REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

NISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIEN

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

BELDJOUHER Imane

HAZI Hafidha

Thème :

Élaboration d'un pansement (film ou membrane) à base d'hydrogel d'HE pour l'inclusion d'un antibiotique à usage externe : Les fusidate de sodium

enue publiquement le : 29/05 /2018. Devant le jury composé de

Dr. Lefnaoui Sonia	MCA	U. Médéa
Dr. Yahoum Madiha Melha	MCB	U. Médéa
Dr. Rebouh Samia	MCB	U. Médéa

Année universitaire : 2017/2018

Remerciement

Nous remercions dieu, notre créateur de nous avoir donné la force pour accomplir ce travail.

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos gratitude et profond remerciements au promotrices de thèse Docteur S.Bouhedda-Rebouh, qui par sescollaboration a permis l'existence de ce projet que.nos vifs remerciments au membre de jury d'avoir accepter de juger notre travail Nous remercions tous ceux et celles qui ont participés, dans le cadre universitaire, à l'aboutissement de ce travail, surtout les enseignants et la direction du département de SM.

Nous tenons à remercier tous nos collègues de formation de chimie pharmaceutique pour leur aide technique et leur soutien moral durant tout le travail de mémoire

Beldjouherimane

Hazihafidha

الملخص:

الهدف من هذا العمل هو اعداد ضمادات غيرمنسوجة تعتمد علي الهيدروجيل المنتج من هيدروكسيثيل السليلوز. يستخدم هذا الهيكل لدعم صوديوم الفوسيدات التي تعطيه الخصائص المضادة للبكتيريا. تمت دراسة البيانات الخاصة بالإفراج عن صوديوم الفوسيدات من الضمادات المصنوعة ، ثم نمذجتها على غرار أليات الإطلاق والنشر المعنية. وأخيرا، اجري اختبار بكتريولوجي وأكدت النتائج الحفاظ على التاثير المضاد للبكتيريا الناجم عن فوسيدات الصوديوم فيما يتعلق بسلالتي المكورات السحائية وشبه الفقارية.

الكلمات المفتاحية ضمادات هدروجيل هيدروكسي إيثيل السيليلوز صوديوم الفوسيدات

ABSTRACT

The aim of this work is the preparation of a non-woven hydrogel-based dressing of hydroxyethyl cellulose (HEC). This structure is used to support sodium fusidates, which gives it antibacterial properties. The release profile of sodium fusidate from the elaborate dressing was studied and then modelledto understand the release and the diffusion mechanisms involved. Finally, a bacteriological test was conducted and the results confirmed the maintenance of the antibacterial effect of sodium fusidate with respect to the two strains saphulococcus and Pseudomonas.

Key words : Dressing, Hydrogel, Hydroxyethyl cellulose, Sodium Fusidat

RÉSUME

L'objectif de ce travail est la préparation d'un pansement non tissée à base d'hydrogel d'hydroxyéthyl cellulose (HEC). Cette structure est utilisée pour supporter les fusidates de sodium ce qui lui confère ainsi des propriétés antibactériennes. Le profil de libération des fusidate de sodium à partir du pansement élaboré a été étudié puis modélisé pour comprendre les mécanismes de libération et de diffusion mis en jeu. Enfin un test bactériologique a été mené et les résultats obtenu ont confirmé le maintien de l'effet antibactérien des fusidate de sodium vis-à-vis des deux souches staphylococcusaureus et Pseudomonasaeruginosa.

Les mots clé : pansement, Hydrogel, hydroxyethyl cellulose, acide fusidique

Sommaire

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Résume

Introduction Générale.....**1**

I-Chapitre I :Les Pansements

I.1- Introduction **4**

I.2- Compostions des pansements.....***4***

I.2.1- Le coton.....***4***

I.2.1.1-Définition.....**4**

I.2.1.2-Coton cadré ecru.....**4**

I.2.1.3-Coton hydrophile.....**4**

I.2.2- L'ouate **4**

I.2.2.1- L'ouate de viscose hydrophile.....**5**

I.2.2.2- L'ouate de viscose hydrophile stérile **5**

I.2.2.3- L'ouate de viscose hydrophobe **5**

I.2.2.4- L'ouate de cellulose en feuille ou en bourre **5**

I.2.2.5- L ouate de cellulose chirurgicale **5**

I.2.3- Les gazes ***5***

I.2.3.1-Gazes hydrophile de coton **5**

I.2.3.2- Gaze hydrophile stérile de coton **6**

I.2.3.3- Gaze apprêtée ou tarlatane **6**

I.2.3.4- Gazes médicamenteuses **6**

I.2.4- Les Compresses.....***6***

I.2.4.1- Les compresses de gaze ……6

I.2.4.2- Les compresses imprégnées ……7

I.2.4.3- Les compresses de tulle gras ……7

I.2.4.4- Les mèche ……7

I.2.5- *Les bandes* ……7

I.3- Les pansements à base d'hydrogel ……8

I.3.1- Les hydrogels…… ……8

I.3.2- Propriétés et classification d'hydrogel ……9

I.3.2.1- Propriétés d'hydrogels ……9

I.3.2.2- Classification des hydrogels ……10

I.3.2.3-Polymeres biocompatibles pour la synthese d'hydrogels ……14

I.3.2.4-Application pharmaceutique……15

I.3.2.5- Utilisation des pansements d'hydrogel ……16

I.3.3- Application biomedicales d'hydrogel ……16

I.4- Hydroxyéthylcellulose HEC ……17

I.4.1- Définition ……17

I.4.2- Propriétés ……17

I.4.3- Application ……17

2-Chapitre II : Antibiothérapie des infections cutanée primitives et secondaires

II.1- Introduction.....19

II.2- Soins d'hygiène.....19

II.3- Impétigo primitif et secondaire.....19

II.4- Folliculite superficielle, Furoncle.....20

II.5- Éradication du portage de STAPHYLOCOCCUS AUREUS 20

II.6- Plaies cutanées **21**

II.6.1- Plaies récentes plaies chirurgicales ……..…..…… **21**

II.6.2- Dans les plaies chroniques ……...….. **21**

II.7- Antibiothérapie locale dans les infections à herpes virus …… 21

II.8- Divers infections…… 21

II.9-L'acide fusidique ……**22**

II.9.1- Définition ……...……...….. **22**

II.9.2- Propriétés de l'acide fusidique ……...……**22**

II.9.3- Pharmacologie de l'acide fusidique …..……...…….……..**23**

II.9.4- Formes pharmaceutiques existantes de l'acide fusidique ……..……..**24**

II.9.5- Les effets indésirables de l'acide fusidique ……...…….**24**

II.9.6- Les différentes classes de l'acide fusidique ……..……..……..**24**

3-ChapitreIII : Partie Expérimentale

III.1- Introduction ……**26**

III.2- Matériels et produits …… 26

III.2.1- Les produits ……...…….……..**26**

III.2.2- *Les matériels* ……...…….……**26**

III.3- Les méthodes…… 27

III.3.1- La méthode de dosage par HPLC ……..….**27**

III.3.2- Méthode de caractérisation ……..……..**28**

III.3.2.1- Caractérisation physicochimique ……**28**

III.3.2.2- Caractérisation microbiologique ……...…..**29**

III.4- Préparation des membranes d'HEC …… 31

III.5- Profile de libération de fusidate de sodium in vitro …… 31

III.5.1- Protocol du suivi de la cinétique de libération ……..……..…….**31**

III.5.2- Modélisation mathématique de la cinétique de libération des fusidate de sodium in vitro ……..……..……..……..……..**32**

III.5.2.1- Calcul de l'ordre cinétique ……..……..…….**32**

III.5.3- Application des modèles correspondants ……...…**33**

III.6- Résultats et discussions ……..…..…...…..**33**

III.6.1- Évaluation de la cinétique de libération de l'acide fusidique en utilisant le dosage par HPLC …….…….…....**33**

III.6.1.1- Méthode de dosage du standard par HPLC : (limites 0.9 à 11% en acide fusidique)……..……**34**

III.6.1.2- Méthode de dosage de l'échantillon d'acide fusidique à 0.25%**....**……**34**

III.6.1.3- Méthode de dosage de l'échantillon d'acide fusidique à 0.5%……..**35**

III.6.1.4- Méthode de dosage de l'échantillon d'acide fusidique à 1%…….……**35**

III.6.2- Étude de la libération de l'acide fusidique in vitro ……**37**

III.6.2.1- Le profil de la cinétique de libération en fonction de temps ……**37**

III.6.2.2- Modélisation empirique de la cinétique de libération de l'acide fusidique pour les trois différentes concentrations …….……..**38**

III.6.3- Méthode de caractérisation ……...…...….**39**

III.6.3.1- Caractérisation physicochimique ……..…..……**39**

III.6.3.2- Caractérisation morphologique par microscopie à photos ……**39**

III.6.3.3- Caractérisation microbiologique ……...……**41**

Conclusion Générale……...……44

Bibliographie

Liste des tableau

Tableau I.1 :Utilisation d'hydrogel	**16**
Tableau III.1 : Les aires	**36**
Tableau III.2 : Les concentrations par à port le temps dans les trois types de pansement	**37**
Tableau III.3 : Résultat de la modélisation de la cinétique de libération de l'acide fusidique	**38**
Tableau III.4 : Diamètre des zones d'inhibition	**42**

Liste des Figures

Figure I.1 : Gaze de coton	**6**
Figure I.2 : Compresse	**6**
Figure I.3 : Mèche .	**7**
Figure I.4 : Bande	**8**
Figure I.5 : Hydrogel	**9**
Figure I.6 : Hydrogel homopolymère synthetique et natural	**11**
Figure I.7 : Hydrogel copolymère	**12**
Figure I.8 : Structure schématique d'un hydrogel à double réseau	**12**
Figure I.9 : Transformation d'un hydrogel physique à un hydrogel chimique	**14**
Figure I.10 : Structure de l'hydroxyéthyle cellulose (HEC)	**17**
Figure II.1 : Structures chimique de l' acide fusidique (FA, à gauche et du fusidat de sodium SF, à droite)	**23**
Figure III.1 : HPLC	**27**
Figure III.2: Microscope éléctronique à photo	**28**
Figure III.3: Staphylococcus aureus	**29**
Figure III.4 : Pseudomonasaeruginosa .	**30**
Figure III.5 : Les rapports d'analyse par H.P.L.C (standard).	**34**
Figure III.6 : Rapport d'analyse par H.P.L.C (0.25%).	**34**
Figure III.7 : Rapport d'analyse par H.P.L.C (0.5%).	**35**
Figure III.8 : Rapport d'analyse par H.P.L.C (1%).	**35**
Figure III.9 : Courbe d'étalonnage .	**36**
Figure III.10 : Courbe de cinétique en fonction de temps	**38**
Figure III.11 : Photo microscopique des mombrane A :sans acide fusidique, B :contenant 1% acide fusidique.	**40**
Figure III.12 : Photo microscopique des mombrane A :sans acide fusidique, B :contenant 0.5% acide fusidique .	**40**
Figure III.13 : Photo microscopique des mombrane A : sans acide fusidique, B : contenant 0.25% acide fusidique .	**40**
Figure III.14 : Le micromètre .	**41**
Figure III.15 : Résultat d'antibiogramme .	**41**
Figure III.16 : Zones d'inhibitions de croissance des souches bactirienes .	**42**

Abréviation :

HEC : Hydroxyéthyle cellulose

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute perfomance

IPN : Interpenetrating polymer network

LCR : Liquide céphalorahidien

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

CMI : Les concentration minimales inhibitrices

Introduction Générale

Introduction Générale

Le pansement n'est qu'une composante du traitement employé pour protéger une plaie de l'infection, pour favoriser sa cicatrisationet absorber l'exsudat, donc il est très utile de prendre en charge ce moyen et de le mettre en considération.

Aujourd'hui, des scientifiques veulent développer ce qui pourrait devenir le dispositif de pansement du futur, un pansement très intelligent qui combine l'électronique à la pharmacothérapie : il utilise ainsi les données « électroniques » à des fins thérapeutiques. Concrètement, il s'agit d'un matériau collant, extensible, comparable à un gel qui peut intégrer des capteurs et donc délivrer quand nécessaire des minuscules quantités de médicament. La réalisation de ce type de pansement consiste d'abord à trouver des supports de médicament capable d'assurer une diffusion du médicament dans la plaie à partir de son support et d'une manière contrôlée.

Les hydrogels stables semble êtreprometteurs pour ce type d'applications, Le défi relevé est le fait de créer des matériaux doux et extensibles présentant néanmoins une rigidité située à l'intérieur de la gamme des tissus mous humains.Les hydrogels, qui constituent une catégorie à part entière des matériaux macromoléculaires,ont fait l'objet d'un grand nombre d'études scientifiques au cours de ces 20 dernières années.En effet, ils sont à la base d'un large spectre d'applications dans de nombreux domainestechnologiques, du fait de leurs propriétés « réservoirs » et de leur fonction barrière.

Dans notre modeste étude nous avons étudié le pouvoir de libération d'un antibiotique modèle celui de la fusidate de sodium à partir d'un hydrogel préparé à base du polymère d'hydroxyéthyl cellulose.

Pour ce faire, nous avons subdivisé notre travail en deux parties :

- Premiere partie une étude théorique contenant deux chapitres, dans le premier : les principaux types de pansements sont présentés, puis un aperçu sur les hydrogels a été donné. Alors que le deuxième chapitre est réservé aux antibiotiquesutilisés dans les infections cutanées primitives et secondaires et en particulier l'acide fusidique traité dans cette étude.
- Deusième partie une étude expérimentale contenant les étapes essentielles suivantes :
- Préparation d'un hydrogel à base d'hydroxyéthylcellulose ;
- Imprégnation de l'acide fusidique dans la structure de la matrice d'hydrogel ;
- Élaboration puis caractérisation des pansements élaborés ;

- Étude et modélisation du profile de libération de l'acide fusidique à partir des pansements élaborés précédemment ;

Étude de l'activité antibactérienne des pansements en vers les souches depseudomonasaeruginosaet staphylococcus aureus.

À la fin, le mémoire est achevé par une conclusion générale.

Chapitre 1

Les Pansements

I.1 Introduction

Un pansement est un dispositif permettant de recouvrir uue plaie située sur la peau.

Le pansement a plusieurs buts :

- Protéger la plaie (contre une infection, une irritation) ;
- Permettre une meilleure cicatrisation en conservant l'humidité de la plaie ;
- Faire cesser un saignement minime en comprimant les petits vaisseaux ;
- Rapprocher les bergers d'une plaie [1]

I.2. Compostionsdes pansements [2]

Les pansements sont généralement constitues de :

I.2.1 Le coton

I.2.1.1 Définition

Le coton brut est constitué par les poils obtenus à partir de l'enveloppe des graines de diverses variétés de Gossypium.

I.2.1.2Le coton cadré écru

Il est obtenu par nettoyage et purification des poils de la graine de coton, non blanchi. Il peut être soumis à une décontamination microbienne appropriée.

Il se présente en nappes douées d'une grande élasticité et se laisse très difficilement imprégner par l'eau à cause des matières grasses et résineuses contenues dans ses fibres. Il est utilisé comme agent de compression modérée et de rembourrage, comme filtre bactérien pour l'aire, dans le conditionnement des pansements et dans la pratique bactériologique.

I.2.1.3 Le coton hydrophile

Le coton hydrophile est constitué des poils des graines de coton, nettoyés, purifiés, blanchis et soigneusement cardés. Il est préparé avec du coton neuf ou des peigneuses de bonne qualité et ne doit contenir aucune matière colorante compensatrice.

Il est blanc, sensiblement inodore, offre une résistance sensible à l'étirage et ne produit pas une quantité appréciable de poussière lorsqu'il est secoué doucement

Il est utilisé comme matériau absorbant dans de nombreux pansement et peut être présenté sous forme roulée, pliée en accordéon, comprimée en bandes ou en tampon.Il existe également un coton hydrophile stérile inscrit

I.2.2L'ouate

On utilise essentiellement :

I.2.2.1 L'ouate de viscose hydrophile

« Constituée par des fibres neuves, blanchies et soigneusement cardées de cellulose régénérée, obtenues par le procédés de viscose, additionnées ou non de dioxyde de titane. La ouate de viscose ne doit contenir aucune matière colorante compensatrice ». L'ouate de viscose hydrophile est blanche ou très faiblement jaunâtre et peut être brillante ou mate. Elle est douce au toucher et sensiblement inodore.

I.2.2.2 L'ouate de viscose hydrophile stérile

I.2.2.3 L'ouate de viscose hydrophobe

« Elle est obtenue à partir d'ouate de viscose hydrophile dont les fibres sont modifiées en surface par du polydiméthylsiloxane réticulé ». L'ouate de viscose hydrophobe est blanche ou très faiblement jaunâtre et elle peut être brillante et lisse ou mate et rugueuse. Elle est sensiblement inodore.

I.2.2.4 L'ouate de cellulose en feuille ou en bourre

« Elle est constituée par des fibres cellulosiques isolées, non fasciculées, extraites industriellement du bois par traitement thermochimique suivi d'un blanchiment. Ces fibres sont liées entre elles et confèrent à la feuille une résistance mécanique à sec.

Quand il s'agit d'ouate en bourre, les fibres sont disposées de façon aléatoire dans les trois direction ».

L'ouate de cellulose est blanche est possède un pouvoir d'absorption élevé.

I.2.2.5L'ouate de cellulose chirurgicale

I.2.3 Les gazes

Les gazes sont des tissus de coton, à mailles plus ou moins serrés mais toujours séparées, blanchis et rendus hydrophiles. Les gazes doivent avoir une blancheur parfaite et ne doivent contenir ni apprêt ni matière colorantes.

I.2.3.1Gazes hydrophile de coton :

« constituée par un tissu blanchi et purifié de coton hydrophile à armature toile ». Elle est blanche et sensiblement inodore. Elle ne contient que très peu de défauts de tissage. Elle se présente sous 8 types définis par le nombre de fibres par centimètre carré.



Figure Ⅰ.1 Gaze de coton

I.2.3.2Gaze hydrophile stérile de coton :

Dans les pansements, la gaze protège les plaies, absorbe le pus et les sécrétions drainées par capillarité.

I.2.3.3Gaze apprêtée ou tarlatane :

La tarlatane est une gaze possédant une certaine rigidité due à un apprêt d'amidon (8 à 12g/m²), fixé par une petite quantité de gomme adragante.

I.2.3.4Gazes médicamenteuses :

Ce sont des gazes hydrophiles imprégnées de substances médicamenteuses et habituellement antiseptiques.

I.2.4 Les Compresses :

Les compresses sont des morceaux de tissus divers et de dimensions variables que l'on applique en pansements en pansements sur une partie de corps.



Figure I.2 Compresse

I.2.4.1 Les compresses de gaze :

Elles sont constituées par un carré ou un rectangle de gaze plié en quatre et de dimensions 7,5/7,5, 15/15, ou 25/30 par exemple. Les compresses sont souvent présentées stériles.

I.2.4.2Les compresses imprégnées :

« En général stériles, elles sont destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses lésées en vue d'un traitement local ».

Elles sont constituées d'un support, comme par exemple de la gaze hydrophile, d'ouate de cellulose, imprégné généralement d'une préparation semi-solide ou d'une solution ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dispersés ou dissous. Elles peuvent être soit prête à l'emploi, soit à préparer extemporanément et peuvent être maintenues sur la lésion par un dispositif approprié (par exemple : sparadrap, bande).

Les compresses imprégnées munies d'un système de protection adéquat sont présentées en emballage unitaire ou en bande à découper au moment de l'emploi.

I.2.4.3Les compresses de tulle gras :

Elles sont constituées par un tissu de tulle à mailles assez larges, imprégné de mélange gras et découpé à des dimensions variées.

Elles sont vendues dans des boites en fer-blanc et peuvent être stérilisées.

Le mélange d'imprégnation est composé de substances huileuses, antiseptique et cicatrisantes.

I.2.4.4Les mèches :

Constituées de gaze hydrophile de coton ou de viscose, stérile ou non.



Figure I.3 Mèche

I.2.5 Les bandes :

Les bandes sont des pièces de tissus de largeur et de longueur variées à fixer les pansements ou à exercer une légère compression sur les différentes parties du corps.



Figure I.4 Bande

On utilise :

- Des bandes de gaze hydrophile de coton et stérile ;
- Des bandes de gaze hydrophile de coton et de viscose mate et stérile ;
- Des bandes de toile ;
- Des bandes de crêpe en laine, coton, ou mélange de deux, dont l'élasticité est obtenue par un tissage particulier ;
- Des bandes de tissu élastique constituées par des fils de coton ou de soie tissés avec des fils de caoutchouc ;
- Des bandes plâtrées et silicatées pour obtenir une immobilisation des membres.

I.3. Les pansements à base d′ hydrogel

I.3.1Les hydrogels :

Un hydrogel est un gel dont le réseau est formé de chaînes hydrophiles et d'eau emplissant ses interstices. Les hydrogels peuvent absorber d'une dizaine à des centaines defois leurs poids d'eau tout en maintenant leur structure tridimensionnelle. A l'état sec, leréseau est désigné par le terme « **xerogel**» [3]

Dans le terme hydrogel, ce qui peut prêter à confusion est le préfixe « hydro ». Il fautretenir que ce dernier est relatif à l'hydrophilie et non à la solubilité dans l'eau. En outre, leterme « eau » est utilisé dans un sens large, en fait, le solvant emmagasiné dans le réseau peutêtre de l'eau pure, un fluide biologique, des solutions aqueuses de sels ou de polymères [4]



Figure I.5 Hydrogel

I.3.2 Propriétés et classification des hydrogel

La teneur en eau d'un hydrogel détermine ses caractéristiques physico-chimiques. Néanmoins, il est possible de citer ses propriétés remarquables : une rigidité partielle et une capacité à donner une réponse élastique à un stress mécanique, ils sont hautement biocompatibles et non toxiques et présentent un degré de **flexibilité** très similaire à celui des tissus naturels (induit par leur importante teneur en eau). [5]

Les applications des hydrogels sont grandissantes, de même que l'intérêt qu'ils suscitent. Leurs caractéristiques physico-chimiques exceptionnelles leur permettent en effet des applications pharmaceutiques et biomédicales, notamment dans l'administration de médicaments (dans des nano sphères ou nano capsules, par voie orale ou voie transdermique…). On les retrouve également dans la lutte contre les brûlures cutanées. Ils sont aussi couramment utilisés pour une large gamme d'applications dans les essais cliniques de la médecine expérimentale comprenant : l'ingénierie tissulaire et la médecine de la régénération, le diagnostic, l'immobilisation cellulaire, la séparation de biomolécules ou de cellules, l'utilisation de matériaux "barrière" pour réglementer les adhérences biologiques. [6]

I.3.2.1 Propriétés des hydrogels :[7]

- Ont une forte capacité d'absorption de liquide
- Maintiennent l'humidité de la plaie et stimulent un débridement naturelle en cas de nécrose (dans ce cas, recouvrir d'un film en polyuréthane)
- Sont imperméables aux bactéries
- Laissent passer les gaz
- Ont uneffet rafraichissant, analgésique
- Stimulent la granulation, l'épithélialisation
- N'adhèrent pas à la plaie

- Conviennent très bien aux peaux sensibles et pileuses
- Peuvent servir de support pour des médicaments

I.3.2.2Classification des hydrogels

Les hydrogels, possèdent une structure tridimensionnelle constituée du polymère hydrophile et d'eau [8],[9]. Tenant compte de la diversité des polymères hydrophiles (chargés ou non) et de leur méthode de préparation, plusieurs types d'hydrogels peuvent être préparés en utilisant soit, un polymère naturel ou synthétique. Les hydrogels sont neutres ou ioniques, selon l'ionisation de leur groupe pendant (groupe hydrophile). La morphologie de réseau peut être amorphe ou semicristalline.

En outre, il existe des hydrogels macroscopiques, microscopiques et nanoscopiques, selon la taille des particules dispersées [10]. Nous pouvons aussi mentionner les hydrogels chimiques et les hydrogels physiques à partir de la nature de la liaison reliantles chaines polymériques.

- **Méthode de préparation :**

Le premier type d'hydrogel fabriqué à l'échelle industrielle est l'hydrogel de type homopolymère qui a été utilisé pour les études de la libération contrôlée des médicaments. Mais cette application reste limitée à cause des propriétés mécaniques médiocres, en particulier la résistance à la rupture et le module d'élasticité [11]. Actuellement, une attention considérable se porte vers la préparation des hydrogels avec des propriétés mécaniques améliorées tels que les hydrogels hétérogènes (mélange des polymères (blend) [12,13], les copolymères (multipolymères) [14,15] les nanocomposites [16] et les polymères à réseau interpénétrant [17,18]). Le principe de base, pour ces hydrogels, est de faire combiner les avantages de différents polymères entre eux et de corriger certains défauts présents dans l'hydrogel homopolymère

- **Les hydrogels homopolymères**

Ce sont des polymères hydrophiles réticulés dont tous les motifs de répétition sont de même nature chimique, ils sont préparés à partir d'un seul type de monomère hydrophile [19]

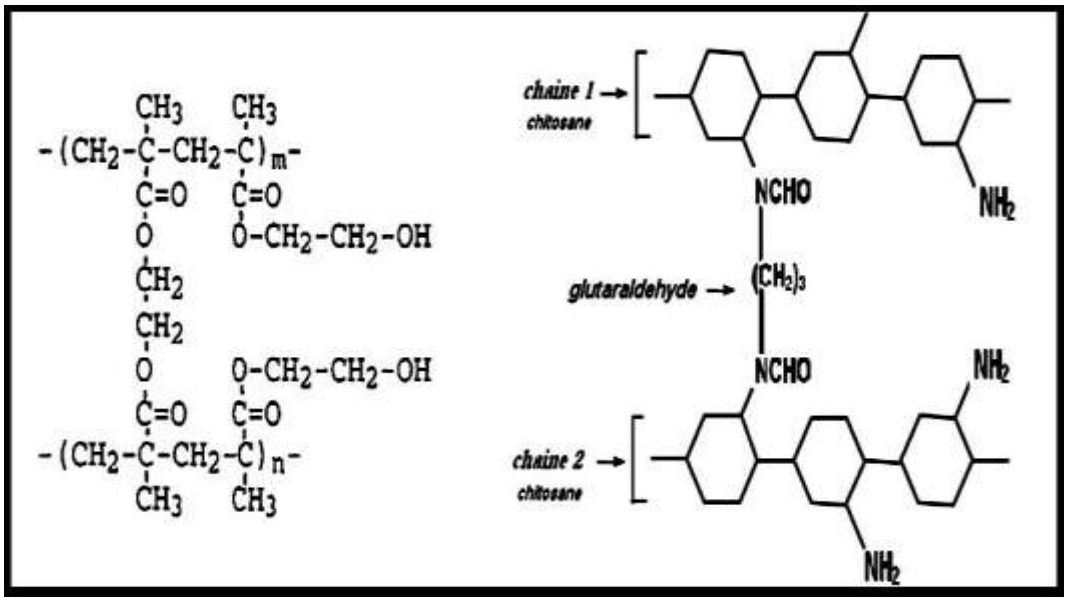


Figure I.6. Hydrogels homopolymères synthétique et naturel [19]

- **Les hydrogels copolymères**

Dans le domaine des hydrogels, le terme copolymère est très utilisé (presque tous les Hydrogels sont des copolymères), il signifie la présence de deux types d'unités de répétition (Monomères) et parfois de plusieurs, dans le cas des terpolymères ou multipolymères.

L'arrangement des monomères fait intervenir plusieurs types des copolymères, le plus Connus dans le cas des hydrogels sont les copolymères en bloc et greffés [20,21]. D'autres Types existent aussi comme les copolymères statistiques et alternés [22]. Les hydrogels copolymères sont préparés par copolymérisation de deux (ou plus) monomères compatibles, dont au moins un est hydrophile, suite à une réticulation. Ils combinent les propriétés des polymères purs (homopolymères) qui les constituent [23], permettant ainsi de synthétiser des hydrogels ayant des propriétés plus adaptées (Intelligents). Tel est le cas des hydrogels sensibles au pH comme les copolymères des acides acrylique (AA) : poly (hydroxyéthyl méthacrylate-co-AA), poly (acrylamide-co-AA), chitosane-co-AA… [24,25], qui comptent parmi les plus importants hydrogels dans le domaine biotechnologique [26,27].

Ainsi, les terpolymères ou multipolymères obtenus pargreffage de monomères vinyliques sur un polymère naturel [28] ou synthétique [29], comme l'amidon-g-acrylamide-acide itaconique[30], poly (acrylamide-co-acide itaconiquechitosane) [31], et autres [32,33][34] qui offrent des propriétés physico-chimiques plus améliorées.

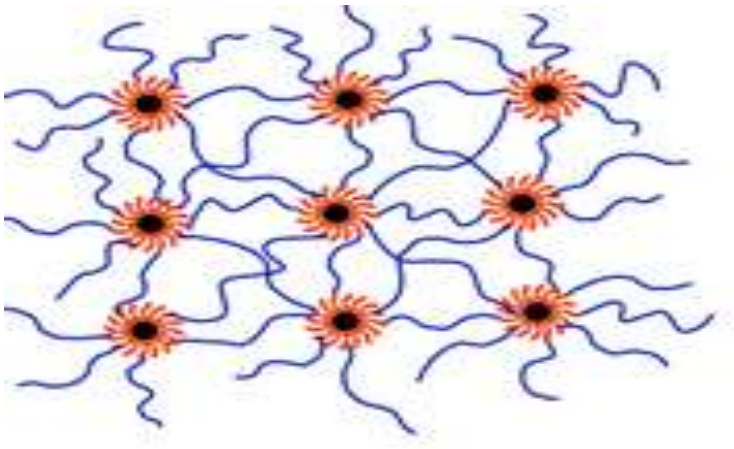


Figure I.7 Les hydrogels copolymères [20]

- **Les hydrogels à réseau interpénétrant** : (Interpenetratingpolymer network, IPN) Par définition, un hydrogel à réseau interpénétrant est un mélange de deux ou plusieurs Polymères dont l'un est au moins réticulé. Si l'un des polymères est réticulé, l'autre non, L'hydrogel s'appelle dans ce cas « hydrogel à réseau semi-interpénétrant **(IPN's)** [35].

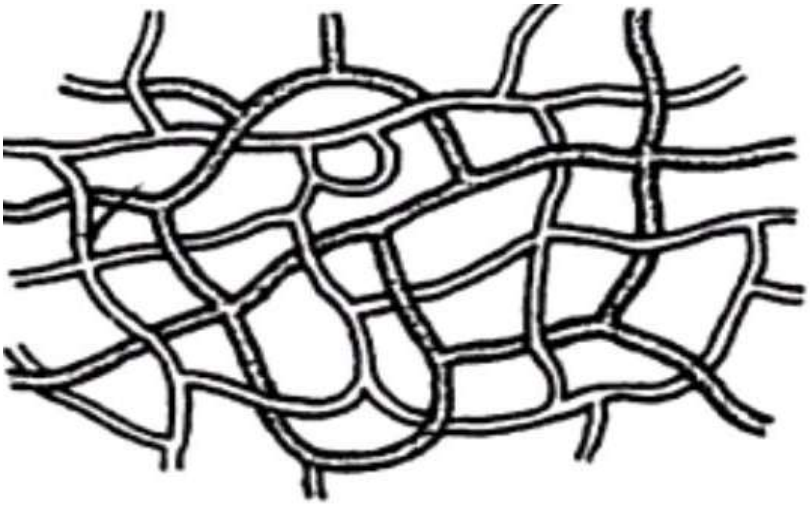


Figure I.8 Structure schématique d'un hydrogel à double réseau [36]

Considérons les deux phases d'hydrogel IPN on peut réaliser :

- **1ère phase** : hydrogel de base + 2èmephase: polymère hydrophobe = hydrogel IPN à des propriétés mécaniques corrigées ;

- **1ère phase** : polymère hydrophile à caractère pH-sensible+**2ème phase :** polymèrehydrophile à caractère température-sensible = hydrogel IPNà deux caractères (pH ettempérature) sensibles ;
- Si l'une ou les deux phases sont un polymère biodégradable= hydrogel IPNbiodégradable, etc.

L'exemple d'hydrogel de ce type est l'IPN synthétisé par le groupe OKAY (2002) [37]. Il est constitué par un premier réseau ionique de poly (acide acrylamido-2 méthyle-2propane sulfonique) fortement réticulé, par le N, N'méthylène bis acrylamide, dans lequel sedéveloppe un deuxième réseau de poly (acrylamide) faiblement réticulé. Les propriétés mécaniques sont améliorées par rapport à celles de l'hydrogel homopolymère (énergie de rupture, module d'élasticité) [38].

On peut encore préparer des hydrogels à réseau interpénétrant en utilisant les Polymères naturels (gélatine+polysaccharide) [39] ou les deux types, naturel et synthétique (Chitosane+polyéthylène oxyde) [40].

- **Stabilité de la réticulation**

Un hydrogel se définit comme un polymère hydrophile caractérisé par la forme réticulée dans sa structure chimique. Cette réticulation assure la connexion entre les chaines de polymère, elle peut être de deux sortes ; permanente (liaisons covalentes) ou réversible (liaison hydrogène, interaction de type van der waals…) ce qui permet de différencier deux grandes classes d'hydrogels : hydrogels physiques et chimiques [41].

- **Les hydrogels physiques**

Entre les chaines polymériques constituantes un hydrogel, il existe des connexions (interactions) qui relient ces chaines entre elles et forment le réseau tridimensionnel. Ces connexions sont appelées nœuds de réticulation. Dans le c as des hydrogels physiques, elles ont un caractère non permanent et de différente nature (les forces de dispersion de London, interaction dipôles permanant, ponts d'hydrogènes et interactions ioniques) [42].

Les hydrogels physiques sont obtenus par une gélification des polymères hydrosolubles (naturels ou synthétiques). Ces derniers sont des polymères amphiphiliques constitués d'une composante hydrophile très majoritaire et d'une composante hydrophobe (petite quantité).

Le principe de gélification est basé sur la technique d'auto-association assurée par la structure chimique du polymère et son milieu environnemental (conditions opératoires). En milieu aqueux, les unités hydrophobes tendent à s'associer de manière à réduire leur exposition à l'eau, conduisant à des réticulations physiques temporaires de type intra et intermoléculaire réversible (les associations se cassent et se reforment continuellement). Ce type d'hydrogel

peut retourner en solution avec l'altération des conditions environnementales (température, pH, eau, etc.) [43].

- **Les hydrogels chimiques**

Les connexions entres les chaines polymériques, dans le cas d'un hydrogel chimique, sont de nature chimique (liaisons covalentes). Contrairement aux hydrogels physiques, ces connexions ont un caractère permanent non réversible.

Il existe deux techniques principales pour la préparation de ce type d'hydrogel, l'une consiste en une polymérisation d'un monomère (ou plus) soluble dans l'eau en présence d'un agent réticulant, et l'autre en une réticulation avec un agent réticulant d'un polymère hydrosoluble et la formation des liaisons chimiques [44].

L'hydrogel obtenu, chimique, est insoluble dans l'eau quel que soit les conditions environnementales, mais, selon sa compatibilité avec l'eau, il peut absorber en plus ou moins grande quantité.

Certains hydrogels physiques peuvent être transformés en hydrogels chimiques pour les rendre stables vis-à-vis des altérations extérieurs par une simplemodification chimique (réticulation chimique par exemple).

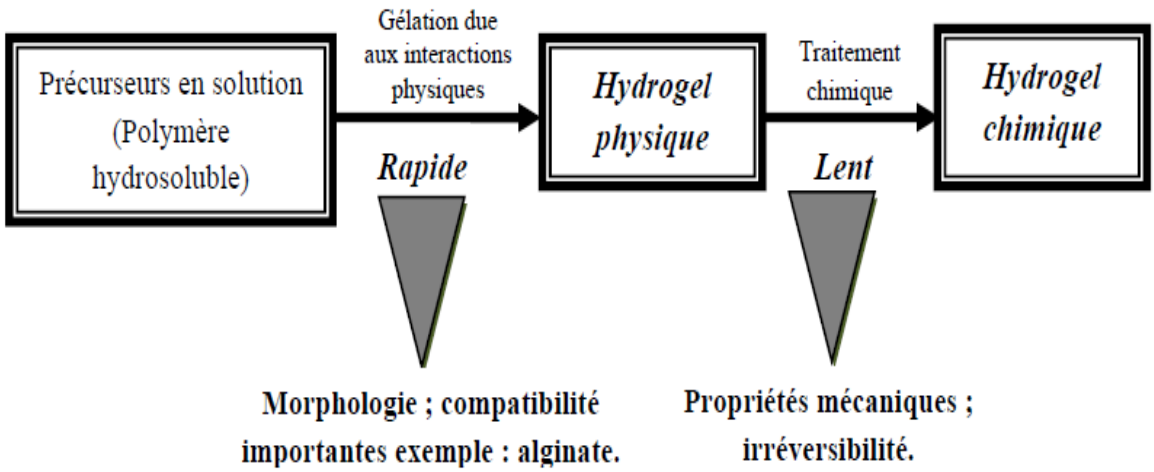


Figure I.9 Transformation d'un hydrogel physique à un hydrogel chimique [45]

I.3.2.3Polymères biocompatibles pour la synthèse d'hydrogels

La première définition générale de la biocompatibilité, acceptée comme référence par la communauté Scientifique, a été publiée en 1987 par Williams : la biocompatibilité est la capacité d'un matériau à être utilisé avec une réponse appropriée de l'hôte pour une application spécifique [46]. En 2008, Williams tente d'analyser au cas par cas chaque grande

catégorie de biomatériaux[47]. Il propose alors une nouvelle définition plus précise de la biocompatibilité :

"La biocompatibilité réfère à la capacité d'un matériau à remplir sa fonction requise en rapport avec la thérapie médicale, sans induire d'effets locaux ou systémiques indésirables chez le receveur ou le bénéficiaire de cette thérapie, mais plutôt en générant la réponse cellulaire ou tissulaire la plus appropriée et bénéfique dans cette situation spécifique et en optimisant la performance pertinente de cette thérapie".

La notion de biocompatibilité est souvent divisée en deux catégories : la biocompatibilité structurale (forme du matériau et ses propriétés mécaniques) et la biocompatibilité surfacique (nature du matériau, topographie et biochimie de la surface). Les biomatériaux sont divisés en cinq catégories en fonction de leur nature : les carbones, les matériaux naturels modifiés (acide hyaluronique, collagène…), les céramiques et verres (hydrox apatites, alumine…), les métaux (titane, acier inoxydable…) et les polymères qui seront plus
explicitement développés par la suite [48].

Les hydrogels sont des matrices de chaînes polymères pouvant absorber une grande quantité d'eau, jusqu'à plus de 90% pour certains. Il y a deux principales définitions acceptées pour les hydrogels :

Matrice gonflée dans l'eau de polymères réticulés, produite par la réaction d'un ou plusieurs monomères Polymère présentant une exceptionnelle capacité à gonfler dans l'eau et retenir une importante fraction de l'eau dans sa structure, sans se dissoudre.

Ces deux définitions peuvent être regroupées en une seule qui consisterait à présenter les hydrogels comme des polymères réticulés constituant une matrice hautement absorbante et ne se dissolvant pas dans l'eau si le polymère choisi ne se dégrade pas par hydrolyse. Ils sont réticulés de manière physique (interaction entre ions, greffage de blocs, cristallisation) ou de manière chimique (polymérisation radicalaire, addition ou condensation). Du fait de leur capacité d'absorption des liquides hydrophiles, les hydrogels ressemblent à des tissus biologiques mieux que n'importe quel autre biomatériau synthétique [49].

I.3.2.4Application pharmaceutique

- Pour hydrater les croutes de nécroses noires et les plaies jaunes profondes (gel : pour l'hydratation de la croute nécrotique, recouvrir d'un film en polyuréthane)
- Pur nettoyer les plaies jaunes et rouges exsudative et en ab sorbier l'exsudat (gel au plaque)

- Exemple : bruleur de deuxième degré, sites donneurs, abrasion cutanée, recouvrement de la peau de transplantation, plaies superficielles non infectées, éraflures, nécrose (gel), ulcère de jambe (plaque) .

I.3.2.5 Utilisation des pansements d'hydrogel [49]

Les indications et les limites d'utilisation des Hydrogels sont données dans les tableaux-ci-après.

Tableau I.1. Utilisation d'hydrogel [49]

Aspect de la plaie	Utilisation ou non des hydrogels
Présence de nécrose noire et sèche	Indication d'un hydrogel
Présence de fibrine ou nécrose humide	Moins bonne indication d'un hydrogel
Plaie bourgeonnante	Si la plaie est sèche, peu exsudative possibilité d'utiliser un hydrogel
Plaie hémorragique	Pas d'indication d'un hydrogel.
Plaie cliniquement infectée	Parfois indication d'un Hydrogel Sous contrôle médical et pansement non occlusif
Plaie en cours d'épidémisation	Possibilité d'utilisation d'un hydrogel si la plaie est sèche

I.3.3 Application biomédicale d'hydrogels

Les hydrogels sont très utilisés en biomédecine, ce qui a favorisé le développement de procédures de synthèse et d'assemblages bien contrôlés, à partir de polymères, de copolymères ou encore de polymères fonctionnalisés. La pertinence des hydrogels comme matériaux biomédicaux et leur performance dans une application donnée dépendent en grande partie de leur structure.

Il existe une très vaste gamme de polymères utilisables pour la formation d'hydrogels pour les biomatériaux, à condition qu'ils soient biocompatibles. Le choix du polymère se fait surtout en fonction des besoins (délivrance ou encapsulation), du coût, de la disponibilité et de la reproductibilité du polymère. Le poly (méthacrylate 2- hydrox éthyle) (PHEMA) fut le tout premier polymère utilisé pour former un hydrogel, Petit à petit, d'autres polymères ont été utilisés, puis des copolymères, pour améliorer les propriétés des hydrogels.

I.4. Hydroxyéthylcellulose HEC [50]

I.4.1 Définition

L'hydroxyéthylcellulose est un agent gélifiant et épaississant dérivé de la cellulose. Il est largement utilisé dans les cosmétiques, les solutions de nettoyage et autres produit ménagers. Hydroxyéthylcellulose et la méthyl cellulose sont fréquemment utilisées avec des formulations en capsule, pour améliorer la dissolution des médicaments dans les fluides gastro-intestinaux. Ce processus est connu comme l'hydrophilisation.

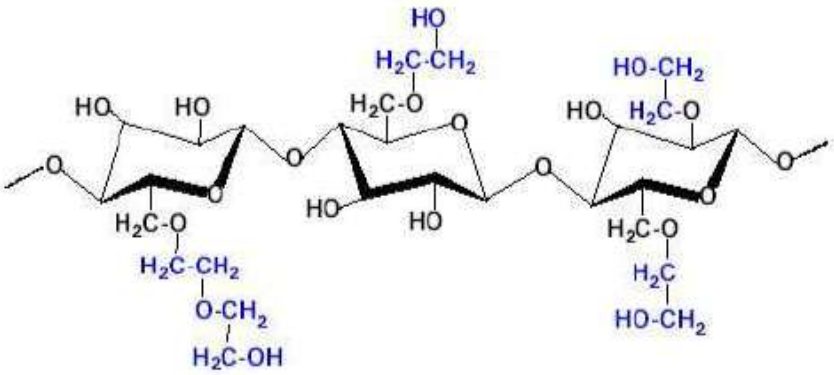


Figure I.10 Structure de l'hydroxyéthyle cellulose (HEC)

I.4.2 Propriétés

Poudre légère et inodore, soluble dans l'eau. Donne une solution claire et variablement visqueuse (viscosité de 3400 à 5000 cps dans une solution à 1%). Aussi soluble dans une solution contenant plus de 60% d'éthanol. Stable dans des pH de 3 à 10 (pH de 6-8.5 dans une solution à 2%). Notre HEC est un polymère spécialement modifiée pour permettre la solubilité dans l'eau, un produit non-ionique obtenu par la réaction de l'oxyde d'éthylène (un composé organique) avec un alcali-cellulose (produit de l'Action de la soude caustique sur la cellulose).

I.4.3 Application

L'hydroxyéthylcellulose est utilisée comme agent gélifiant et épaississant dans le développement de biostructures pour l'administration de médicaments hydrophobes.

L'hydroxyéthylcellulose est utilisé dans le développement de réseaux de polymères et de copolymères séquencés utiles dans les technologies de séparation telles que l'électrophorèse capillaire et dans les biofilms et les revêtements[50].

Chapitre 2

Antibiothérapie des infections cutanées primitives et secondaires

II.1 Introduction

L'intérêt de l'utilisation des antiseptiques dans le traitement des infections cutanées superficielles primitives ou secondaires est une question souvent évoquée. Leur efficacité clinique n'a jamais été réellement évaluée comparativement à l'antibiothérapie locale, en adjonction à celle-ci, en adjonction à l'antibiothérapie par voie générale, ni même par comparaison au lavage seul.

Par contre, les effets indésirables des antiseptiques sont connus et doivent être mis en balance avec le manque d'évaluation de leur efficacité : les effets locaux à type de dermite irritative ou allergique sont toujours possibles et des effets généraux liés à un passage systémique ont été décrits pour beaucoup d'antiseptiques.

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques des patients au cours des dernièresannées a nécessité une recherche d'alternatives. Une approche prometteuse repose sur laréévaluation des anciens antibiotiques. En raison de leur utilisation limitée, de nombreux antibiotiques tels que l'acide fusidique sont restés actifs contre un grand nombre d'isolats bactériens qui sévissent actuellement, et apparaissent comme des alternatives intéressantes pour les infections difficiles à traiter [39].

II.2 Soins d'hygiène

Quelle que soit l'étendue de l'infection cutanée bactérienne, les soins de toilette quotidiens à l'eau et au savon ordinaire s'imposent en préalable aux traitements recommandés dans ce document (le savonnage décolle les bactéries et le rinçage les élimine).

II.3 Impétigo primitif et secondaire (dermatoses ou plaies surinfectées)

Dans une forme peu sévère définie par accord professionnel comme étant un impétigo croûteux, comportant à la fois :

- une surface cutanée atteinte <2% de la surface corporelle totale (1% = surface d'une paume de la main),
- au plus 5 sites lésionnels actifs, et une absence d'extension rapide, une antibiothérapie exclusivement locale est recommandée (Grade A), selon les modalités suivantes :
- acide fusidique (crème ou pommade)
- ou mupirocine (pommade dermique)
- Idéalement 3 fois par jour (Grade A), mais en raison de problèmes d'observance attendus, il paraît acceptable de l'administrer 2 fois par jour (Accord professionnel),

- pendant 5 à 10 jours.
- L'intérêt d'y associer une antisepsie n'a pas été étudié.

Dans les autres formes :

- impétigo bulleux
- ecthyma (forme nécrotique creusante)
- surface cutanée atteinte >2% de la surface corporelle totale
- plus d'une dizaine de lésions actives
- extension rapide

Une antibiothérapie par voie générale à visée anti-staphylococcique et anti-streptococcique est nécessaire, de même que les soins d'hygiène (Accord professionnel).

L'application d'une pommade (exemple : vaseline) est utile pour faciliter l'élimination des croûtes. L'intérêt de l'adjonction d'une antibiothérapie locale ou d'un antiseptique n'a pas été étudié.

II.4 Folliculite superficielle (Ostio-folliculite), Furoncle (sauf formes récidivantes : furonculose)

Des soins d'hygiène tels que précisés ci-dessus sont nécessaires. L'intérêt d'une antibiothérapie locale dans ces situations n'a pas été démontré.

II.5 Éradication du portage de Staphylococcus aureus dans le cadre de la prévention des infections Staphylococciques récidivantes (furonculose, impétigo)

Chez les malades présentant des prélèvements positifs au niveau des narines et plus rarement d'autres sites cutanés cliniquement suspects, l'application locale d'antibiotique contribue à la guérison des infections staphylococciques récidivantes. Dans les cas les plus réfractaires, cette application peut être étendue au proche entourage, dont les prélèvements asinaires seraient également positifs pour Staphylococcus aureus (Accord professionnel).

La mupirocine en pommade nasale est réservée à la décontamination narinaire (Grade B). L'acide fusidique et la chlorotétracycline peuvent être utilisés dans les narines et sur les autres gites cutanéomuqueux. (ex : intertrigo interfessier) (Accord professionnel).

L'antibiothérapie locale doit être utilisée dans ce cadre de façon séquentielle, par cure de 5 à 7 jours tous les mois, à raison de 2 applications par jour (Accord professionnel).

Ces recommandations ne concernent pas la décontamination bactérienne dans les cadres suivants :

- personnel hospitalier, en prévention d'infection nosocomiale ;
- décontamination pré-opératoire de malade en prévention d'infection nosocomiale (chirurgie cardiaque, orthopédique) ;
- malade dialysé ou immunodéprimé, en prévention d'infection profonde sévère.

II.6 Plaies cutanées

II.6.1 Plaies récentes plaies chirurgicales [47]

Une antibiothérapie locale en prévention d'une surinfection clinique n'est pas recommandée. Il n'a pas été démontré qu'elle favorisait la cicatrisation.

En cas d'impétiginisation, ces recommandations rejoignent celles d'un impétigo secondaire (cf. supra). Plaies chroniques : escarre, ulcère de jambe, mal perforant.

Il est rappelé que les lésions sont le plus souvent colonisées par une flore bactérienne, ce qui n'est pas synonyme d'infection.

II.6.2Dans les plaies chroniques

L'intérêt d'une antibiothérapie locale n'est démontré ni dans la prévention ni dans le traitement des complications infectieuses, et a fortiori pas sur la prévention ou l'éradication du portage de germes multi résistants au niveau de ces plaies. L'antibiothérapie locale n'a pas démontré d'intérêt dans le processus de cicatrisation des plaies chroniques

Le traitement local devra comprendre un nettoyage à l'eau et au savon ordinaire ou au sérum physiologique et des soins locaux adaptés au stade de la plaie. Cette prise en charge constitue la meilleure prévention des infections locorégionales (Accord professionnel), dont le traitement relève d'une antibiothérapie par voie générale.

II.7 Antibiothérapie locale dans les infections à herpes virus

Il n'y a pas lieu d'utiliser des antibiotiques locaux dans la prise en charge des pathologies suivantes lorsqu'elles ne sont pas compliquées : varicelle, herpès, zona.

II.8 Divers infections

Certaines dermatoses rares (érythrasma, intertrigo des orteils à bacilles à Gram négatif, kératolyse ponctuée plantaire, trichobactériose axillaire) peuvent justifier une antibiothérapie par voie locale mais n'ont pas été abordées dans ces recommandations.

Ces aspects très spécifiques ont été traités dans l'argumentaire référencé disponible sur le site internet de l'Afssaps.

II.9L'acide fusidique

Dans le cadre de cette étude nous nous intéresserons plus particulièrement à l'acidefusidique et son sel soluble, le fusidate de sodium. Cet antibiotique présente des propriétésbactéricides et fongicides à spectre large et une excellente pénétration transdermique. Outre son activité thérapeutique, cet antibiotique possède l'avantage de se présentersous deux formes solides qui présentent des solubilités différent

II.9.1 Définition

L'acide fusidique et un antibiotique bactériostatique, inhibant la synthèse protéique de la bactérie. Il est avant tout un antibiotique anti staphylococcique qui doit être utilisé en association avec un autre antibiotique actif sur le staphylocoque. L'acide fusidique possède une bonne pénétration tissulaire mais ne diffuse pas dans le LCR. Sont métabolisme est principalement hépatique et il est éliminé à plus de 95% dans la bile. Du fait de son métabolisme hépatique. L'acide fusidique est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique. En cas de traitement prolongé ou à forte dose et chez le nouveau – né la fonction hépatique doit être surveillée.

II.9.2 Propriétés de l'acide fusidique

L'acide fusidique est un triterpénoïdetétracyclique, dérivé à partir du bouillon de fermentation du champignon Fusidiumcoccineum. L'acide fusidique (FA) et son sel, le fusidate de sodium (SF) sont commercialisés sous le nom Fucidin®. Leurs structures chimiques sont représentées sur la figure I-6. L'acide fusidique se trouve sous forme de poudre cristalline blanche d'un poids moléculaire de 516,7 g/mol (FA anhydre). C'est un acide faible ayant un pKa de 5,35, qui est principalement ionisé dans le plasma et à pH physiologique. L'acide fusidique est presque insoluble dans l'eau, tandis que le fusidate de sodium est facilement soluble dans l'eau. En raison de sa similitude de structure avec les sels biliaires, l'acide fusidique forme des micelles à des concentrations dans la gamme de 1,44
à 4,56 mM. Au-dessus de 11 mM, FA a également une tendance à l'auto-agrégation en solution aqueuse.

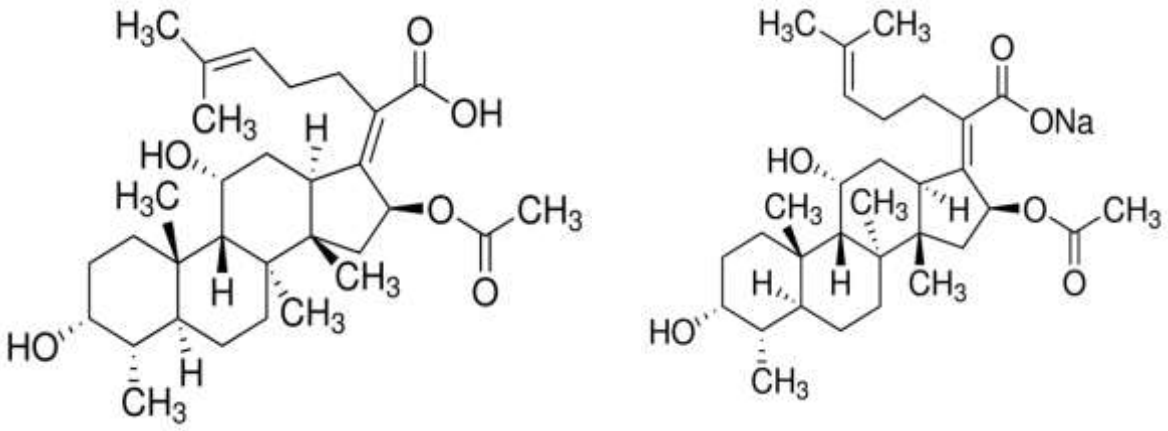


Figure Ⅱ.1 Structures chimiques de l'acide fusidique (FA, à gauche) et du fusidatedesodium (SF, à droite) [48].

II.9.3 Pharmacologie de l'acide fusidique

L'acide fusidique est un agent antimicrobien qui agit comme inhibiteur de la synthèse des protéines dans les micro-organismes . Il interfère avec la translocation du facteur d'élongation G (EF-G) à partir du ribosome en stabilisant le complexedi-phosphate EF-G-ribosome-guanosine. Ceci empêche la liaison de l'aminoacylARNt au ribosome et arrête ensuite le transfert des acides aminés supplémentaires au polypeptide de croissance. Il est principalement bactériostatique, mais il peut devenir bactéricide à des concentrations plus élevées. L'acide fusidique est principalement actif contre les organismes gram-positifs, aérobies et anaérobies ; il est le plus actif contre les souches Staphylococcus aureus (S. aureus), S. epidermidis, et les staphylocoques à coagulase négative, y compris des souches qui sont résistantes à la méthicilline (SARM) qui causent couramment des infections de prothèses articulaires [48].

L'activité de l'acide fusidique contre les infections dépend des concentrations du médicament atteignant les tissus. Les concentrations entre 0,03 et 0,12 mg/L inhibent

pratiquement toutes les souches de staphylocoques ; les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour le SARM sont un peu plus élevées (0,03 à 0,8 mg/L).

Les effets secondaires de l'acide fusidique comprennent l'hyperbilirubinémie, les thrombophlébites, le venospasme, et l'ictère réversible dans le cas où l'administration del'acidefusidiquese fait par voie intraveineuse. Pour l'administration par voie orale, des effets secondaires se manifestent, à savoir des douleurs épigastriques,

Les antibiotiques bactériostatiques inhibent la croissance et la reproduction des bactéries, mais ne les tuent pas, alors que les antibiotiques bactéricides tuent les bactéries.

Une substance bactéricide est une substance ayant la capacité de tuer des bactéries. Les propriétés bactéricides varient d'une substance à l'autre, en termes de spectres d'action, d'efficacité et de durée d'action.

II.9.4Formes pharmaceutiques existantes de l'acide fusidique

Il se trouve sous forme de comprimé, suspension buvable, pommade, crème, ampoule pour perfusion IV et gel ophtalmique.

II.9.5 Les effets indésirables de l'acide fusidique

- Intolérance digestive pour la forme orale ;
- Intolérance veineuse, thrombophlébite au lieu d'injection ;
- Ictère avec hyper bilirubinémie avec ou sans augmentation PAL ;
- Leuco neutropéniethrombocytopénie, animie ;
- Réaction d'hypersensibilité, rash, fièvre.

II.9.6 Les différentes classes de l'acide fusidique

Dans les années 1960-1970, incomposés issu de la fermentation du champignon Fusidiumcoccineum (un champignon deutéromycète) s'avéra actif envers les staphylocoques, et fut appelé acide fusidique.

L'acide fusidique est aussi isolé à partir de Mucor ramannianus(un champignon Zygomycète) et lsariaKogana (un champignon deutéromycète).

La structure générale de l'acide fusidique est très voisine de celle des hormones stéroïdes. Toutefois, cet antibiotique est complètement dépourvu d'effet hormonal.

L'acide fusidique s'avère bactériostatique à faibles doses et bactéricide à des doses plus élevées. Cet antibiotique agit en inhibant la synthèse protéique, en se fixant au facteur EF-G d'élongation de la traduction, ce qui empêche la fixation des amino-acyl-ARNt.

La sélection de souches résistantes en cours de traitement est presque toujours observée, ce qui empêche l'usage de ce médicament en monothérapie. Son spectre d'activité ne couvre que les Gram (+), en particulier du traitement des infections à staphylocoques multi résistants.

L'acide fusidique peut néanmoins être utilisé en monothérapie lors du traitement local de conjonctivites bactériennes à germes sensibles, par exemple.

Chapitre 3

Partie Expérimentale

III.1. Introduction

Dans ce présent chapitre, relatif à la partie expérimental nous nous sommes intéressées à la préparationd'un hydrogel en utilisant le polymère d'hydroxyéthylcellulose afin d'élaborer un pansement antibactérien. Pour ce faire nous avons sélectionné le fusidate de sodium comme antibiotique modèle. Les techniques de préparation et de caractérisation du pansement sont détaillées avant de passer au méthode d'analyse quantitatif pour évaluer la libération de l'antibiotique in vitro dans un milieu transdermique simulé, puis modéliser cette dernière pour mieux comprendre le mécanisme de diffusion mis en jeu. La derniere partie du travail a été consacrée pour l'étude de l'activité antibactérienne du pansement HEC-Fusidate contre les deux souches bactérienne de staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa pour à la fois confirmer l'inclusion de l'acide fusidique dans le cœur du pansement et le maintien de son pouvoir antibacterien.

III.2 Matériels et produits

III.2.1 Les produits

- hydroxyethyl cellulose
- acide citrique
- fusidate de sodium
- chlorure de sodium (NaCl)
- chlorure de potassium (KCl)
- bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$)
- Dihydrogénophosphate de sodium
- l'éthanol absolu
- l'eau distillée

II.2.2 Les matériels

- HPLC
- pHmètre
- Dispositif de filtration sous vide
- Bain à ultrasons
- Agitateur magnétique
- Balance numérique
- Des boites pétries
- Dessicateur
- Thermomètre

- Incubateur
- Micromètre
- Les verreries : bécher, fiole jaugé (25-50-100), pipette, erlenmeyer, spatule, éprouvette, tube à essai, papierfiltre, les flacons, les seringues

III.3 Les méthodes

III.3.1. La méthode de dosage par HPLC

➢ **Principe** : Les composé a séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange et introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile pousseé par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic.

L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.



Figure III.1: HPLC

III.3.2. Méthodese de caractérisation

III. 3.2.1. Caract é risation physicochimique :

Il faut d'abords avant de commencer certain travaille s'assurer que le produit, qu'on a, est bien celui attendu (de nature cellulosique)

- **Microscope électronique à optique**

La microscopie électronique à photos est un outil puissant d'observation des surface. Les images de microscope électronique peuvent etre facilement associées à des microanalyses et cartographies élementaires obtenues par spectrométrie des rayons X. elles se prête facilement des images.

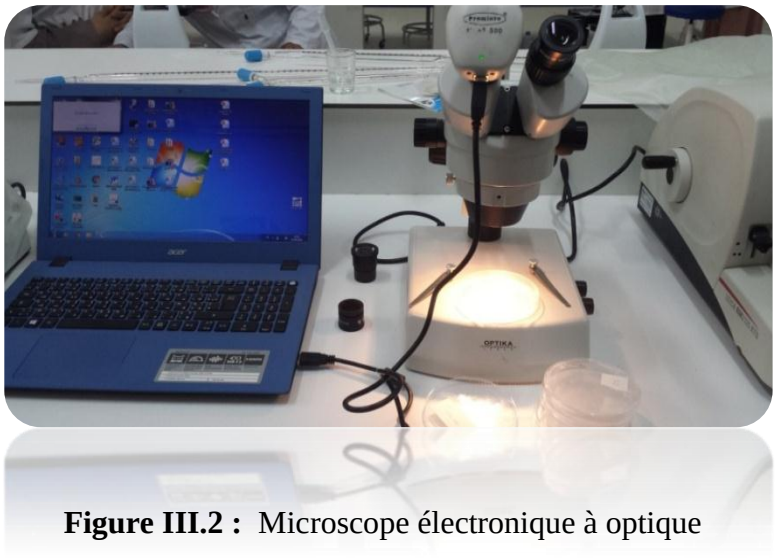


Figure III.2 : Microscope électronique à optique

- **L'épaisseur des films**

  L'épaisseur des membranes d'hydrogel ont été mesurées avec un numérique élétroniquemicromètre si c'est possible, ou à l'aide d'un pièd à coulisse

- **Porosité des films**

- Prendre un échantillon de membranes de poids déterminés (W)
- Puis on remesure son poids après séchage à 50 C dans un four à vide 2h.
- Après l'échantillon doit être immergés dans l'éthanol absolu pendant 4h.
- L'échantillon gonflés et on lui pèse essuyage de l'éthanol excessif de surface avec du papier filtre (on not maintenant le W2).

La P est calculé comme suit :

P (%)= (W2-W1)/PV ×100%

V " : est le volume de l'hydrogel

p " : représente la densité de l'éthanol absolu

III.3.2.2. Caractérisation microbiologique

Dans cette partie nous nous intéressons aux cotés bactériologique de notre matériau modifie a fin de confirmer l'activité antibactérienne pour cela nous allons mettre en contacte la souche bactérienne préablement.

- **Les souches bactériennes utilisées**

- **Staphylococcus**

Les staphylococcus sont des genres appartient à la famille des staphylocoques, on les trouve en effet dans l'air, les sols et les eaux et ils appartiennent à la flore commensale de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux. il comprend une trentaine d'espèces : certaines sont des hôtes de l'homme, d'autres des animaux, d'autres sont rencontrées à la fois chez l'homme et l'animale ;

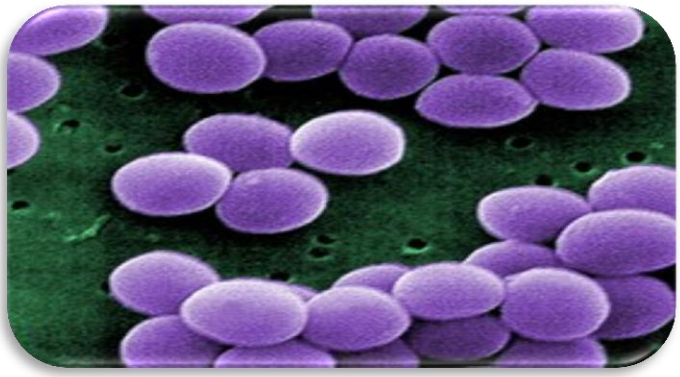


Figure III.3: Staphylococcus aureus [23]

- **Staphylococcus aureus**

Comme tous les staphylocoques, une coque à gramme positif d'un diamètre d'environ 1 micromètre apparaissant en amas à l'examen microscopique. Il est immobile, non sporulé et ne présente pas de capsule visible au microscope optique.

C'est l'espèce la plus pathogène de genre staphylococcus. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie chez des sujets débilités (greffe, prothèses cardiaques)

- **Pseudomonas**

Est une bactérie gram – négative du genre pseudomonas, les bacilles sont fins, droits et très mobiles grâces à un flagelle polaire : ciliature mono triche, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent la plupart du temps isolés ou en diplobacilles.

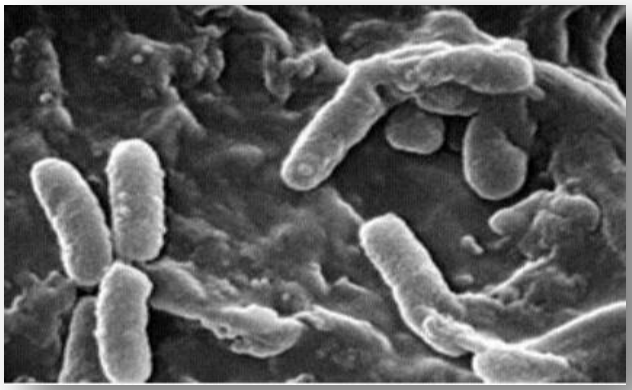


Figure III.4: Pseudomonas [23]

- **Teste d'antibiogramme**

C'est une technique de laboratoire qui détermine la sensibilité d'une bactérie à l'égard des antibiotiques. La méthode la plus employée est celle de la diffusion en gélose : un disque de buvard imprégné d'antibiotique est déposé dans une boite de gélose ou pousse une culture de germes à étudier. L'antibiotique se diffuse dans la gélose et s'il est actif sur le germe, inhibe la croissance de celui-ci suivant un cercle concentrique au disque et plus ou moins grand selon la sensibilité du germe à l'antibiotique en question

- **Manipulation préliminaire**
  - Préparer les milieux de cultures Agar-à gar, soja Agar milieu non sélectif
  - Préparer les suspensions bactériennes staphylococcus aureus + pseudomonasaeruginosa ATCC et fair l'ensemencement, (dans un tube a essai on mais le Na cl avec la suspension et bien agiter)
  - Mettre le mélange dans des boites de pétri
  - Ajouter le milieu de culture avec les boites de pitre
  - Appliquer les disques abîmer avec le gel
  - Incuber pendant 24h à 37h
  - Faire la l'écture des zones d'inhibition (diffusion sur gélose)
  - Mesurer le diamètre

III.4 Préparation des membranes d'HEC [24]

Les membranes d'hydrogel d'HEC ont été préparées par la méthode de moulage ;

1. Ajouter 7.5g HEC à 300 ml d'eau distillée et agiter continuellement à 60 c pendant 1h pour former une solution homogène.
2. Prélever 105 ml du mélange comme un témoin
3. Rajouter l'acide citrique (0.5%) comme réticulant 7.87g dans une 25 ml d'eau distillé
4. Continue à remuer pendant 2h pour compléter l'étape de réticulation.
5. Partager le mélange obtenu en trois fractions égale (30 ml
6. Apres cela, différentes concentration de fusidate de sodium de (0.25, 0.5 et 1%) vont être mélangés avec les trois solutions en remuant pendant 30min pour obtenir une solution homogène.
7. Enfin, des volumes de 15ml des mélanges vont être transférés dans une boite de pétri et séché pendant la nuit à 50 c.
8. Après séchage, les membranes d'hydrogel doivent être stoques dans le dessiccateur.

III.5 Profile de libération de fusidate de sodium in vitro

III.5.1 Protocol du suivi de la cinétique de libération [25]

En tant que support conçu pour application dermique, les films fabriqués doivent être mise à pH de 8 qui simule le milieu cutané pour révéler leur comportement de libération in vitro.

1. Préparer le liquide de blessure simulé en prenant 3.4g d'Na Cl, 1.1 g de KCl, 12.5g de $NaHCO_3$ et 1.75g de NaH_2PO_4 dans 500 ml d'eau distillée dans une fiole jaugée.
2. Le pH du fluide simulé doit être détermine (8.0 ± 0.2 normalement)
3. Plonger le film (0.6mg) dans 10 ml (à chaque concentration) de liquide tampon à pH 8 préparé déjà.
4. Ce mélange doit être incubé (37C, 100 tr/min) pendant 2h et agiter occasionnellement.
5. Faites des prélèvements de surnageant de 0.2 ml après chaque 10min jusqu'à 2h
6. Maintenez un volume constant du mélange en rajoutant 0.2 ml de la solution tampon et 4 ml de solvant de dilution (acétonitrile 60 ml, eau 30 ml, et méthanol 10 ml) à chaque prélèvement.

III.5.2Modélisation mathématique de la cinétique de libération des fusidate de sodium in vitro

Plusieurs modèles mathématiques pour les profils de dissolution ont été sélectionnés afin d'évaluer la qualité de leur ajustement par rapport aux données de dissolution.

Le meilleur modèle sera sélectionné pour une analyse de la cinétique de dissolution. Les modèles suivants ont été testés : Higuchi, Hixson-Crowell et Korsmeyer-Peppas.

L'évaluation des coefficients de détermination (R2), qui permet d'identifier le modèle s'ajustant le mieux aux données, a été réalisée.La modélisation mathématique est intéressante pour comprendre comment un type particulier de formulation à libération contrôlée fonctionne et quel est l'impact de la formulation et des paramètres du procédé sur le taux de libération du P.A [25]. Ainsi, le temps et les coûts nécessaires pour l'optimisation du produit peuvent être considérablement réduits. La libération in vitro du principe actif peut aider à prédire son profil et sa cinétique de libération.

III.5.2.1 Calcul de l'ordre cinétique

La variation de la concentration du principe actif en solution en fonction du temps peut être obtenue en intégrant l'équation différentielle donnant la loi de vitesse.

A. **Ordre zéro :** $V = -d[A]/dt = k$; $d[A] = -kdt$…… …… (III.1)

L'intégration entre 0 et t donne : $[A]_t = [A]_o - kt$ (t = temps) ……. (III.2)

où $[A]_o$ est la concentration de A au temps t = 0

$[A]_t$ est la concentration de A au temps t.

Une cinétique d'ordre zéro est caractérisée par une dépendance linéaire de la concentration : [A] en fonction du temps.

La constante k est mesurée en [$m.s^{-1}$].

B. **Premier ordre :** $V = -d[A]/dt = k[A]$; $d[A]/[A] = -kdt$…… (III.3)

L'intégration donne : $\ln [A]_t - \ln [A]_o = -kt$…… ……..…. (III.4)

Ainsi une c de inétique premier ordre est caractérisée par une dépendance linéaire de ln [A] en fonction du temps.

La constante k est mesurée en [s^{-1}].

C. **Deuxième ordre :** $V = -d[A]/dt = k[A]\ 2\ d[A]/[A]\ 2 = -kdt$……..….. (III.5)

Après intégration on trouve : $1/[A]_t - 1/[A]_o = kt$……..…….. (III.6)

Une réaction de deuxième ordre est caractérisée par une dépendance linéaire de 1/[A] en fonction du temps. La constante est mesurée en [$m^{-1}\ s^{-1}$].

III.5.3. Application des modèles correspondants

Les paramètres d'ajustement qui correspondent aux modèles cités précédemment sont calculés selon la littérature.

III.6 Résultats et discussions

III.6.1 Évaluation de la cinétique de libération de l'acide fusidique en utilisant le dosage par HPLC

III.6.1.1 Méthode de dosage du standard par HPLC : (limites 0.9 à 11% en acide fusidique)

- Colonne c 8, 4,6 mm × 250 mm 6µm débit : 1.0 ml /min
- Longueur d'onde = ʎ = 235
- Volume d'injection = 20 Ul

- Phase mobile : acétonitrile : acide acétique 1% dans l'eau méthanol (60 : 30 : 10) mélanger bien et filtrer à traverse une membrane de 0.45 Um et dégazer ;
- Solvant de dilution : acétonitrile : eau : méthanol (60 : 30 :10) ;
- Solution standard : dans une fiole jaugée pesez exactement. Environ 30mg d'acide fusidique standard ;
- Dissolvez et complétez au volume avec le solvant de dissolution, homogénéisez ;
- Solution échantillon (gel) : dans une fiole jaugée 50 ml pesez exactement environ 3g de gel ajoutez 40 ml de solvant de dilution, agitez énergiquement et continuellement
- jusqu'à suspension et complète avec le même solvant ;
- Filtrez la suspension résultante à travers une membrane de nylon à 0.45um éliminez les 5 filtrez la suspension résultante à travers une membrane de nylon à 0.45um, éliminez les 5 premiers millilitres de filtrat, effectuer le test sur la solution claire.

Méthode de calcul :

Calculez le % d'acide fusidiquedansl'échantillon en utilisant la formule suivant :

$$\frac{\text{Aech .pesée std .P(\%)}}{\text{Astd .pessé}} = (\%) \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \text{(III.7)}$$

- A_{ech} : Air d'échantillon
- A_{std} : Air du standard
- P : puissance du standard

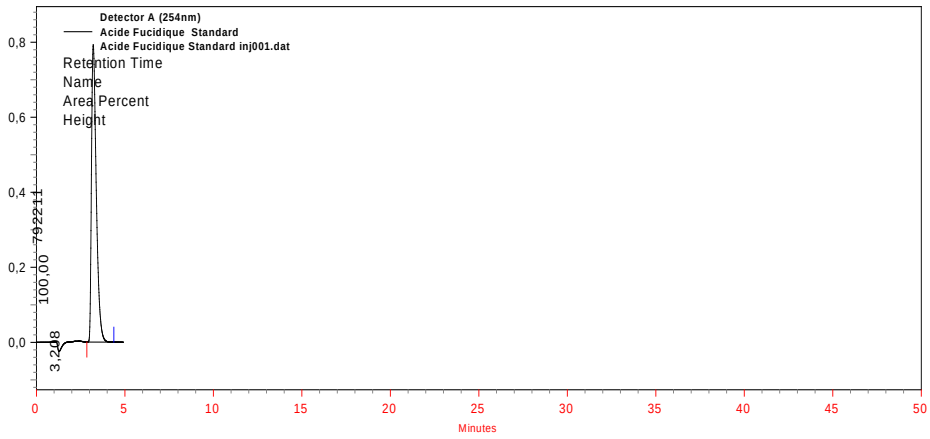


Figure III.5 : Rapport d'analyse par H.P.L.C (standard)

Chromatographie de dosage standard de acide fusidique C8 nm : phase mobil = Acétonitrile/acide acétique 1% /méthanol (60 :30 :10) ʎ=235,D =1.0 ml/min, T=30 C, v.d=20µl

III.6.1.2 Méthode de dosage de l'échantillon d'acide fusidique à 0.25%

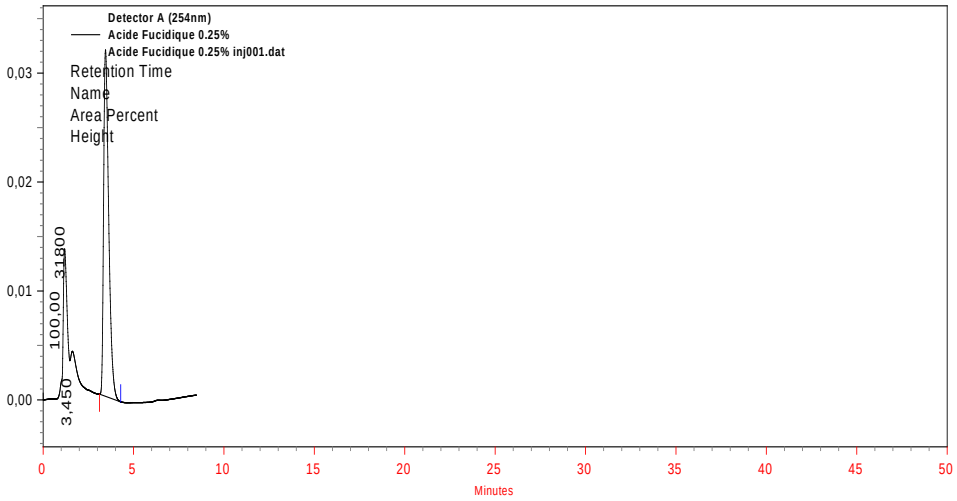


Figure III.6 : Rapport d'analyse par H.P.L.C (0.25%)

Chromatographiededosagedu standard d'acide fusidique C8 nm : phase mobil = Acétonitrile/acide acétique/1% /méthanol (60 :30 :10) ʎ=235, D =1.0 ml/min, T=30 C, v.d=20µl

Concentration (mg /ml)	Temps de rétention	surface	Hauteur
0.25	**3.450**	**622378**	**31800**

III.6.1.3 Méthode de dosage de l'échantillon d'acide fusidique à 0.5%

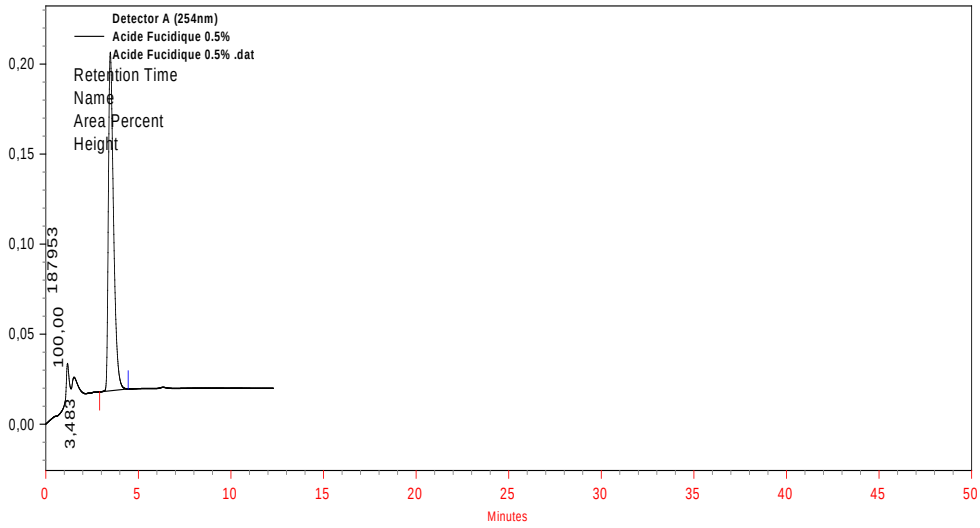
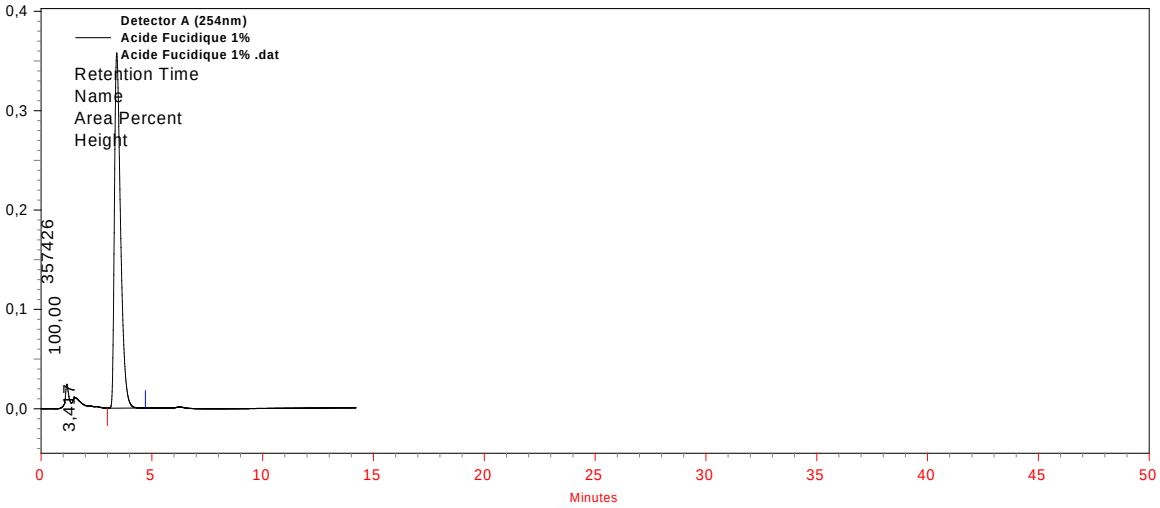


Figure III.7: Rapport d'analyse par H.P.L.C (0.5%)

Chromatographie dedosage du standard d'acide fusidique C8 nm : phase mobil = Acétonitrile/acide acétique /1% /méthanol (60 :30 :10) ʎ max=235, D =1.0 ml/min, T=30 C, v.d=20µl

Concentration (mg /ml)	Temps de rétention	surface	Hauteur
0.5	**3.483**	**3632211**	**187953**

III.6.1.4 Méthode de dosage de l'échantillon d'acide fusidique à 1%



FigureIII.8: Rapport d'analyse par H.P.L.C (1%)

Chromatographie de dosage standard de acide fusidique C8 nm : phase mobil = Acétonitrile/acide acétique/1% /methanol (60 :30 :10) ʎmax=235, D =1.0 ml/min, T=30 C, v.d=20µl

Concentration (mg /ml)	Temps de rétention	surface	Hauteur
1	**3.417**	**6906732**	**357426**

Résultats :

Dans le tableau ci-après nous présentons les données relatives aux cinétiques de libération de l'acide fusidique à partir des trois membranes d'HEC contenant des proportions de 0,25, 0,5 et 1,0 % :

Tableau III.1. Les aires

Temps (min)	C_1 (mg/ml) 0.25%	C_2 (mg/ml) 0.5%	C_3 (mg/ml) 1%
10	622378	3632211	6906732
20	2015715	4548884	8706642
30	2158742	4501840	8992464
40	2186133	4543614	9215000
50	1846924	4833750	8519141
60	2213625	3759913	94825000
80	2216725	4832743	9562803
100	2280585	4962535	8543172
120	2730440	4984835	1051961

La courbe d'étalonnage :

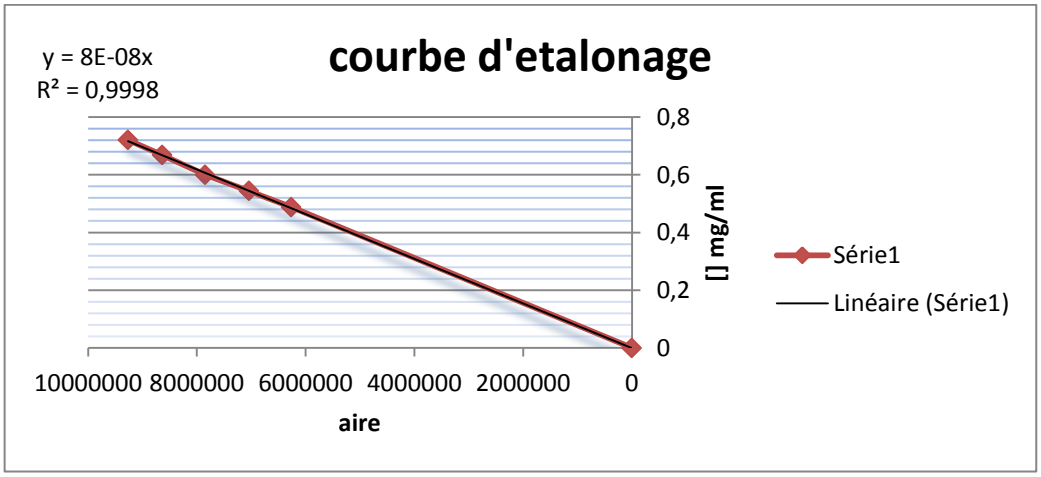


Figure III.9: La courbe d'étalonnage

- **L'équation de la courbe d'étalonnage :**

  $\mathbf{C = 8 \times 10^{-8}\ y}$

  Pour calculé la concentration **C** on remplace le **Y** par les aires.

  Exemple 1: pour 0.25% après 10min

  $$\mathbf{C = 8 \times 10^{-8} \times 622378 = 0.04979}$$

  $$\mathbf{0.04979 \times 10 = 0.4979}$$

  Exemple 2 : pour 0.25% après 20min

  $$C = \mathbf{C = 8 \times 10^{-8} \times 2015715 = 0.16125}$$

  $$\mathbf{0.16125 \times 9 + 0.04969 = 1.50104}$$

Tableau III.2. Les concentrations en solution par rapport au temps dans les trois types de pansement

Temps (min)	**C_1 0.25%**	**C_2 0.5%**	**C_3 1%**
10	**0.4979**	2.905	5.525
20	**1.50104**	3.5656	6.821
30	1.5784	3.5952	7.0034
40	1.59283	3.6143	7.1279
50	1.6084	3.7061	7.1773
60	1.6172	3.7425	7.2090
80	1.6179	3.7737	7.22

III.6.2 Étude de la libération de l'acide fusidique in vitro

III.6.2.1 Le profil de la cinétique de libération en fonction de temps :

Lorsqu'on à étudié le profil de la libération de l'acide fusidique par rapport au temps on a obtenue des résultats qui sont représenté sur la figure III.10.

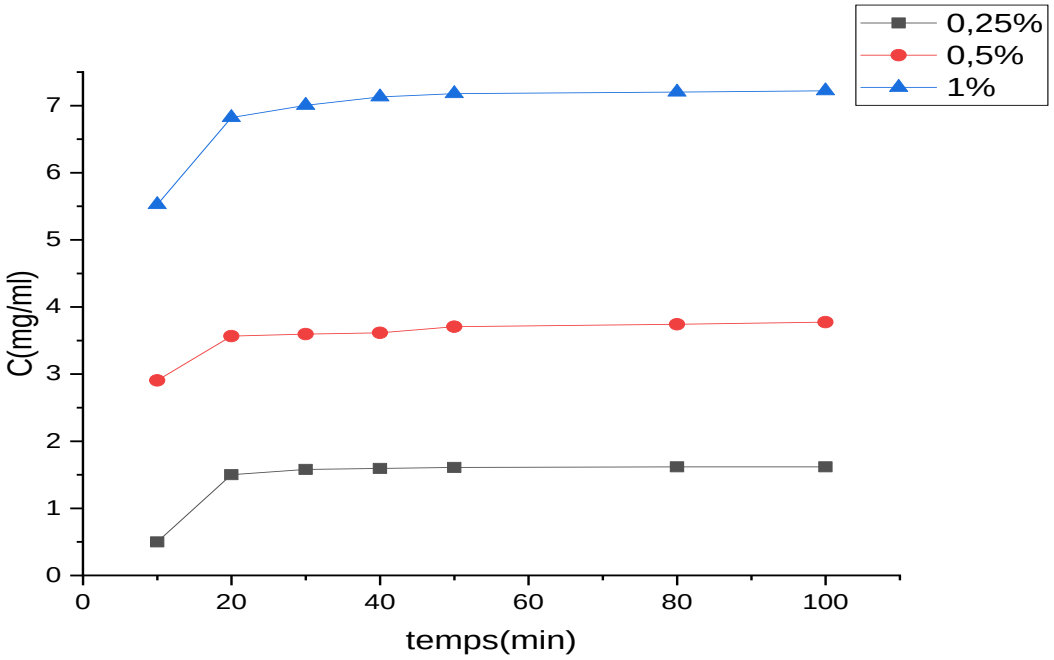


Figure III.10 Courbe cinétique en fonction de temps

Les courbes obtenues montrent que le taux de libération augmente progressivement en fonction de temps jusqu'à atteindre son maximum à environ 80min. à partir de ce temps on aura plus de libération du principe actif.

III.6.2.2 Modélisation empirique de la cinétique de libération de l'acide fusidiquepour les trois différentes concentrations

La modélisation a été réalisée par le logiciel matlab, et les paramètres d'ajustement qui correspondent à la cinétique d'ordre 1 et aux modèles empiriques étudiés sont représentés dans le tableau III. 3 :

Tableau III.3 Résultats de la modélisation de la cinétique de libération de l'acide fusidique

Concentration de l'acide fusidique dans le pansement	Modèle cinétique								
	1er ordre		Higuchi		Hixson-Crowell		Korsmeyer-Peppas		
	R^2	K_1 (S^{-1})	R^2	K_H ($S^{1/2}$)	R^2	K_{HC} (S^{-1})	R^2	K_{HP} (S^{-n})	n
Pansement à 0,25%	**0,977**	0,764	0,8631	1,564	0,8111	8,54	**0,9465**	1,31	2,221
Pansement à 0,5%	**0.988**	0,839	0,8894	2,781	0, 8064	3,87	**0,9685**	2,96	3,025
Pansement à 1,0%	**0.995**	0,971	0,8345	1,463	0,8047	2,04	**0,9754**	1,88	2,667

D'après les résultats on a constaté que la libération de l'acide fusidique à travers l'hydrogel d'HEC suit une loi cinétique d'ordre 1 où on obtenu des coefficients de corrélation acceptés par rapport à l'ordre zéro.

Le mécanisme de libération de l'acide fusidique peut être décrit par le modèle de Korsmeyer-Peppas des R^2de 0,9465, 0,9685 et 0,9754 à partir des hydrogels d'HEC contenant 0,25, 0,5 et 1,0 % respectivement.

Ce modèle reflète un cas de transport contrôlé par la relaxation du réseau du polymère d'HEC.

III.6.3 Méthode de caractérisation

III.6.3.1Caractérisation physicochimique :

- **Porosité des films**

P (%)= (W2-W1)/PV ×100%

$S = \pi R^2$

$S = 3.14\ (1.05)^2 = 3.46185\ cm^2$

$V = s \times e = 3.46185 \times (0.14)\ (10)^{-1}$

$V = 0.048465$

$M = 0.0376g$

$\sigma = \frac{m}{v}$

$\sigma = \frac{0.03676}{0.048465} = 0.7758\ g/cm^3$

$v = \frac{m}{þ} = \frac{0.244}{0.7758} = 0.3145\ cm^3$

$P\ (\%) = \frac{(0.306-0.244)}{0.7918 \times 0.3145} \times 100 = 24.9\%$

La porosité est estimée à **24%.**

- **Dimension**

  Le diamètre moyen des pansement est approximativement celui d'une boite pétrie, il est estimé à D_{moy}=2cm.

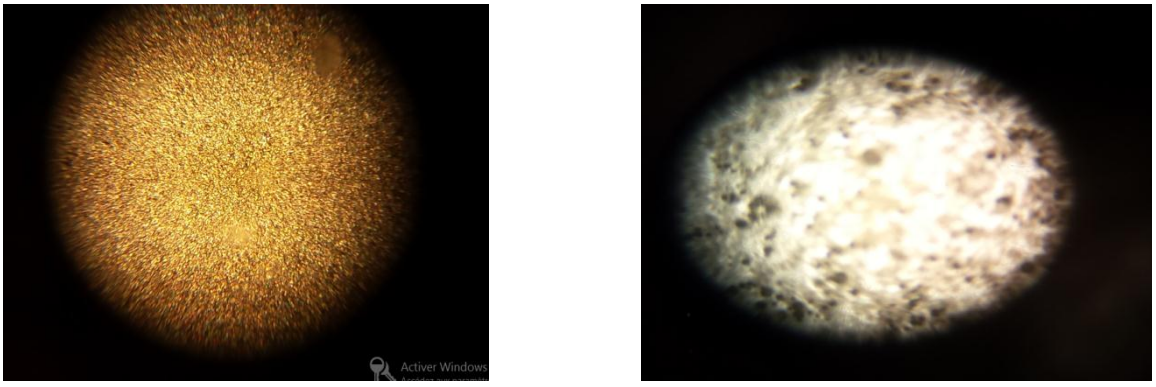
- **épaisseur**

  On calcul l'épaisseur de l'hydrogel obtenue avec le micromètre.

  L'épaisseur des membranes est estimée à **E = 0.140 mm**

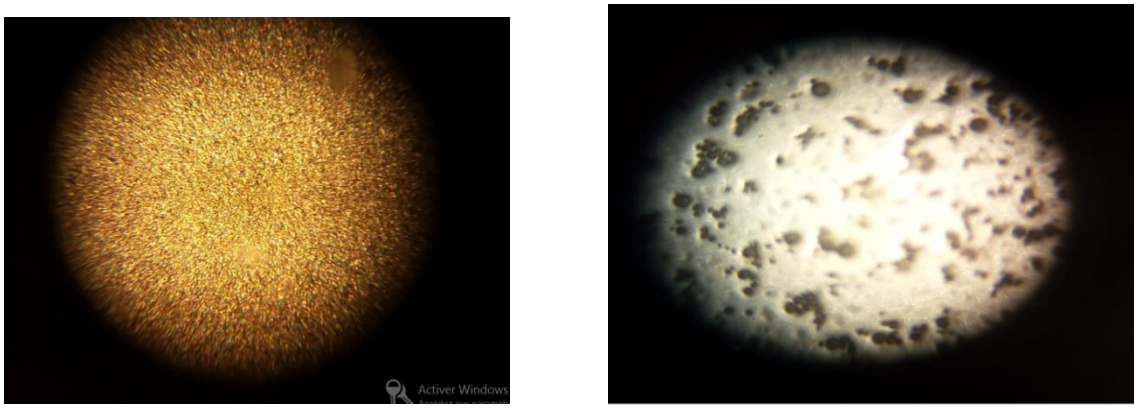
III.6.3.2 Caractérisation morphologique par microscopie à photos

Des photos ont été prises pour visualiser un peu mieux la structure des pansements d'hydrogel.



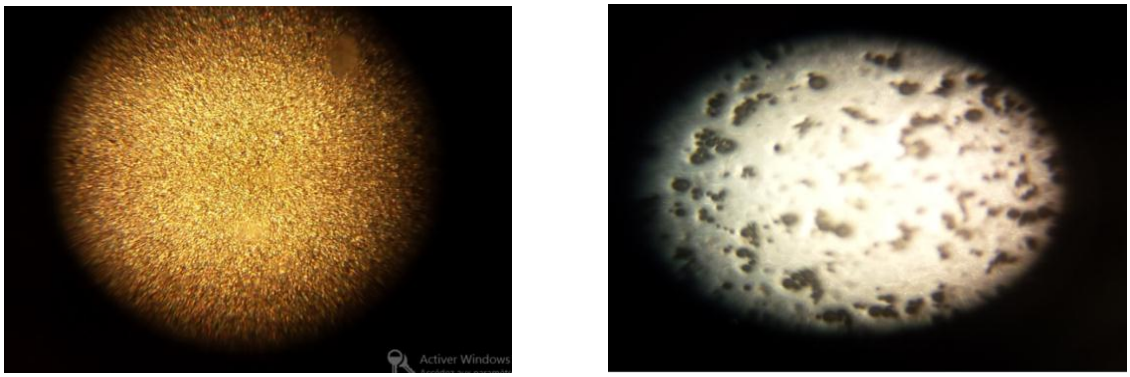
A **B**

Figure III.11 : Photos microscopique des membranes A :sans acide fusidique, B : contenant 1% d'acide fusidique



A **B**

Figure III.12: Photos microscopique des membranes A :sans acide fusidique, B : contenant 0,5% d'acide fusidique



A **B**

Figure III.13 : Photos microscopique des membranes A :sans acide fusidique, B : contenant 0,25% d'acide fusidique



Figure III.14 : Micromètre

III.6.3.3 Caractérisation microbiologique

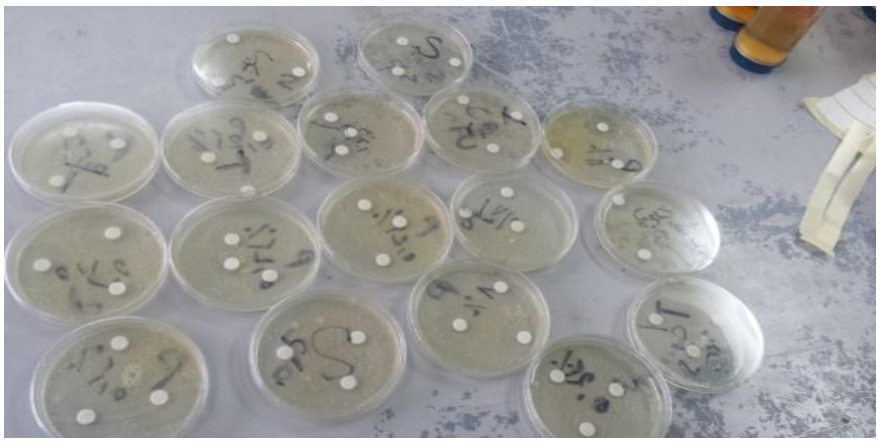


Figure III.15 : Résultats de l'antibiogramme

- **Lecture de résultat**

Après 24 heures :

- Présence des zones d'inhibition bien remarquables
- Mesure du diamètre des auréoles (zones d'inhibition d'accroissance de la souche microbienne).

Les résultats obtenus sont représentés dans les figures ci-dessus :

Tableau III.4 : Diamètre des zones d'inhibition

Boite	**0.25%**	**0.5%**	**1%**
Diamètre de zone d'inhibition de pseudomonasaeruginosa (mm)	19	30	24
Diamètre de zone d'inhibition de staphylococcus aureus (mm)	20	24	29



Figure III.16 : Zones d'inhibitions de croissance des souches bactériennes

L'apparition des zones d'inhibitions autour des disques du pansement préparés et de diamètre différents montre l'absence de la culture au voisinage de ces disques.

D'après ce résultat, nous constatons d'une part que l'acide fusidique est présent avec des quantités correctement suffisantes dans le pansement, et d'autre part, ce résultat confirme que l'acide fusidiqueabien gardé son effet antibactérien même après son inclusion dans l'hydrogel d'HEC.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Hydroxyéthyl cellulose, ou HEC, est un composé appartenant à la famille des hydroxyalkyl. IL est sans danger pour l'environnement, biodégradable et renouvelable, sa versatilité est due à la production du réseau, formé essentiellement de fibres de cellulose. Il peut convenir pour la fabrication d'un pansement non tissé en vue d'une utilisation dans le domaine pharmaceutique.

Le but de notre travail était donc l'élaboration d'une membrane support pour l'acide fusidique comme pansement à hydrogel utilisé dans l'antibiothérapie dermatologique et cela dans le contexte de contribuer à la préparation d'un pansement de future connue sous le nom d'un « pansement intelligent » où l'idée consiste à implémenter des dispositifs électroniques dans la structure du pansement en vue de contrôler la libération du PA au voisinage de la plaie.

En premier lieu, nous avons réussi à préparer des membranes d'HEC dans lesquelles l'acide fusidique a été incorporé par inclusion dans la structure d'hydrogel. Cette étape a été suivie par une caractérisation physicochimique avant de passer à l'étude de la cinétique de libération de l'acide fusidique. Une fois les modèles mathématique approprié de libération ont été testé est discuté, nous avons procédé à l'investigation de l'activité antibactérienne de notre matériau. Les résultats obtenus après l'analyse de l'effet sur staphylococcus aureus et pseudomonas ont confirmé l'activité antibactérienne et nous avons observé une zone d'inhibition clairement visualisée.

Enfin nous pouvons conclure que l'hydroxyéthyl cellulose est un polymère bien adapté pour préparer des hydrogels ayant des propriétés d'inclusion très intéressantes. Néanmoins, les résultats obtenus restent à affiner en utilisant d'autres moyens de caractérisation. On peut dire à ce stade d'étude que notre matériau a suffisamment présenté des qualités qui lui permettent de jouer le rôle d'un réservoir de médicament en vue d'une utilisation autant qu'un pansement intelligent dans le domaine dermatologique ou même autre. Ainsi, un travail en collaboration avec des électroniciens semble être très indispensable pour achever cet objectif.

Bibliographie

Bibliographie

[1] : N. Trocmé, N. Lenfant, 2002 Les pansement, 2éme édition, Paris-Milan-Barcelone.

[2] : J.M. AIACHE, S.AIACHE, R.RENOUX, 2002 Initiation à la connaissane du médicament, 2éme édition, Paris-Milan-Barcelone

[3] :A.S.Hossman, Hydrogel for biomedical Application. Advanced Drug delivery Reviews 2002, 54 (3-12),1.

[4] : M.Hamidi, A.AZadi, P.Raffei, hydrogel nanoparticles in drug delivry,Advenced Drug Delivry Reveus,2008, 60 (38-49),15.

[5] : J. Zhang et al., "Dual thermo- and pH-sensitive poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels with rapid response behaviors," Polymer, vol. 48, p. 1718-1728, 2007.

[6] :Y.Taoet al, "Experiments and simulation of pH-responsive N isopropylacrylamideacrylic acid copolymer hydrogels," Journal of Applied Polymer Science, vol. 101, p. 323-330, 2006

[7] :liang-Yinchu, RuiXie, Xiao-JieJu-2013- Apercu – Auterédition[8] :Williams, D. F.; Biomaterials, E. S. f., Definitions in Biomaterials: Proceedings of a Consensus

[8] : Conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3-5, 1986. Elsevier: 1987.

[9] : Williams, D. F., On the mechanisms of biocompatibility. Biomaterials 2008, 29 (20), 2941.

[10] :Ratner, B. D., Biomaterials science an introduction to materials in medicine. Academic Press: [S.l.],2013.

[11] :Lin, C. C.; Metters, A. T., Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. Advanced Drug Delivery Reviews 2006, 58 (12-13), 1

[12] :liang-Yinchu, RuiXie, Xiao-JieJu-2013- Apercu – Auter édition

[13] :http://fr.Wikipedia.org/wiki/hydrogel 11/1/2018

[14] :N. A. Pepas, Y. Hunang, M. Torres-Lugo, J. H. Ward, J. Zhang, Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medcin and biology. Annu. Rev. Biomed. Eng. 02:9–29, 2000.

[15] : J. Liu, S. Lin, L. Li, E. Liu, Release of theophylline from polymer blend hydrogels. Int. J. Phar. 298 :117–125, 2005.

[16] : J. Liu, S. Lin, L. Li, E. Liu, Release of theophylline from polymer blend hydrogels. Int. J. Phar. 278 :119–125, 2007.

[17] : G. Gerlach, M. Guenther, J. Sorber, G. Suchaneck, K.F. Arndt, A. Richter, Chemical

and pH sensors based on the swelling behavior of hydrogels. Sensors and Actuators B 111–112: 555–561, 2005.

[18] : D. M. Garcia, J. L. Escobar, Y. Noa, N. Bada, E. Hernaez, I. Katim, Timolol maleate release from pH-sensible poly (2-hydroxyethylmethacrylate-co-methacrylic acid) hydrogels. Eur. Pol. J. 40:1683-1690, 2004.

[19] : B. Isik, Swelling Behavior of Acrylamide-2-Hydroxyethyl Methacrylate Hydrogels. Turk. J. Chem. 24, 147-156, 2000.

[20] : S. Kundakci, O. B. Uzum, E. Karadag, Swelling and dye sorption studies of acrylamide/2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid/bentonite highly swollen composite hydrogels. Rea. Func. Polym. 68 : 458–473, 2008.

[21] : J. Liu, S. Lin, L. Li, E. Liu, Release of theophylline from polymer blend hydrogels. Int. J. Phar. 298 :117–125, 2005.

[22] : V. N. Pavlyuchenko, S. S. Ivanchev, Composite Polymer Hydrogels. Polym. Scien. Series A, Vol. 51 No. 7, 2009.

[23] : http://fr.wikipedia.org/wiki/homopoly%C3%A8reconsulté le 16/02/2018.

Document téléchargé depuis www.pnst.cerist.dz CERIST

Références bibliographiques.

[24] : K.S.C.R. dos Santos, J.F.J. Coelho, P. Ferreira, I. Pinto, S.G. Lorenzetti, E.I. Ferreira, O.Z. Higa, M.H. Gil, Synthesis and characterization of membranes obtained by graft copolymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate and acrylic acid onto chitosan. Int. J. Ph. 310: 37–45, 2006

[25] : H. H. Kaush, N. Heymans, C. J. Plummer, P. Decroly, Traité des matériaux. 14. Matériaux polymères : propriétés mécaniques et physiques. Presse polytechnique etuniversitaire, Suisse, 2001.

[26] : K. S. H. Yadav, C. S. Satish, H. G. Shivakumar, Preparation and Evaluation of Chitosan-poly (Acrylic acid) Hydrogels as Stomach specific delivery for Amoxicillinand Metronidazole. Indian. J. Pharm. Sci., 69 (1): 91-95, 2007.

[27] : I. Katime, V. Sáez, E. Hernáez, Nafcillin release from poly (acrylic acid–co–methylmethacrylate) hydrogels. Polym. Bull. 55, 403–409, 2005.

[28] : I. Katime, V. Sáez, E. Hernáez, Nafcillin release from poly (acrylic acid–co–methylmethacrylate) hydrogels. Polym. Bull. 55, 403–409, 2005.

[29] : S. Kudaibergenov, W. Jaeger, A. Laschewsky, Polymeric Betaines: Synthesis, Characterization, and Application. Adv. Polym. Sci. 201: 157–224, 2006.

[30] : M. Sadeghi, H. Hosseinzadeh ,Synthesis and Swelling Behavior of Starch-Poly(Sodium Acrylate-co-Acrylamide) Superabsorbent Hydrogel. Turk. J. Chem. 32,375 – 388, 2008.

[31] : G. Fundueanu, M. Constantin, F. Bortolotti, R. Cortesi,P. Ascenzi, E. Menegatti,Poly[(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide-co-(hydroxyethylmethacrylate))] thermoresponsivemicrospheres:An accurate method based on solute exclusiontechnique to determine the volume phase transition temperature. Eur. Polym. J. 43,3500–3509, 2007.

[32] : P. Lanthong, R. Nuisin , S. Kiatkamjornwong, Graft copolymerization, characterization, and degradation of cassava starch-g-acrylamide/itaconic acid superabsorbents. Carbo. Polym. 66, 229–245, 2006.

[33] : A. Martínez-Ruvalcaba, J. C. Sánchez-Díaz, F. Becerra, L. E. Cruz-Barba, A. González-Álvarez, Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels. EXPR. Polym. Let., Vol.3,No., 1, 25–32, 2009.

[34] : T. Heinze,T. Liebert, B. Heublein, S. Hornig, Functional Polymers Based on Dextran. Adv. Polym. Sci. 205: 199–291, 2006.

[35] : G. Fundueanu, M. Constantin, F. Bortolotti, R. Cortesi,P. Ascenzi, E. Menegatti,Poly[(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide-co-(hydroxyethylmethacrylate))] thermoresponsivemicrospheres:An accurate method based on solute exclusion technique to determine the volume phase transition temperature. Eur. Polym. J. 43,3500–3509, 2007.

[36] : W.F. Lee, R. J. Chiu, Thermoreversible Hydrogels XVI: Synthesis and Swelling Behaviors of [N-Isopropylacrylamide–co-trimethylacrylamidopropyl ammonium iodide-co-3-dimethyl (methacryloxyethyl) ammonium propane sulfonate] Copolymeric Hydrogels in Aqueous Salt Solution. J. Polym. Res. 9: 141–149, 2002.

[37] : V. N. Pavlyuchenko, S. S. Ivanchev, Composite Polymer Hydrogels. Polym. Scien.Series A, Vol. 51 No. 7, 2009.

[38] O. Okay, S. Durmaz, charge dependence of elastic modulus of strong polyelectrolyte hydrogels. Polymer. 43:1215-1221, 2002.

[39] : J. Liu, S. Lin, L. Li, E. Liu, Release of theophylline from polymer blend hydrogels. Int. J. Phar. 298 :117–125, 2005.

[40] : V. R. Patel, M. Amiji, Preparation and characterization of freed-dried chitosanpolyethylene oxide hydrogels. Pharm. Res., Vol.13, No., 4, 1996.

[41] : W.E. Hennink, C.F. van Nostrum, Novel crosslinking methods to design hydrogels. Adv. Drug. Deli. Rev. 54 : 13–36, 2002.

[42] : T. Heinze,T. Liebert, B. Heublein, S. Hornig, Functional Polymers Based on Dextran. Adv. Polym. Sci. 205: 199–291, 2006.

[43] : L. Klouda, A. G. Mikos, Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. Euro. J. Pharma. Biophar. 68, 34–45, 2008.

[44] : http://fr.wikipedia.or/wiki/HEC

[45] : B.ATKINS, T. GOHlied, Fusidic acid in bone and jouit infections, Int.I Antimicrob Ag.,12(suppl.2) (1999), pp.S79-S93.

[46] : K.Christiansen, Fusidic acid advese drug reaction .Int J Antimicrob Ag. 12 (suppl 2) (1999). pp.S53-S59.

[47] : P.collignon, J.Turindge, Fusidic acid in vitro activity, Int J Ant Ag.12(supplement 2) (1999) , pp.S45-S58.

[48] : J.Turnidage, Fusidic Acide pharmacology, pharmacokinetices and pharmacodynamics, Int J Antimicrob Ag.,12 (supplement 2) (1999) pp.S23-S34.