

Introduction

Cet article décrit ce que sont les biofilms et le rôle important qu'ils semblent jouer dans la perturbation de la cicatrisation des plaies. En outre, cet article examine les interventions potentielles qui visent à retirer/réduire les biofilms et empêcher leur reformation dans les plaies.

*Auteurs: Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS
Les coordonnées complètes des auteurs sont données page 5.*

Que sont les biofilms ?

Les biofilms sont des communautés microbiennes complexes contenant des bactéries et des champignons. Ces micro-organismes synthétisent et sécrètent une matrice protectrice qui lie fortement le biofilm à une surface vivante ou non¹.

Les biofilms sont des communautés hétérogènes dynamiques en constant changement². Ils peuvent se composer d'une seule espèce de bactéries ou de champignons ou, plus fréquemment, ils peuvent être polymicrobiens, c'est-à-dire qu'ils contiennent de multiples espèces variées^{3,4}. **Au niveau le plus élémentaire, un biofilm peut être décrit comme des bactéries englobées dans une barrière fine et visqueuse composée de sucres et de protéines.** La barrière du biofilm protège les micro-organismes contre les menaces externes.

Dans quelle mesure les biofilms sont-ils pertinents pour les plaies ?

Il est établi depuis longtemps que les biofilms se forment à la surface des dispositifs médicaux, tels que les sondes urinaires, endotrachéales et les drains transtympaniques, les implants orthopédiques et mammaires, les lentilles de contact, les dispositifs intra-utérins (DIU ou stérilets) et les sutures^{5,6}. Ils contribuent de façon significative à des affections caractérisées par une infection bactérienne sous-jacente et une inflammation chronique, par ex. une parodontopathie, une fibrose kystique, une acné chronique et une ostéomyélite^{2,5,7}.

Les biofilms sont également retrouvés dans les plaies et sont suspectés de retarder la cicatrisation de certaines plaies. L'analyse par microscopie électronique de biopsies provenant de plaies chroniques a révélé que 60 % des échantillons contenaient des structures de biofilms contre seulement 6 % des biopsies provenant des plaies aiguës⁸. Puisqu'il a été rapporté que les biofilms constituaient un facteur majeur contribuant à de multiples maladies inflammatoires chroniques, il est probable que la quasi-totalité des plaies chroniques présente des communautés de biofilms sur au moins une partie du lit de la plaie.

Comment se forment les biofilms ?

Étape 1 : Adhésion réversible à la surface

Les micro-organismes sont fréquemment perçus comme flottant librement et comme étant solitaires (on dit qu'ils sont planctoniques). Toutefois, dans des conditions naturelles, la plupart des micro-organismes ont tendance à adhérer aux surfaces et finalement à former des biofilms^{1,9} (Figure 1). Cette adhésion initiale est réversible.

Étape 2 : Adhésion permanente à la surface

Au fur et à mesure que les bactéries se multiplient, leur adhésion devient plus solide (on dit qu'elles sont sessiles) et elles se différencient, en modifiant leur schéma d'expression génique de manière à favoriser leur survie^{6,9}. Ce processus est habituellement le résultat d'un type de communication bactérienne appelée « quorum sensing » (détection du quorum)¹⁰ (voir le glossaire page 5).

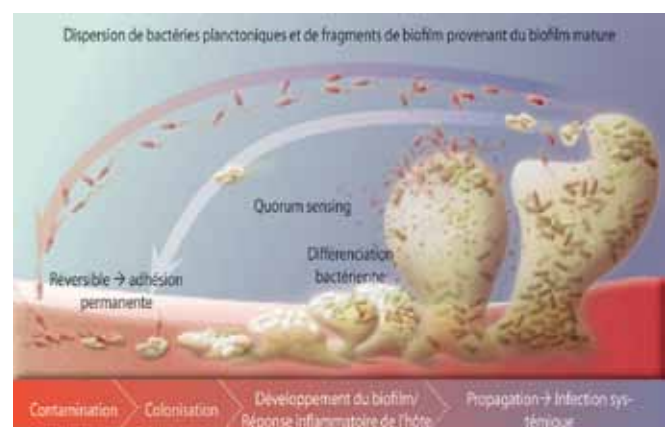
Étape 3 : Matrice protectrice visqueuse/biofilm

Une fois fermement attachées, les bactéries commencent à sécréter une matrice environnante appelée substance polymérique extracellulaire (SPE)¹¹. Il s'agit d'une matrice protectrice ou « matière visqueuse ». De petites colonies de bactéries forment alors le biofilm initial^{2,6}.

La composition exacte de la SPE varie selon les micro-organismes présents mais se compose en général de polysaccharides, protéines, glycolipides et ADN bactérien^{2,9,11}. On pense que l'ADN bactérien libéré par les bactéries vivantes ou mortes fournit un composant structurel important pour la matrice SPE du biofilm¹². Les diverses protéines et enzymes sécrétées aident le biofilm à adhérer plus fortement au lit de la plaie⁹.

Les biofilms complètement matures répandent continuellement des bactéries planctoniques, des microcolonies et des fragments de biofilm, qui

Figure 1 Représentation schématique de la formation d'un biofilm polymicrobien (adaptation de¹³)



Biofilms made easy



se dispersent alors et adhèrent à d'autres parties du lit de la plaie ou à d'autres plaies, formant alors de nouvelles colonies de biofilms^{5,6}.

Le fait de vivre dans des communautés microbiennes mixtes typiques des biofilms permet aux micro-organismes de partager leurs « compétences et aptitudes » individuelles pour la survie du groupe^{14,15}. Ce qui leur donne de nombreux avantages en termes de protection.

À quelle vitesse les biofilms se forment-ils ?

Des études expérimentales en laboratoire^{16,17} ont montré que, en règle générale, les bactéries planctoniques, par ex. *Staphylococci*, *Streptococci*, *Pseudomonas* et *Escherichia coli* :

- **adhèrent en quelques minutes**
- **forment des microcolonies fermement attachées en 2 à 4 heures**
- **forment une SPE initiale et développent une tolérance progressive aux biocides (par ex. antibiotiques, antiseptiques et désinfectants) en 6 à 12 heures**
- **évoluent en colonies de biofilms complètement matures qui se révèlent extrêmement résistantes aux biocides et répandent des bactéries planctoniques dans les 2 à 4 jours, selon l'espèce des micro-organismes et les conditions de croissance**
- **récupèrent rapidement de toute perturbation mécanique et reforment un biofilm mature en l'espace de 24 heures.**

Cela semble indiquer que des débridements/des perturbations en série de la plaie n'apporteraient qu'une courte fenêtre d'opportunité, c'est-à-dire moins de 24 heures, au cours de laquelle les traitements antimicrobiens s'avèreraient plus efficaces pour diminuer le nombre de micro-organismes planctoniques et constituant le biofilm dans les plaies.

Pourquoi venons-nous tout juste de découvrir l'existence de ces biofilms dans les plaies ?

Ce n'est que depuis peu que les biofilms

sont unanimement acceptés comme étant un facteur pouvant contribuer à retarder la cicatrisation de plaies cutanées^{7,8}.

Souvent, les plaies cutanées chroniques ne présentent pas de signes cliniques manifestes et présentent de faibles charges bactériennes lors de mesures au moyen de dosages standard de microbiologie clinique en laboratoire¹⁸. Toutefois, ces tests standard de microbiologie clinique sont optimisés pour déterminer les bactéries planctoniques de culture et ne permettent pas de mesurer de façon adéquate les bactéries des biofilms qui nécessitent des techniques de culture particulières^{19,20}.

Le terme de colonisation critique a été créé dans le but de reconnaître le concept que les bactéries jouent un rôle fondamental dans l'échec de la cicatrisation de plaies qui ne présentent pas d'infection manifeste²¹. En réalité, ce concept de colonisation critique/infection localisée décrit probablement la présence d'un biofilm dans une plaie chronique.

Est-il possible de voir les biofilms ?

Les biofilms sont des structures microscopiques. Toutefois, dans quelques cas, lorsqu'ils ont la possibilité de croître sans perturbation pendant une période prolongée, ils peuvent devenir assez épais pour être perçus à l'œil nu. La plaque dentaire, par exemple, peut s'accumuler et devenir clairement visible en un seul jour. Certaines bactéries de phénotype biofilm produisent des pigments qui peuvent aider à déceler visuellement le biofilm. Par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* produit la molécule de « quorum sensing », la pyocyanine, qui est verte, dans le phénotype biofilm²². Cependant, la coloration verte d'une plaie ne révèle pas systématiquement un biofilm de *Pseudomonas*.

Est-il possible de distinguer les biofilms de la nécrose humide ?

La nécrose humide des plaies a été décrite comme une couche visqueuse, jaune et relativement opaque sur les lits des plaies, alors que le biofilm retrouvé dans les plaies serait

plus d'une consistance semblable au gel et brillant²³. Néanmoins, il se peut qu'il existe un lien entre les biofilms et les tissus nécrotiques humides. Les biofilms stimulent l'inflammation ce qui augmente la perméabilité vasculaire et la production d'exsudat de la plaie et le développement de tissu fibrineux²⁴. Il se peut par conséquent que la présence de nécrose humide indique la présence de biofilm dans une plaie. Toutefois, un tel lien entre nécrose humide et biofilms dans des plaies chroniques n'a pas encore été pleinement défini.

Actuellement, la méthode la plus fiable pour confirmer la présence d'un biofilm microbien est la microscopie spécialisée, par ex. la microscopie confocale à balayage laser.

De quelle façon les biofilms matures « protègent »-ils les bactéries ?

Les biofilms renforcent considérablement la tolérance des micro-organismes englobés dans la matrice contre le système immunitaire, les agents antimicrobiens et les stress environnementaux (par ex. restrictions nutritionnelles ou en oxygène). Cette tolérance peut se rapprocher d'une résistance complète à des facteurs qui permettraient d'éliminer facilement ces mêmes bactéries s'ils se développaient dans un milieu planctonique non protégé²⁵.

Blocage

Une manière simple pour la SPE de protéger les microbes est d'empêcher les grosses molécules (par ex. les anticorps) et les cellules inflammatoires de pénétrer profondément dans la matrice du biofilm. Le biofilm mature peut également agir comme un obstacle à la dispersion même de petites molécules comme les agents antimicrobiens²⁶.

Protection mutuelle

Une autre propriété unique des biofilms polymicrobiens réside dans des effets protecteurs en coopération que différentes espèces de bactéries peuvent se fournir mutuellement. Des bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent par exemple sécréter des enzymes de protection ou des protéines

liant les antibiotiques qui peuvent protéger les bactéries environnantes non résistantes aux antibiotiques dans un biofilm², ainsi que des gènes de transfert vers d'autres bactéries leur conférant ainsi une résistance aux antibiotiques, même entre espèces différentes²⁷. Des études ont également démontré que les caractéristiques particulières de la SPE des biofilms établies par une espèce spécifique pouvaient jouer un rôle significatif dans la capacité d'autres espèces à adhérer à et incorporer un biofilm existant²⁸.

Hibernation (bactéries à l'état quiescent)

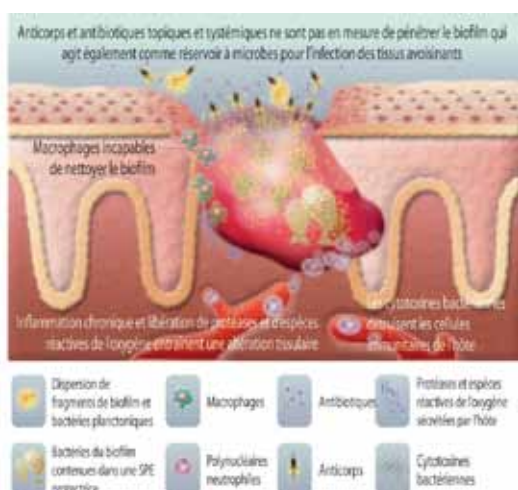
Une autre stratégie de survie que de nombreuses bactéries des biofilms ont développée consiste pour une sous-population à entrer dans un état de quiescence métabolique, c'est-à-dire à hiberner^{2,29,30}. Dans la mesure où les bactéries doivent être métaboliquement actives pour que les antibiotiques agissent, les antibiotiques qui éliminent normalement les bactéries actives n'ont aucun effet sur les bactéries en hibernation dans les biofilms²³¹.

La recherche a montré que la plus faible concentration nécessaire pour de nombreux antibiotiques pour détruire ou éliminer le biofilm bactérien dépasse en réalité les niveaux posologiques maximaux pour les antibiotiques³¹⁻³⁴. Par conséquent, les doses standard par voie orale de tels antibiotiques, qui détruisent efficacement les bactéries normalement sensibles lorsque celles-ci sont cultivées de façon planctonique dans un laboratoire clinique, n'auront peut-être qu'un effet antimicrobien minime, voire aucun effet du tout, sur le même type de bactéries sous forme de biofilm chez le patient.

De quelle façon les biofilms retardent-ils la cicatrisation des plaies ?

Les biofilms stimulent une réponse inflammatoire chronique dans une tentative de débarrasser la plaie du biofilm (Figure 2). Cette réponse entraîne une production importante de polynucléaires neutrophiles et de macrophages qui encerclent les biofilms. Ces cellules inflammatoires sécrètent

Figure 2 Retard de cicatrisation de la plaie : facteurs liés à l'hôte, facteurs microbiens



des taux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de protéases (métalloprotéinases de la matrice (MMP) et élastases). Ces protéases peuvent contribuer à briser les liens entre les biofilms et le tissu, détachant ainsi les biofilms de la plaie³⁵. Toutefois les ERO et les protéases altèrent également les tissus normaux et le tissu de cicatrisation, les protéines et les cellules immunitaires, ayant ainsi des effets « hors cible » qui entravent la cicatrisation.

La réponse inflammatoire chronique ne permet pas toujours de retirer le biofilm et l'on a avancé l'hypothèse que la réponse se ferait dans l'intérêt du biofilm. En induisant une réponse inflammatoire inefficace, le biofilm protège les micro-organismes qu'il contient et augmente la production d'exsudat, ce qui offre une source de nutrition et contribue à perpétuer le biofilm³⁶.

Existe-t-il des conditions prédisposant une plaie à développer un biofilm ?

On ignore s'il existe des conditions prédisposant les plaies à développer un biofilm. Toutefois, des conditions générales altérant le système immunitaire ou diminuant l'efficacité des antibiotiques peuvent favoriser le développement de biofilm dans les plaies. Ces conditions comprennent une ischémie ou une nécrose des tissus, une malnutrition et des comorbidités altérant la fonction immunitaire.

Quels sont les principes de la prise en charge des biofilms ?

Même lorsque l'on suspecte fortement qu'une plaie contienne un biofilm, il n'existe pas de solution simple pour le traitement. Une approche d'anticipation, au moyen d'une stratégie d'association reposant sur des éléments relatifs à la préparation du lit de la plaie³⁷, peut s'avérer utile (Figure 3) et vise à :

- diminuer la charge du biofilm
- prévenir la reconstitution du biofilm.

Cette approche est parfois appelée « soins des plaies basés sur le biofilm ».

Comment peut-on réduire la charge bactérienne du biofilm ?

Les données à ce jour montrent que le retrait physique, c'est-à-dire le débridement ou le nettoyage physique vigoureux, représente les meilleures méthodes pour réduire la charge du biofilm³⁷.

Le débridement implique le retrait du tissu et de la matière nécrosés et contaminés de la plaie afin que la cicatrisation puisse se faire. Il existe de nombreuses méthodes de débridement, allant du débridement chirurgical à des méthodes habituellement associées au nettoyage de la plaie, par exemple irrigation des plaies^{38,39}. Le choix de la méthode de débridement ou de nettoyage par un clinicien sera fortement influencé par la connaissance, la formation et la compétence du professionnel, et doit prendre en considération les aspects éthiques et relatifs à la sécurité⁴⁰.

La recherche dans le domaine de la prise en charge des biofilms des plaies avait jusqu'à présent recours au débridement chirurgical et au débridement ultrasonique dans le but d'ouvrir tous les tunnels et de retirer les décollements, tous les tissus dévitalisés, les tissus nécrotiques humides et les os mous ou décolorés⁴¹. Toutefois, en raison des difficultés liées à la visualisation des biofilms, il reste à déterminer l'impact du débridement ainsi que la meilleure méthode de débridement pour la prise en charge des biofilms.

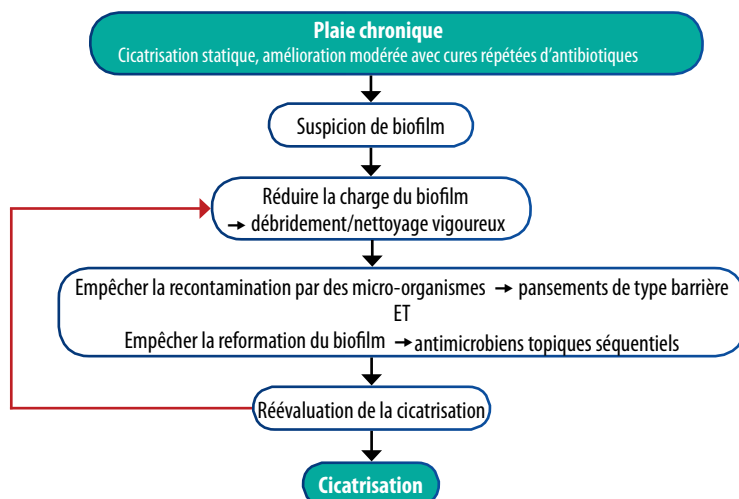
Fréquence du débridement/nettoyage

Il est probable qu'aucune forme de débridement ou de nettoyage n'enlève complètement un biofilm, ainsi toute bactérie/tout biofilm restant est susceptible de se régénérer ou de former un biofilm mature en l'espace de quelques jours. Par conséquent, il semblerait nécessaire de procéder à un débridement régulier lorsque l'on soupçonne une plaie de contenir un biofilm. La fréquence idéale des débridements reste encore à définir ; dans une étude chez des patients atteints d'ischémie critique des membres, le débridement était effectué de façon hebdomadaire⁴¹.

Il a été suggéré que certains produits jouaient un rôle supplémentaire dans le nettoyage des plaies en favorisant le retrait des bactéries et des débris, et en perturbant le biofilm. Une technologie prometteuse, par exemple, réside dans les propriétés de surfactant de certaines formules d'agents de nettoyage pour les plaies à base de polyhexaméthylène biguanide (polyhexanide ou PHMB) (par ex. Prontosan®). Le composant de surfactant (bétaine) de l'agent de nettoyage diminue les tensions de surface et favorise le retrait des débris et des bactéries par irrigation^{42,43}.

Si aucun progrès n'est observé au niveau de la plaie après un débridement régulier avec une méthode, il peut s'avérer nécessaire d'envisager une forme plus « agressive » de

Figure 3 Principes de la prise en charge du biofilm des plaies



débridement, avec une orientation auprès d'un spécialiste le cas échéant.

De quelle façon peut-on empêcher la reconstitution du biofilm ?

Le biofilm peut se reformer dans une plaie de façons suivantes :

- **croissance de fragments laissés dans la plaie après un débridement/nettoyage**
- **propagation de bactéries planctoniques provenant du biofilm restant**
- **développement d'un biofilm par des micro-organismes récemment introduits.**

Les principes intervenant dans la prévention de la reconstitution du biofilm comprennent la prévention de toute contamination supplémentaire de la plaie (en utilisant des pansements) et l'utilisation d'agents antimicrobiens pour détruire les micro-organismes planctoniques.

La nature polymicrobienne de nombreux biofilms indique qu'un agent antimicrobien topique à large spectre qui détruit au lieu d'inhiber les micro-organismes s'avère le plus approprié. Les effets des antimicrobiens sur la reformation du biofilm ne sont pas

encore connus de façon détaillée. Toutefois les antimicrobiens microbicides à large spectre les plus largement utilisés dans les soins des plaies sont l'argent, l'iode, le miel et le PHMB. Ces derniers sont disponibles dans diverses formules.

Un principe récent dans le cadre de l'utilisation d'antimicrobiens topiques est le passage à un antimicrobien différent en cas d'absence de progrès. Aucune donnée n'indique pour l'instant quel antimicrobien est préférable en première intention ; le choix dépendra de la façon dont l'antimicrobien sera utilisé. Par exemple, reste-t-il en place pendant plusieurs jours ? Si c'est le cas, une formule à libération prolongée sera nécessaire pour couvrir la période d'utilisation. Les sensibilités/allergies du patient devront également être prises en considération.

Comment savoir quand le biofilm a disparu ?

L'absence de signes précis et de tests de laboratoire aisément disponibles pour les biofilms signifie qu'il est impossible de déclarer de façon catégorique quand une plaie est devenue exempte de biofilm. Il est probable que l'indicateur clinique le plus

manifeste soit la progression de la guérison, ainsi qu'une réduction de la production d'exsudat et de nécrose humide.

En attendant que des lignes directrices claires soient disponibles, il conviendra de faire preuve de jugement clinique pour décider quand et comment modifier la prise en charge des plaies suspectées de contenir un biofilm. Par exemple, lorsque la cicatrisation progresse bien, il peut s'avérer opportun de changer de méthode de débridement ou de réduire la fréquence des débridements, et/ou de réexaminer si l'utilisation d'un antimicrobien topique est toujours nécessaire.

D'autres principes importants comprennent notamment une réévaluation fréquente de la plaie et une approche globale de la santé du patient pour renforcer le système

immunitaire et favoriser la guérison de la plaie.

Développements futurs

Il convient de développer des méthodes ou des dispositifs permettant de détecter rapidement la présence de biofilm avant et après les traitements choisis. Cela permettrait tout d'abord de guider les chercheurs et les prestataires de soins de santé afin qu'ils mettent au point des stratégies efficaces de prise en charge des plaies ; cela contribuerait ensuite à contrôler les progrès suite au traitement.

Les agents antimicrobiens et les méthodes thérapeutiques, qu'ils soient actuellement disponibles ou nouveaux, font l'objet d'un examen approfondi afin de déterminer leur efficacité contre les biofilms, que

ce soit en tant qu'agents d'élimination du biofilm qu'en tant qu'inhibiteurs de biofilm. De récentes études sur l'efficacité antimicrobienne de divers pansements pour plaies contre un biofilm mature de *Pseudomonas aeruginosa* mis en culture sur peau porcine a par exemple mis en évidence les propriétés significatives du cadexomère d'iode en matière d'élimination du biofilm⁴⁴. Toutefois la nature polymicrobienne complexe en constant changement du biofilm, compliquée par l'hétérogénéité phénotypique bactérienne du biofilm, implique qu'il convient de vérifier l'efficacité anti-biofilm des agents sur un patient au cas par cas.

Comment expliquer les biofilms aux patients ?

Les patients peuvent être rassurés sur le fait que les biofilms peuvent être efficacement traités en associant le débridement et/ou le nettoyage pour éliminer les biofilms, l'application de pansements pour empêcher que de nouvelles bactéries n'atteignent la plaie, et l'utilisation d'antimicrobiens pour détruire les bactéries restant dans le lit de la plaie. Il convient d'informer les patients que le traitement devra être régulier et répété car les biofilms peuvent se reformer en l'espace d'une journée et empêcher la cicatrisation de la plaie.

Projet soutenu par une bourse d'études octroyée par B. Braun. Les opinions exprimées dans cette rubrique « Made Easy » ne reflètent pas nécessairement celles de B. Braun. Prontosan® est une marque déposée de B. Braun.

Glossaire

Phénotype biofilm	Les micro-organismes du phénotype biofilm expriment des gènes optimaux pour le développement d'une communauté englobée dans une matrice « visqueuse » protectrice qu'ils sécrètent eux-mêmes et pour survivre aux stress environnementaux.
Commensal	Un micro-organisme qui vit sur/dans un tissu, habituellement sans entraîner de maladie.
Substance polymérique extracellulaire (SPE)	Substance visqueuse produite par les micro-organismes dans un biofilm comprenant des polysaccharides, des protéines, des glycolipides et de l'ADN bactérien ; elle protège les micro-organismes vivant dans le biofilm du système immunitaire de l'hôte et des agents antimicrobiens.
Phénotype	Les caractéristiques d'un micro-organisme découlant d'une interaction entre l'environnement et les gènes du micro-organisme.
Planctonique	Fait référence à des micro-organismes flottant librement qui expriment des gènes optimaux pour une croissance unique non fixée.
Quorum sensing (détection du quorum)	Mécanisme utilisé par les micro-organismes pour communiquer au sein de la même espèce et entre différentes espèces bactériennes. Il est utilisé pour détecter et répondre aux modifications de l'environnement (y compris présence d'autres microbes ou limites nutritionnelles). Le quorum sensing induit des modifications de l'expression des gènes bactériens qui vise à favoriser la survie des micro-organismes.
Sessile	Micro-organismes adhérant fortement à la surface au moyen de récepteurs et/ou protéines appelées adhésines.

Résumé

Les biofilms bactériens sont reconnus pour contribuer à de nombreuses maladies inflammatoires chroniques. Des données récentes indiquent que les biofilms jouent également un rôle important dans la perturbation de la cicatrisation des plaies chroniques. Les biofilms présentent des niveaux élevés de tolérance aux anticorps, antibiotiques, désinfectants et cellules inflammatoires phagocytaires. Les connaissances actuelles sur les biofilms semblent indiquer que la prise en charge d'une suspicion de biofilm sur une plaie devrait comprendre un débridement fréquent ainsi que des interventions telles que des pansements et des antimicrobiens afin d'empêcher toute recontamination de la plaie et reformation du biofilm.

Le document doit être cité comme suit:

Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3): Disponible sur : <http://www.woundsinternational.com>

References

1. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 2002; 56: 187-209.
2. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol* 2009; 11(7): 1034-43.
3. Dowd SE, Sun Y, Secor PR, et al. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol* 2008; 8(1): 43.
4. Trengove NJ, Stacey MC, McGeechie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5(6): 277-80.
5. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284(5418): 1318-22.
6. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2): 167-93.
7. Wolcott RD, Rhoads DD, Bennett ME, et al. Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. *J Wound Care* 2010; 19(2): 45-50, 52-53.
8. James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1): 37-44.
9. Flemming HC, Neu TR, Wozniak DJ. The EPS matrix: the "house of biofilm cells". *J Bacteriol* 2007; 189(22): 7945-47.
10. Horswill AR, Stoodley P, Stewart PS, Parsek MR. The effect of the chemical, biological, and physical environment on quorum sensing in structured microbial communities. *Anal Bioanal Chem* 2007; 387(2): 371-80.
11. Sutherland I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology* 2001; 147(Pt 1): 3-9.
12. Rice KC, Mann EE, Endres JL, et al. The cidA murein hydrolase regulator contributes to DNA release and biofilm development in *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(19): 8113-18.
13. Phillips P, Sampson E, Yang Q, et al. Bacterial biofilms in wounds. *Wound Healing Southern Africa* 2008; 1(2): 10-12.
14. Xavier JB, Foster KR. Cooperation and conflict in microbial biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(3): 876-81.
15. Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR, Peterson SB. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8(1): 15-25.
16. Costerton JW. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: a hypothesis. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 3: S608-16.
17. Bester E, Kroukamp O, Wolfaardt GM, et al. Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(4): 1189-97.
18. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). *Principles of best practice: Wound infection in clinical practice. An international consensus*. London: MEP Ltd, 2008.
19. Kaeberlein T, Lewis K, Epstein SS. Isolating "uncultivable" microorganisms in pure culture in a simulated natural environment. *Science* 2002; 296(5570): 1127-29.
20. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1): 2-10.
21. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(2): 91-96.
22. Dietrich LE, Price-Whelan A, Petersen A, et al. The phenazine pyocyanin is a terminal signalling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2006; 61(5): 1308-21.
23. Hurlow J, Bowler PG. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55(4): 38-49.
24. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. *J Wound Care* 2008; 17(8): 333-41.
25. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995; 49: 711-45.
26. Guiot E, Georges P, Brun A, et al. Heterogeneity of diffusion inside microbial biofilms determined by fluorescence correlation spectroscopy under two-photon excitation. *Photochemistry and Photobiology* 2002; 75(6): 570-79.
27. Weigel LM, Donlan RM, Shin DH, et al. High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(1): 231-38.
28. Liu Y, Li J. Role of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in the initial adhesion, growth and detachment of *Escherichia coli* in porous media. *Environ Sci Technol* 2008; 42(2): 443-49.
29. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998; 280(5361): 295-98.
30. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(1): 48-56.
31. Brooun A, Liu S, Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(3): 640-46.
32. Koseoglu H, Aslan G, Esen N, et al. Ultrastructural stages of biofilm development of *Escherichia coli* on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation. *Urology* 2006; 68(5): 942-46.
33. Olson ME, Ceri H, Morck DW, et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res* 2002; 66(2): 86-92.
34. Conley J, Olson ME, Cook LS, et al. Biofilm formation by group streptococci: is there a relationship with treatment failure? *J Clin Microbiol* 2003; 41(9): 4043-48.
35. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Wound Bed Preparation in Practice*. London: MEP Ltd, 2004.
36. Lawrence JR, Swerhone GD, Kuhlicke U, Neu TR. In situ evidence for microdomains in the polymer matrix of bacterial microcolonies. *Can J Microbiol* 2007; 53(3): 450-58.
37. Wolcott RD, Kennedy JP, Dowd SE. Regular debridement is the main tool for maintaining a healthy wound bed in most chronic wounds. *J Wound Care* 2009; 18(2): 54-56.
38. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 1: non-sharp techniques. *J Wound Care* 1999; 8(5): 237-40.
39. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 2: sharp techniques. *J Wound Care* 1999; 8(6): 291-94.
40. O'Brien M. Debridement: ethical, legal and practical considerations. *Br J Community Nurs* 2003; 23-25.
41. Wolcott RD, Rhoads DD. A study of biofilm-based wound management in subjects with critical limb ischaemia. *J Wound Care* 2008; 17(4): 145-55.
42. Kaehn K, Eberlein T. In-vitro test for comparing the efficacy of wound rinsing solutions. *Br J Nurs* 2009; 18(11): S4-10.
43. Andriessen AE, Eberlein T. Assessment of a wound cleansing solution in the treatment of problem wounds. *Wounds* 2008; 20(6): 171-75.
44. Phillips PL, Yang Q, Sampson E, Schultz G. Effects of antimicrobial agents on an in vitro biofilm model of skin wounds. *Advances in Wound Care* 2010; 1: 299-304.

Informations détaillées sur les auteurs

PL Phillips¹, RD Wolcott², J Fletcher³, GS Schultz⁴.

1. Boursier postdoctoral, Institute for Wound Research, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida, Gainesville, Florida, États-Unis
2. Directeur médical, Southwest Regional Wound Care Center, Lubbock, Texas, États-Unis
3. Chargée de cours, School of Nursing Midwifery and Social Network, University of Hertfordshire, Hatfield, Royaume-Uni, et directrice d'études (Senior Professional Tutor), Department of Dermatology and Wound Healing, School of Medicine, Cardiff, Royaume-Uni
4. Professeur, Institute for Wound Research, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida, Gainesville, Florida, États-Unis

Tous nos remerciements au Bedfordshire and Hertfordshire Tissue Viability Nurses' Forum.

Pour en savoir plus

Bryers JD. Medical Biofilms. *Biotechnology and Bioengineering* 2008; 100: 1-18.

Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nature* 2003; 2: 114-22.

Costerton JW, Stewart PS. Battling biofilms. *Scientific American* 2001; 285: 74-81.

Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. MMPs Made Easy. *Wounds International* 2009; 1(1). Disponible sur : <http://www.woundsinternational.com/article.php?issueid=1&contentid=123&articleid=21>.