* Lucerne, Suisse : Suva, 2006. p. 153.

12. *L'argent dans les dispositifs médicaux : marketing ou réel intérêt clinique ?* **C. Fontanoy, K.O. Sellal.** [éd.] hôpital saint-jacques, CHU de Nantes Pharmacie d'établissement Saint-Jacques et pharmacie centrale. mai 2010, Elsevier Masson, p. 141.

13. *Les pansements pour brulures : memento des produits et dispositifs locaux.* **Lallement N., Bargues L.** s.l. : Carr Méd, 2007, Brulures , Vol. VIII, pp. 9-14.

14. *A prospective, open, multicentre study to evaluate a new gelling fibre dressing containing silver in the management of venous leg ulcers.* **Martin Forlee, Alan Rossington, Richard Searle.** [ed.] Inc and John Wiley & Sons. Cape town, Afrique du sud : s.n., 2014, International wound journal, p. 8.

15. *Biological and antibacterial properties of a new silver fiber post: In vitro evaluation.* **Claudio Poggio, Federico Trovati, Matteo Ceci, Marco Chiesa, Marco Colombo, and Giampiero Pietrocola.** Pavia : s.n., March 2017, Journal of clinical and experimental dentistry.

16. *Bacteriology of deep carious lesions underneath amalgam restorations with different pulpcapping materials an in vivo analysis.* **Neelakantan Prassanna, Rao Chandragiri Venkata Subba et Indramohan Jamuna.** Chennai : s.n., Avril 2012, Journal of applied oral science, p. 8.

17. *Antibacterial nanosilver coated orthodontic bands with potential implications in dentistry.* **Rahul Damodaran Prabha, Rajasigamani Kandasamy, U. Sajeev Sivaraman, Maya A. Nandkumar, and Prabha D. Nair.** Thiruvananthapuram : s.n., Octobre 2016, Indian Journal of Medical Research, p. 7.

Annexe

Tableau I
Synthèse des pansements contenant de l'argent commercialisés en France.
Wound dressings with silver sold in France.

	Compresses/interfaces				Charbons			Alginates		
Nom commercial Illustration	Altreet	laluset+ (crème + pansement)		Urgotul SAg	Atrauman Ag	Actisorb + 25	Vliwaktiv Ag	Acticoat absorbent	Release Ag	Suprasorb A + Ag
Fournisseur	Coloplast	Genevri crème compresse		Urgo	Hartmann	Jonhson & Johnson	Lohmann & Rauscher	Smith & Nephew	Jonhson & Johnson	Lohmann & Rauscher
Type d'Ag	SAg	SAg	SAg	SAg	Ag élément	Sels d'Ag	Ag ionisé	Nanoparticules d'Ag 1	Ag élément	Ag ionisé
Teneur en Ag (mg/cm ²)	0,3	1 % (SAg)	0,04 (SAg)	0,45	0,5	0,025	0,036	1	1,13	
Classe CE	III	III	III	III	III	III	IIb	III	III	III
Libération d'Ag ?	Oui	Oui	-	-	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
	Hydrocellulaires				Acticoat			Hydrofibres		
Nom commercial Illustration	Allewyn Ag		Biatain Ag	Cellosorb Ag	Askina calgitrol Ag	Acticoat SITE	Mepilex Ag	Acticoat	Aquacel Ag	
Fournisseur	Smith & Nephew		Coloplast	Urgo	B. Braun	Smith & Nephew	Mölnlycke Health care	Smith & Nephew	Convatec	
	Sacrum	Non adhésive								
Type d'Ag	SAg	SAg	Résine échangeuses d'ions	Sulfate d'argent	Ag ionisés	Nanoparticules d'Ag	Sulfate d'argent	Nanoparticules d'Ag	Ag ionisés	
Teneur en Ag (mg/cm ²)	0,4 à 0,9	0,6 à 1,1	1	0,35	1,41	0,75 à 2,01	1,2	1,09	0,09	
Classe CE	III		III	III	IIb	III	IIb	III	III	
Libération d'Ag ?	-		Oui	Limitée	Oui	-	Oui	Oui	Oui	



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Meryl Coleau

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

1	1	0	5	2	0	1	8
jour		mois		année			

 à ..18..h.30.. Amphithéâtre ou salle : ..Curie..



Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : NEUR

Prénom : CHRISTEL

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 12/12/2018

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : NEUR

Prénom : CHRISTEL

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 12/12/2018

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2015