République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr Yahia Fares de Médéa

Département de Génie de Procédés et Environnement



Faculté de Technologie

Mémoire de fin d'études de Master

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : **Génie des Procédés pharmaceutiques**

Thème :

Modification chimique de la gomme Agar et son utilisation comme excipient pharmaceutiques

Proposé et Dirigé par :

Pr. MOULAI-MOSTEFA Nadji

Dr. BOUDOUKHANI Meriem

Réalisé par :

*** MEKIDECHE Rim**

*** KADI Meriem**

Promotion 2020

Remerciements

Après cinq ans d'études riches en savoir, en découvertes et en sensations fortes, le voilà le jour où nous avons pu aboutir à l'élaboration et l'achèvement de notre mémoire de fin d'étude qui sera le fruit de tant d'années de travail et de détermination.

Nous tenons à remercier en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir accordé santé, force, courage et patience afin d'accomplir ce mémoire qui ne pouvait guère voir le jour sans sa grâce et sa bénédiction.

Nous tenons à témoigner notre reconnaissance à notre encadrant le Professeur ***MOULAI-MOSTEFA Nadji*** *et co-encadrante Mme* ***BOUDOUKHANI Meriem****pour tous leurs précieux conseils et d'avoir partagé leurs expériences et leurs connaissances dans le domaine.*

Nos vifs remerciements vont spécialement au membre de jury pour l'honneur qu'ils ont fait en acceptant de juger ce modeste travail : à Mme ***Seddari. Soumia****en tant que présidente de jury et Mme* ***Zouambia Karima*** *qui ont bien voulu expertiser le travail,et pour la pertinence de leurs remarques et commentaires.*

Merci à tous les responsables des laboratoires au niveau du hall technologique enseignants, ingénieurs et techniciens pour leur aimable contribution, leur aide et leur soutien.

Enfin nous adressons nos remerciements les plus profonds à nos chères familles qui ont été à nous côtés, qui nous ont forgées, cru en nous et qui nous ont toujours appris qu'il n'y pas de rêves interdits.

Dédicaces

A ma mère, ma mère, ma mère Mahtali Laila, Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour elle. Son soutien, ses prières ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études. Qu'ALLAH te protège et t'accorde santé, une longue vie et bonheur.

A mon très cher père El-monsouf, Qui a été avec sa tendresse, son suivi et son sacrifice, la source de mes motivations et de ma persévérance. Aujourd'hui est une journée d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureux de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

A mes frères et ma soeur bien aimés, qui ont été présent à mes côtés et ils m'ont soutenues durant mon parcours : Abdel hak, et Bourhaneeddine,et Faiza.

A mon très cher oncle Nabile, Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, santé et de prospérité. Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.

A mes tantes Seyda et Noura, Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour exprimer mon affection et mes pensées. Mes cousines Dounia-zed et Ilhem sur qui je compte trop vous êtes mes adorables soeurs ; Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Je sais enfin ce que sait que le bonheur d'avoir une grande soeur sur laquelle on peut compter, moi qui n'en ai jamais eu. Je vous dis merci et je vous souhaite bonheur, réussite et prospérité.

A tous mes amis (es) et leurs familles,

« Ce Mémoire à vous tous »

♥*Rym*♥

Dédicaces

DIEU merci pour m'avoir donné la force d'accomplir ce travail.

Un chaleureux merci à ma mère la prunelle de mes yeux, mon inspiration et mon guide lumineux. A mon père ma consolation, mon refuge et mon épaule solide qui ne s'incline jamais. A mon adorable grand père ma source d'amour.

Je remercie également mon unique sœur « Amel » pour sa compression, son oreille attentive et sa générosité ainsi qu'à mes deux frères « Mhamed » et « Billel ».

J'exprime mon immense gratitude a toutes ma famille sans exception du plus vieux au plus jeune ainsi qu'à tous mes amis spécialement : « Imène Soualhi » « Rbehallah Manel » « Nassima Abbas Turqui » « Boumedien Nour » « Djed Ikram » « LattafiOkba » « Ben Sarie Batoul » « KaoutherKhlilelcherfi » « KettabiDjaafar » « Djellal Marouane » « HayiAbd-Elmajid » « Hamida Zineddine » « Bille Skendri » « Benia Yasmine » « Hassina bergheul » et à toute l'équipe qui travaille à « Beehome shop ».

En dernier je tiens à remercier tous mes enseignants que j'ai eu durant mon cursus spécialement Madame Zegdar Farah, Madame BoudekhaniNadjet, Monsieur Boudekhani Djamel, Madame TurkmenNaila, MadamBenkiar Amina, Monsieur Hamadech, Monsieur TomashAbd-Elghani et monsieur Krea.

♥*Meriem*♥

ملخص:

دفع التنوع الكبير لأنظمة البوليمر العلماء و المصنعين إلى تصنيفها في فئات مختلفة، كم أدت البوليمرات وظيفة قيمة كسواغات في التركيبات الصيدلانية.

متعدد السكريات والتي هي جزء من البوليمرات ،تتميز بشكل عام بخصائص الانتفاخ، وتقعفي فئة الهلاميات المائية القائمة على البوليمرات الطبيعية التي لها أهمية كبيرة في مختلف المجالات.

ومن أجل تطوير ودراسة الهلاميات المائية،وقع اختيارنا على البوليمر صمغ الأجار؛ حيث ركزنا في البداية على التعديل الكيميائي لهذا البوليمر من خلال تقنية تدعى مثيلة متبوعة بمرحلة تكوين الهلاميات المائية بتركيزات مختلفة.

المشتق الذي تم الحصول عليه من خلال التعديل الكيميائي تمت دراسة مميزاته من حيث الخصائص الهيكلية عن طريق التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء و التي من خلالها تم تأكيد التعديل و كدلك الخصائص الفيزيائية والكيميائية عن طريق حساب درجة الاستبدال(DS = 0.4%)

.يحتوي الهيدروجيل المصنوع من الأجار المعدل على معدل انتفاخ أعلى مقارنة بالهيدروجيل المصنوع من الأجارالأصلي؛ وتبين أن تعديل البوليمرات يؤدي إلى تحسين الخصائص الفيزيوكيميائية استخدامها كسواغات صيدلانية.

الكلمات المفتاحية: صمغ أجار- أجار – تعديل كيميائي - مثيلة- دراسة المميزات - هيدروجيل – معدل الانتفاخ.

Résumé :

Dans le but de l'élaboration des hydrogelsà base des polymères, notre choix s'est porté sur la gomme agar-agar ; nous nous sommes intéressées à la modification chimique de la gomme agar-agar par un procédé de méthylation suivi par une étape de formulations des hydrogels à différentes concentrations.

Le dérivé obtenu a été caractérisé en termes de propriété structurale par une analyse de spectroscopie infrarouge ou la modification a été confirmée et de propriété physicochimique par le calcul de degré de substitution (DS= 0,4%). L'hydrogel formulé à base de l'agar-agar modifié présente un taux de gonflement supérieur par rapport à l'hydrogel formulé à base de l'agar-agar natif ; montrant que la modification des polymères apporte une amélioration des propriétés physico-chimique pour leurs utilisations comme excipients pharmaceutiques.

Mots clés : Gomme Agar-Agar - modification chimique – méthylation - caractérisation– hydrogel - taux de gonflement.

Abstract:

In order to develop hydrogels-based polymers, our choice fell on agar-agar gum; we focused on the chemical modification of agar-agar gum by a methylation process followed by a step of formulating hydrogels in different concentrations.

The derivative obtained was characterized in terms of structural property by infrared spectroscopy analysis where the modification was confirmed, and of physicochemical properties by calculation of substitution degree (DS = 0.4%). The hydrogel formulated with the modified agar-agar gum has a higher swelling rate compared to hydrogel formulated with the native agar; showing that the modification of the polymers brings about an improvement in the properties for their uses as pharmaceutical excipients.

Keywords: Agar-Agar Gum - chemical modification - methylation - characterization - hydrogel - swelling rate.

Listes des Figures

Chapitre I

FigureI.1 Structure générale des polysaccharides 5
Figure I.2 Différentes classes de polysaccharides suivant leur origine 6
Figure I.3 Algues rouge (à gauche ; Red seaweedRhodophyta) et gommeAgar-Agar extraite (à droite ; en poudre) 14
Figure I.4 Préparation d'agar-agar à partir d'algue rouge 15
FigureI.5 Structure chimique de l'agar-agar, dérivé d'algues rouges 16
Figure I.6 Principales applications de l'agar-agar 19
Figure I.7 Structure des hydrogels cationiques (a) et des hydrogels anioniques (b) 25
Figure I.8 Synthèse d'hydrogels par polymérisation et réticulation simultanées à partir de monomères (a) et par réticulation de chaînes polymères fonctionnalisées (b). 27
FigureI.9 Représentation schématique d'un hydrogel de polymère gonflé dans l'eau, réticulé chimiquement ou physiquement et présentant différents types de défauts structuraux 28
FigureI.10 Publications avec les termes ('hydrogels et polysaccharides') entre 1990 et 2019. Sources Web of Sciences (consultation avril 2019) 31

Chapitre II

Figure II.1 Balance analytique 34
Figure II.2 Agitateur magnétique 34
Figure II.3pH-mètre 34
Figure II.4 Spectrophotomètre d'absorption à transformée de fourrier 35
Figure II.5Méthylation de la gomme Agar-Agar 35
Figure II.6 Organigramme présente la modification d'agar par méthylation. 38
Figure II.7 Formulation des Hydrogels 40

Chapitre III

Figure III.1 Spectres FTIR d'agar natif et agar modifie en poudre 43
Figure III.2 Hydrogels préparés à température différente et à base d'agar native et modifiée 46

Figure III.3 Hydrogels à base d'agar à 1% : native (F5) et agar modifiée (F6). 46
Figure III.4 Hydrogels à base d'agar à 1,25 % : native (F7) et agar modifiée (F8). 47
Figure III.5 Spectres FTIR d'agar- agar en poudre (spectre rouge) et l'hydrogel à 1,25% (spectre bleu). 47
Figure III.6 Test de gonflement dans l'eau distillé 48
Figure III.7(a) Cinétique de gonflement d'hydrogel à base d'agar natif dans l'eau distillée, (b) Aspects d'hydrogels lors du gonflement. 49
Figure III.8(a) Cinétique de gonflement d'hydrogel à base d'agar modifié dans l'eau distillée, (b) Aspects d'hydrogels lors du gonflement 50

Liste des Tableaux

Chapitre I

Tableau I.1 : Grandes classes de bios polymères issus du monde végétal..... 4
Tableau I.2 : Différentes caractéristiques de la gomme Agar-Agar..... 16

Chapitre II

Tableau II.1 : Produits chimiques et solvants 33

Chapitre III

Tableau III.1 : Formulation des hydrogels à différente conditions de température et concentration 44
Tableau III.2 : Analyse macroscopique des différentes formulations..... 45

LISTE DESSYMBOLES ET ABREVIATIONS

AA : Agar-Agar

ADH : Acide Adipique dihydrazide

C [M] : Concentration moléculaire

DMS : Dimétyl-Sulfate

DS [%]: Degré de Substitution

ED : Eau Distillée

FDA : Fédération Américaine des Aliments et des médicaments

FTIR : Spectrophotomètre Infrarouge à Transformation de Fourier

M [mol/L]: molarité

PLA : Polymères d'acides lactiques

PHA : Polyhydroxyalcanoates

PA : Principes Actifs

SB : Borohydrure deSodium

V [L] :Volume

TABLE DES MATIERES

RESUME
REMERCIEMENTS
LISTE DES FIGURES
LISTE DES TABLEAUX
LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS
INTRODUCTION GENERALE 1

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1.Introduction....3
I.2. Généralités....3
I.2.1. Polymères:....3
I.2.2. Biopolymères:....3
I.2.3. Polysaccharides....4
I.3. Classification des polysaccharides....5
I.4. Propriétés des polysaccharides....8
I.5. Modification des Polysaccharides....9
I.6. Stratégies de modification des biopolymères....10
I.6.1. Modification par réticulation....10
I.6.2. Modification par substitution des fonctions hydroxyles....11
I.6.3. Modification physique....11
I.6.4. Modification chimique....11
I.7. Objectifs de la modification des Polysaccharides....12
I.8. AGAR-AGAR....12
I.8.1. Historique et découverte....12

I.8.2. Préparation d'Agar-Agar 14
I.8.3. Structure chimique 15
I.8.4. Caractéristiques d'Agar-Agar 16
I.9. Propriétés de la gomme Agar-Agar 17
I.10. Modification de la gomme Agar-agar 17
I.11. Application de la gomme agar-agar 19
I.11.1. Agroalimentaire 19
I.11.2. Biotechnologie 20
I.11.3. Pharmacologie 21
I.11.4. Médecine 22
I.11.5. Autres applications 22
I.12. Hydrogels 23
I.12.1. Définition 23
I.12.2. Classification des hydrogels 23
I.12.3. Méthodes d'obtention des hydrogels 26
I.13. Propriétés des hydrogels 28
I.13.1. Propriétés physico-chimique 28
I.13.2. Propriétés de réponse aux stimuli d'hydrogels à base de polymères naturels 29
I.13.3. Propriétés mécaniques 29
I.13.4. Propriétés biologiques 29
I.14. Hydrogels à base de polysaccharides 30
I.15. Caractéristiques des hydrogels de polysaccharides 31
I.16. Hydrogels à base d'Agar-Agar 32
I.17. Conclusion 32

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

II.1. Introduction 33

II.2. Matériel.....33

II.2.1. Matériel biologique utiliser.....33

II.2.2. Produits chimique 33

II.2.3. Appareillage.....34

II.3. Modification chimique d'Agar-Agar par méthylation.....35

II.4. Caractérisation des dérivés d'Agar-Agar 39

II.4.1. Evaluation du degré de substitution DS(%).....39

II.4.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR) 39

II.5. Formulation des hydrogels à base d'Agar-Agar et d'Agar modifié 40

II.6. Caractérisation des hydrogels préparés 41

II.6.1. Détermination Taux de Gonflement 41

II.6.2. Infrarouge a Transformée de Fourier (FTIR).....42

II.7. Conclusion.....42

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. Introduction.....43

III.2. Caractérisation des dérivés d'Agar-Agar.....43

III.2.1. Caractérisation des dérivés par Spectres FTIR.....43

III.2.2. Détermination du degré de substitution.....44

III.3. Caractérisation des Hydrogels formulés 44

III.3.1 : Aspect macroscopique 44

III.3.2 : Caractérisation des hydrogels par FTIR.....47

III.3.3 : Détermination du degré de gonflement des hydrogels.....48

III. 4 : Conclusion.....50

CONCLUSION GENERALE.....51

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....53

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plusieurs années, les polysaccharides suscitent un intérêt particulier dans le monde scientifique, pour leurs origines naturelles, renouvelables, et pour leurs grandes variétés structurales, mais également pour leurs propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité. La grande variété de polysaccharides a amené les scientifiques et les industriels à les classer en fonction de leur structure (flexible ou semi-rigide), de leur nature (animale, végétale, bactérienne, artificiels) ou encore de leurs applications dont l'impact des polysaccharides dans les applications industrielles est énorme.

Le développement de systèmes à base de biopolymères et plus particulièrement les hydrogels est devenu très important pour les différentes applications. Généralement, les hydrogels préparés à partir de polymères d'origine naturelle ou de polymères synthétiques dégradables sont composés principalement d'un fluide dont les molécules sont retenues par de faibles quantités de macromolécules formant un réseau tridimensionnel. Le réseau est créé par l'établissement de nœuds de réticulation qui peuvent être des liaisons covalentes dans le cas des hydrogels chimiques et des interactions secondaires dans le cas des hydrogels physiques.[1]

Les hydrogels sont des réseaux tridimensionnels réticulés constitués de ressources naturelles, ou des polymères synthétiques, Les hydrogels sont capables d'absorber de grandes quantités d'eau ou de liquides biologiques. Ils sont fortement utilisés pour différentes applications, par exemple dans l'industrie pharmaceutique (administration de médicaments), biomédical (ingénierie tissulaire, pansement) et zones cosmétiques [1].

L'intérêt important d'utilisation des polysaccharides végétaux, et notamment dans le cas des gommes (exsudats) végétales est dû à leurs diverses propriétés structurelles et fonctions dans les produits alimentaires, les produits pharmaceutiques, les cosmétiques, les textiles et les produits biomédicaux [2]. Une grande partie des hydrogels encore actuellement utilisés est élaborée à partir de polysaccharides de synthèse (polyacrylates et dérivés par exemple), issus de ressources fossiles (pétrole).

Les macro algues marines, particulièrement, les algues rouges représentent le plus grand nombre des espèces, sont d'une importance écologique fondamentale ; les algues rouges attirent, actuellement, un regard particulier pour la recherche de nouvelles substances d'intérêts biotechnologiques [5]. Les principales substances extraites à partir des algues rouges

sont les polysaccharides sulfates tel que l'agar-agar et les carraghénanes. L'agar est extrait principalement à partir des algues du genre Gracilaria et Gelidium [6]. Il se compose de deux polysaccharides (glucides), l'agarose et l'agaropectine. Ce polysaccharide pariétal à la propriété de former des gels thermoréversibles. Grâce à ses propriétés gélifiantes et stabilisantes, l'agar intéresse plusieurs secteurs industriels. De plus, l'agar-agar possède un pouvoir gélifiant de 8 à 10 fois supérieur à la gélatine [7].

La modification chimique de la gomme Agar-Agar est considérée comme l'un des parcours importants afin d'améliorer et d'élargir ses domaines d'applications en développant de nouvelles fonctions. La méthylation est une technique intéressante simple qui désigne le processus de transfert d'un groupe méthyle (-CH3) à un composant organique. Les fonctions méthyliques sont transférées par des réactions d'addition ou de substitution. Dans les deux cas, le groupe méthyle remplace un atome d'hydrogène situé sur le composé [8].

Le principal objectif poursuivi dans ce travail est d'une part, la modification chimique de la gomme Agar-Agar par une réaction de méthylation et, d'autre part, la formulation des hydrogels à base d'Agar- Agar native et modifié. Les hydrogels ainsi obtenus sont caractérisés en termes de structure chimique et taux de gonflement**.**

Dans le détail, ce manuscrit est structuré comme suit :

- Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique, rappelant des généralités sur les polysaccharides et la gomme Agar-Agar, en indiquant la structure, l'origine et définition, la modification chimique par les différentes techniques, les hydrogels, leurs méthodes d'obtention, leurs classifications, et les applications potentielles des hydrogels.
- Le deuxième chapitre décrit les différentes manipulations effectuées dans la préparation des échantillons, les protocoles expérimentaux ainsi que les différentes techniques d'analyses utilisées pour la caractérisation des formulations préparées.
- Le troisième chapitre est consacré aux résultats et discussions portant sur la modification et la caractérisation de la gomme Agar-Agar suivi par la caractérisation des hydrogels préparés à base d'Agar-Agar natif et modifié par détermination de leurs taux de gonflement et leurs structure chimique.
- Enfin, on termine ce mémoire par une conclusion générale, et des perspectives qui sont un ensemble de réflexions achèvent ce travail.

CHAPITRE

I

I.1. Introduction

Les polysaccharides constituent une famille des biopolymères dont la diversité de structures conduit à un large spectre de propriétés physico-chimiques, employés très souvent dans divers domaines et donc d'applications potentielles. L'utilité de ces polymères glucidiques hydrosolubles dans l'industrie pharmaceutique repose sans aucun doute sur la large gamme de leurs propriétés fonctionnelles.

I.2. Généralités

I.2.1. Polymères

Les polymères sont des molécules très grandes, appelées macromolécules et construites à partir de molécules plus petites, les monomères.

Un polymère (ou homopolymère) est composé d'un unique type de monomères. Lorsqu'on est en présence de différents types de monomères, on parle alors de copolymère.[9]

L'arrangement des différents monomères peut se faire de différentes manières, avec une incidence directe sur leurs propriétés. Ils peuvent être composés selon différentes proportions et disposés en différents blocs qui alternent dans la chaîne.

Le polymère linéaire est le plus simple des arrangements de monomères. Des chaînes linéaires peuvent également présenter des ramifications [9].

Les différentes chaînes de polymères peuvent être liées entre elles, par des liens chimiques (covalents) ou physiques (hydrogènes, ioniques, hydrophobiques). On parle alors de polymère réticulé [10].

I.2.2. Biopolymères

Les polymères issus des plantes ou biopolymères constituent la plupart du temps les parois cellulaires des végétaux comme la cellulose et la lignine. Ils servent également de réserve aux plantes en vue de leur croissance. On peut citer dans ce cas l'exemple de l'amidon. Ces polymères sont extraits directement des plantes.[11]

Des monomères simples peuvent être également obtenus à partir des plantes après transformations chimiques et/ou enzymatiques de ces molécules. Par polymérisation de ces monomères, des polymères que l'on dit issus du végétal sont obtenus.

Les micro-organismes, par fermentation des molécules issues des plantes, produisent des polymères classés également comme biopolymères [11].

Les différentes classes de polymères issus des plantes sont reprises dans le Tableau I.1**:**

TableauI.1. Grandes classes de biopolymères issus du monde végétal [12]

Polysaccharides (plantes/algues)	Amidon, Cellulose, Agar, Alginate, Carraghénane, Pectine, Gommes, Konjac
Polysaccharides (par fermentation bactérienne)	Xanthane, Dextrane, Gellane, Curdlan Pullulane, Elsinane
Protéines	Zéine, Gluten, Polyacides amines
Polyphénols	Lignines, Tannins, Acides humiques
Polyesters	Polymères d'acides lactiques (PLA) Polyhydroxyalcanoates (PHA)
Autres polymers	Polymères synthétisés à partir d'huile (nylon) Polyisoprènes : caoutchouc

I.2.3. Polysaccharides

Un polymère est une macromolécule qui se compose d'unités répétitives appelées monomères, lorsque les monomères sont identiques on parle d'homopolymères, au contraire, lorsqu'au moins deux unités monomériques sont différentes il s'agit plutôt de copolymères (Figure I.1). Ces unités sont reliées entre elles par des liaisons covalentes. Il existe deux grandes classes de polymères : les naturels et les synthétiques. [13,14]

Dans l'industrie pharmaceutique, le choix se porte le plus souvent sur les biopolymères et ce parce qu'ils présentent les avantages d'être économiques, disponibles, non-toxiques et souvent même biocompatibles et bio- résorbables [13,14].

Les polysaccharides constituent une famille très importante de molécules polymériques appelés aussi glycanes, polyosides, polyholosides ou sucres complexes. Ils font partie de la famille des glucides « sucres ». Ce sont des sucres complexes, formés

d'un grand nombre de molécules simples, soit de même nature chimique (homopolysaccharide), ou de plusieurs types de sucres simples liés ensemble (hétéroplysaccharides). [15]

La plupart de ces macromolécules naturelles sont hydrosolubles car portant un grand nombre de fonction hydroxyle, cependant certains polysaccharides sont très peu ou pas solubles dans l'eau en raison de structures particulières (ex : cristallinité de la cellulose) ou de fonction chimique spécifique [15].

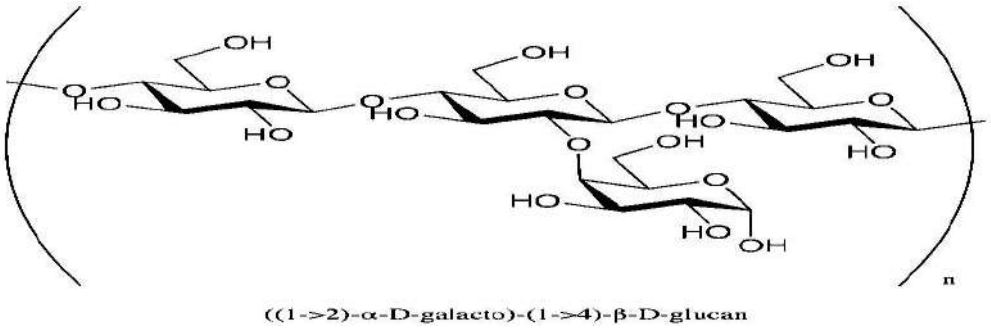


Fig. I.1. Structure générale des polysaccharides [16]

I.3. Classification des polysaccharides

La très grande variété des systèmes polymères a amené les scientifiques et les industriels à les classer dans différentes catégories en fonction de leurs structures, de leurs natures, ou encore de leurs applications, leur charge, leur structure ou encore leur origine [17]. Dans la Figure I.2, on présente les différentes classes.

- Selon leur charge, on compte :
  - ✓ Les polysaccharides anioniques : Gomme arabique et pectine.
  - ✓ Les polysaccharides cationiques : Chitosane.
  - ✓ Les polysaccharides non-ioniques : Cellulose.
- Selon leur structure :
  - ✓ Linéaire : Amylase, pectine…
  - ✓ Ramifiées, à courte chaine (Gomme guar…), et à longue chaine (Gomme karaya…)
- Selon leur origine :
  - ✓ Marine (Extrait d'algues) : Alginates, agar, carragheenans.

- ✓ Animale : chitine et chitosane.
- ✓ Végétale : Amidon et cellulose.
- ✓ Microbienne (Bactéries ou champignons) : Glycane, pullulane, dextrane, xanthane.

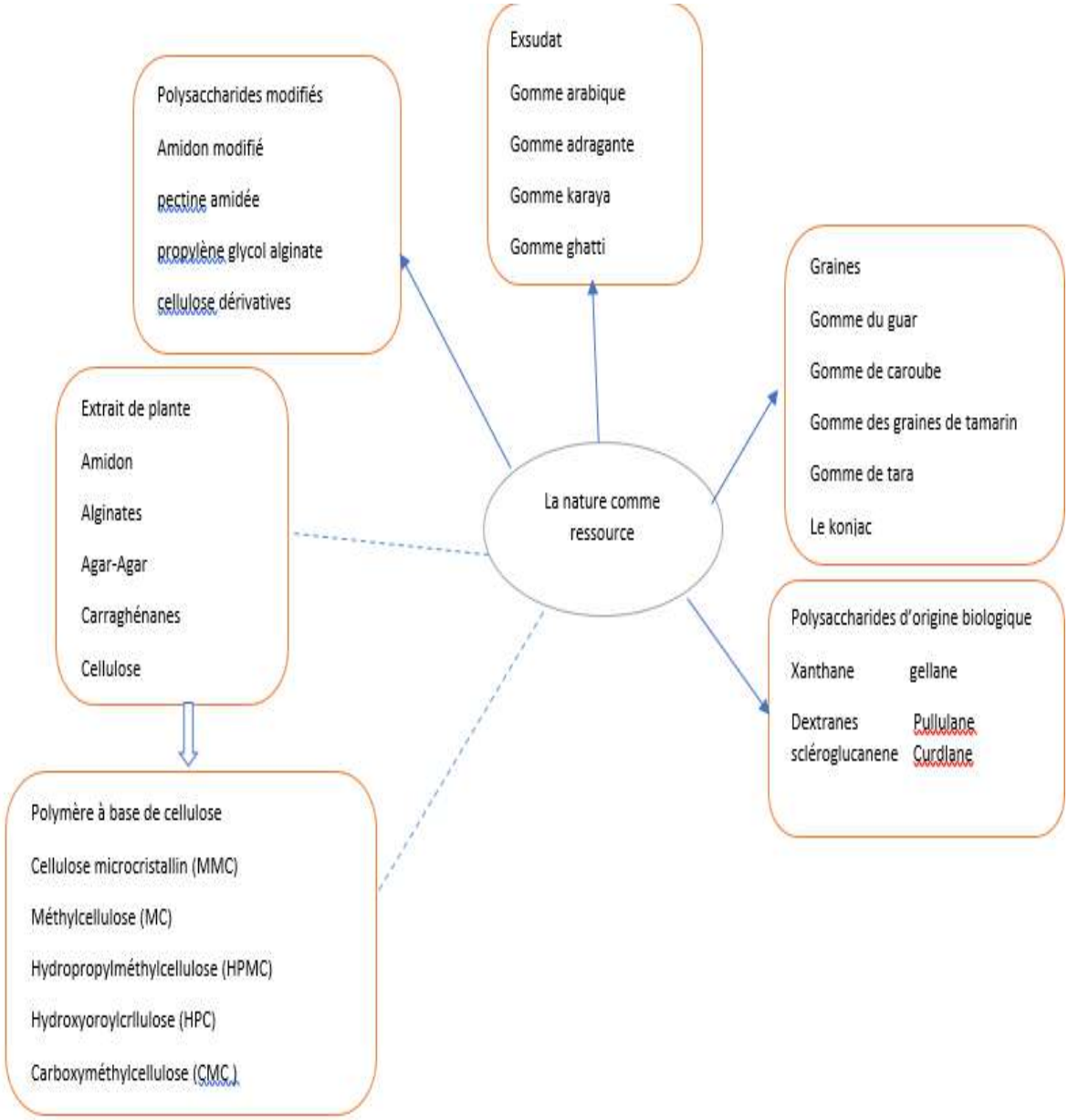


Fig.I.2. Différentes classes de polysaccharides suivant leur origine [17]

De même, leur complexité structurale induit à plusieurs types de classification des polysaccharides fondées soit sur la composition en monomères, soit sur la structure, soit encore sur la fonction biologique assurée, et pour cela, les polysaccharides peuvent être classés selon trois catégories :

1. Selon la composition en monomères : on distingue les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides, selon ce qui présentent dans leurs structures, un ou plusieurs types d'unités monosaccharidiques. [17]

    a) Les homopolysaccharides peuvent être linéaires (amylose, cellulose, chitine) ou ramifiés (amylopectine, glycogène). Ils sont classés selon la nature de l'unité osidique qui les compose. Les glucanes sont des polymères de D-glucose (dextranes), de l'ancien nom du glucose le dextrose, les galactanes sont des polymères de D-galactose et les xylanes des polymères de D-xylose ; certains noms sont moins évocateurs : les chitosanes sont des polymères de D-glucosamine. [17]

    b) Les hétéropolysaccharides sont classés selon la nature des principales unités osidiques qui les composent, les araboxylanes sont des polymères mixtes d'arabinose et de xylose. Les hétéropolysaccharides ne sont généralement formés que de quelques types de monosaccarides qui se suivent en séquence selon un schéma répétitif. Les ramifications sont assez communes chez les hétéropolysaccharides, mais elles suivent des schémas simples. [17]

2. Selon leurs degrés de ramification, on peut constater des polysaccharides linéaires (amylose, cellulose, chitine), ou ramifiés (amylopectine, glycogène). [17]

3. Selon leurs fonctions biologiques : les principaux polysaccharides de réserve sont présents dans : les bactéries, les champignons, les cellules animales (le glycogène) et dans les végétaux (l'amidon)… Ces macromolécules sont des α1→4/ α1→6-homoglucanes, à l'éxception de l'amylose qui n'est pas ou très peu ramifié. [17]

D'autres polysaccharides de réserves, moins répandus que les précédents sont les fructanes (inuline, levanes), présents uniquement chez certains végétaux (artichaut, dahlia et quelques graminées). Des galactomannanes constituent des réserves chez les Champignons et les plantes, et les laminarines (β1 ⟶ 3 / β1 ⟶ 6-homoglucanes) n'existent que chez les algues du genre Laminaria. [17]

Les principaux polysaccharides de structure sont la cellulose des parois végétales (β1 ⟶ 4-homoglucane), la chitine constitutive de la cuticule des arthropodes (β1 ⟶ 4-chitosane), les hémicelluloses et les pectines (hétéropolysaccharides complexes). [17]

D'autres polysaccharides de structure, moins répandus, sont l'agar-agar formé d'agarose et d'agaropectine et les carraghénates que l'on extrait des algues. Comme les pectines, ces molécules sont capables de former des gels utilisables dans la recherche scientifique et l'industrie (gels d'électrophorèse, agents accélérateurs de prise des confitures, gelées, lubrifiants etc.…). [17]

I.4. Propriétés des polysaccharides

Les polysaccharides sont des macromolécules naturelles presque universelles qui existent dans les organismes vivants où ils effectuent une variété de fonction dont beaucoup ne sont pas entièrement comprises. Néanmoins, il est facilement reconnu qu'ils peuvent agir comme des substances squelettiques dans les parois cellulaires des plantes terrestres supérieures et des algues, qu'ils fournissent des réserves alimentaires dans les plantes, les micro-organismes et les animaux, et qu'ils peuvent fonctionner comme des substances protectrices dans les plantes sous forme de gomme d'exsudat obturant les sites de blessure, et dans les micro-organismes en tant que substance encapsulantes. Ils fonctionnent également comme agent épaississants dans les fluides articulaires des animaux et aussi pour protéger les tissus de la dessiccation. Les polysaccharides peuvent également remplir des rôles plus spécifiques, par exemple en étant responsable de la spécificité de type de pneumocoques. Autres macromolécules naturelles, qui ne sont pas entièrement composés d'unités de sucre, contiennent des blocs de résidus de monosaccharides dans le cadre de la structure moléculaire. Les substances du groupe sanguin, par exemple, sont un groupe des glycoprotéines dans lesquelles la disposition

des résidus de sucre dans les sous-unités glucides contribue aux spécificités des différents types [12].

Les principales caractéristiques des polysaccharides sont leur capacité à modifier les propriétés ou environnements aqueux, c'est-à-dire leur capacité à épaissir, chélater, émulsionner, stabiliser, encapsuler, floculer, gonfler et suspendre ou à former des gels, des films et des membranes. Des caractéristiques particulières telles que la biocompatibilité, la biodégradabilité, la bioadhésivité et la non-toxicité, associée à une large disponibilité et des coûts généralement faibles, expliquent leur exploitation croissante dans la formulation de produits pour applications alimentaires, biomédicales et cosmétiques, leurs dérivés sont classifiés comme des produits chimiques de spécialité [18].

De par leur structure chimique, les polysaccharides présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications spécifiques en industrie. La biodégradabilité est la plus importante.

- **Biodégradabilité :** La biodégradabilité de la plupart des polysaccharides est due à la présence de liaisons facilement clivables. La propriété de biodégradabilité des polysaccharides est particulièrement intéressante pour des applications bien spécifiques.
- **Perméabilité à la vapeur d'eau :** La plupart des polysaccharides sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau.
- **Biocompatibilité et biorésorbabilité :** Les polysaccharides sont dégradés naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse et libèrent des molécules assimilables et non toxiques.

I.5. Modification des polysaccharides

Les biopolymères sous leur forme native offrent de multiples possibilités d'utilisation, mais présentent quand même l'inconvénient de ne pas pouvoir satisfaire tous les besoins du formulateur dans tous les domaines, ce qui conduit souvent les chimistes à une alternative très intéressante pour pallier à cet inconvénient et qui est la modification ou la fonctionnalisation de ces biopolymères [19].

La présence de groupements neutres ou chargés sur le squelette carboné des polysaccharides ouvre la voie à diverses modifications chimiques. L'objectif de ces dernières est d'obtenir des systèmes de polymères avec des propriétés nouvelles ou améliorées comparées à celles du polymère non modifié (ex : propriétés amphiphiles et/ou thermosensibles). Ces systèmes pourront être utilisés pour des applications variées.

La modification chimique de polymères (notamment de polysaccharide) est un champ d'expertise de plusieurs laboratoires, qui a été mis en avant au travers de diverses études. Ainsi, des études sur l'élaboration de systèmes présentant un caractère amphiphile ont été menées. Des réticulations chimiques de polysaccharides ou de polysaccharides amphiphiles ont également déjà été établies. Elles ont été effectuées par voie chimique (ex : via une enzyme ou avec l'acide adipique dihydrazide ADH) et permettent d'obtenir des hydrogels utilisables par exemple dans le domaine pharmaceutique pour l'encapsulation et la libération de principes actifs [14].

I.6. Stratégies de modification des biopolymères

Plusieurs stratégies permettant la modification des biopolymères en fonction des objectifs à atteindre et des fonctions présentes dans la molécule du polymère. On s'intéresse sur les fonctions présentées dans la structure du polysaccharide, étant donné que c'est une chaine glucidique. D'où le fait de recourir très couramment à des réactions de type estérification, éthérification et, déméthylation.

I.6.1. Modification par réticulation

Elle est réalisée par l'ajout d'un réticulant. Au cours de la réaction de réticulation, cette dernière forme des ponts inter et extra-moléculaire sous l'action par exemple de radiation, afin de constituer un réseau de masse moléculaire plus élevée et présentant des propriétés physico-chimiques différentes du polymère initial, par exemple l'insolubilité dans les solvants.

La réticulation est l'aboutissement de la polymérisation et un processus irréversible dont le passage pour une résine thermodurcissable d'un état pâteux à un état solide. Dans les polymères thermodurcissables, la réticulation correspond à la formation d'un réseau macromoléculaire tridimensionnel.

Le polymère passe alors d'un état pâteux (viscoélastique) à un état solide, rigide, élastique et infusible. Le gel correspond au début de la réticulation. Le mécanisme de réticulation diffère suivant les résines mais ne s'applique qu'à des molécules multifonctionnelles. Il peut s'agir :

• d'une activation thermique ou catalytique de sites réactifs (résines phénoliques de type résol)

• d'une réticulation par ajout d'un monomère réactif introduit dans la résine (polyester) ;

• d'une réaction avec un durcisseur (époxydes).

La vulcanisation d'un caoutchouc n'est pas une réticulation.

I.6.2. Modification par substitution des fonctions hydroxyles

Une substitution est une réaction chimique au cours de laquelle un groupe d'atomes (groupe sortant) est remplacé par un autre (groupe entrant). La substitution des fonctions hydroxyles est réalisée au niveau des groupements hydroxyles libres.

I.6.3. Modification physique

La modification physique est une transformation physique où un ou plusieurs corps passe d'une forme à une autre sans modifier la structure moléculaire ou nucléaire des différents constituants des corps mise en jeu. Le changement d'état de la matière, les déformations et les ruptures qui ont lieu à la suite d'une contrainte, l'usure et l'érosion sont des exemples de transformation physique sous l'action de température et/ou pression.

I.6.4. Modification chimique

La modification chimique des polymères consiste en une modification de la nature des groupements réactifs portés par une chaîne polymère, elle peut avoir lieu sur les groupes fonctionnels ou les insaturations en bout de chaîne, sur les chaînes latérales ou au niveau du squelette principal des polymères. Cette dernière peut avoir lieu avec une augmentation de la masse molaire du polymère (copolymérisation…), avec diminution de cette masse (dépolymérisation, dégradation des polymères, coupure de chaîne, etc.) ou sans variation de cette masse (quelques cyclisations, quelques réticulations, etc.).

La cyclisation est une réaction chimique qui mène à la formation des cycles dans les chaines polymères. Cette dernière a lieu quand il y a deux unités voisines qui peuvent réagir ensemble pour former des cycles.

I.7. Objectifs de la modification des Polysaccharides

Les différents types de modification a pour but de :

- Créer une nouvelle famille des polymères avec des propriétés spécifiques.
- Améliorer les propriétés physico-chimiques des dérivés obtenus.
- Fabriquer des polymères dont les monomères n'existent pas ou sont peu stables.
- Elargir les domaines d'applications.

I.8. Gomme Agar-Agar

Parmi les polymères utilisés pour la mise au point de nouvelles formes, les polysaccharides d'origine naturelle possèdent des propriétés intéressantes et originales valorisables dans le domaine des biomatériaux. Le polysaccharide qui a été sélectionné pour cette étude est la gomme Agar-Agar. Ce biopolymère est utilisé pour la formulation des hydrogels par la suite.

I.8.1. Historique et découverte de la gomme

L'Agar-Agar est un nom malaisien des gommes trouvées au Japon où certaines algues et gelées à partir desquelles elles ont été formées [20]. Ces produits auraient été découverts par le Dr Minoya Tarozaemon, selon une légende japonaise [21] en 1658 qui les obtient à partir du *Gelidium amansii* [22]. Le deuxième prénom convient à première vue à un mucilage obtenu à partir d'une fleur d'algue bordeaux du genre *Eucheuma*. Cette gomme, qui est connue au Japon même avec le nom de kanten, fait référence au ciel froid et à la présence d'un hiver froid ou au passage gelé dans les montagnes qui se trouve quelque part [20]. Comme on le désigne par de nombreux noms, notamment la gelée de pelouse et la gelée d'algues, ainsi que la gélatine japonaise ou végétale.

L'agar-agar est le gel généralement le plus puissant de toutes les gommes, et il contient encore une quantité remarquable de ses molécules de glucides. Les gelées d'agar-agar sont toutes uniques en termes de résistance aux températures proches du

point d'ébullition. Ils sont comme un exemple de préparation de gelées à bonne température dans des climats difficiles sans risque de faire fondre ou de se déformer. Sa capacité de résister à la chaleur, et le caractère inodore de ses détails, lui ont permis d'être adopté par les chefs cuisiniers d'avant-garde, pour représenter les mélanges de tartes féroces qui se coagulent, ou les spaghettis ou les nouilles dessinées.

Les plantes du milieu marin à partir desquelles l'agar-agar est préparé sont récoltées et passent sur le sable pour être séchées et clarifiées avant d'être vendues à une industrie. Elles sont ensuite battues et lavées dans de l'eau propre pour les faire briller, puis bouillies pour éliminer la gomme. Il est ensuite congelé, donc décongelé. Au moment où le courant la traversé, les impuretés sont enlevées. La gomme ainsi purifiée est finalement mise à sécher (Figure I.3).

On peut supposer que le processus de purification du kanten par congélation et décongélation a été accidentellement exposé par un aubergiste japonais lors du grossissement de la récolte de paille en 1658. Depuis cette période, le produit a acquis une popularité universelle dans la cuisine japonaise, non plus seulement comme gelée de mélange, mais également comme large épaississant pour les soupes et les sauces. Il est aussi employé en Chine (comme dai choy goh), aux Philippines (gulaman), et ailleurs en Asie du Sud-Est.

Au fil du XIXe siècle, l'agar-agar a été exporté par les pays occidentaux pour les desserts de la construction. Comme la gelée était une source importante d'expérimentation pour découvrir des bactéries, ce commerce s'est alors développé. Il a également commencé à être beaucoup plus ancien dans la culture de la cuisine [23].

Les géloses sont donc utilisées depuis un peu plus de 200 ans. Au cours du temps, il est possible de déclarer qu'elles n'ont plus aucune toxicité, de telle sorte que tous les pays ont donné leur autorisation à leur utilisation [21].

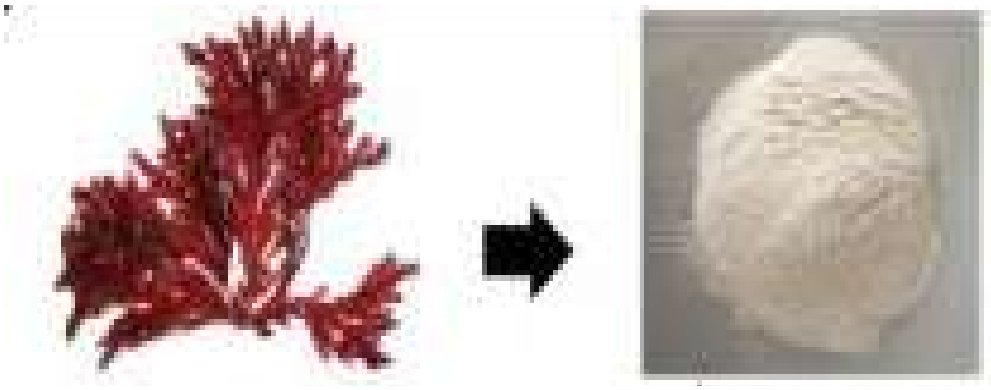


Fig. I.3.: Algues rouge (à gauche ; Red seaweed Rhodophyta) et gomme Agar-Agar extraite (à droite ; en poudre). [24]

I.8.2. Préparation de l'Agar-Agar

L'agar agar se caractérise par un phycocolloïdes qui se trouve dans les algues marines. De ce fait, les algues rouges sont collectées à partir des côtes maritimes. En vue de la préservation de leur qualité et pour favoriser leur transport, une certaine quantité d'algues sèches a été introduite dans une solution contenant du carbonate de sodium à une concentration bien définie pour un certain temps et à une température donnée. Les thalles de Gelidium ont alors été rincés à l'eau du robinet pour éliminer le carbonate de sodium pendant 1 heure. Elles ont ensuite été congelées pendant 24 heures. Le jour suivant, elles ont été placées sous pression dans un autoclave. Les algues ont été ensuite filtrées dans un filtre en acier inoxydable qui était maintenu sous pression grâce à l'air comprimé généré par un compresseur. Le résultat du filtrat a été congelé durant la nuit, après laquelle il a été décongelé par l'ajout d'eau du robinet. Une fine couche d'agar s'est alors formée. Il était ensuite récupéré sur un tissu filtrant maintenu sur un tamis, puis était séché dans un four pendant 24 heures à 105°C. L'agar déshydraté était alors mis en poudre [25]. Dans la Figure I.4, sont résumées les principales étapes de préparation de la gomme Agar-Agar.

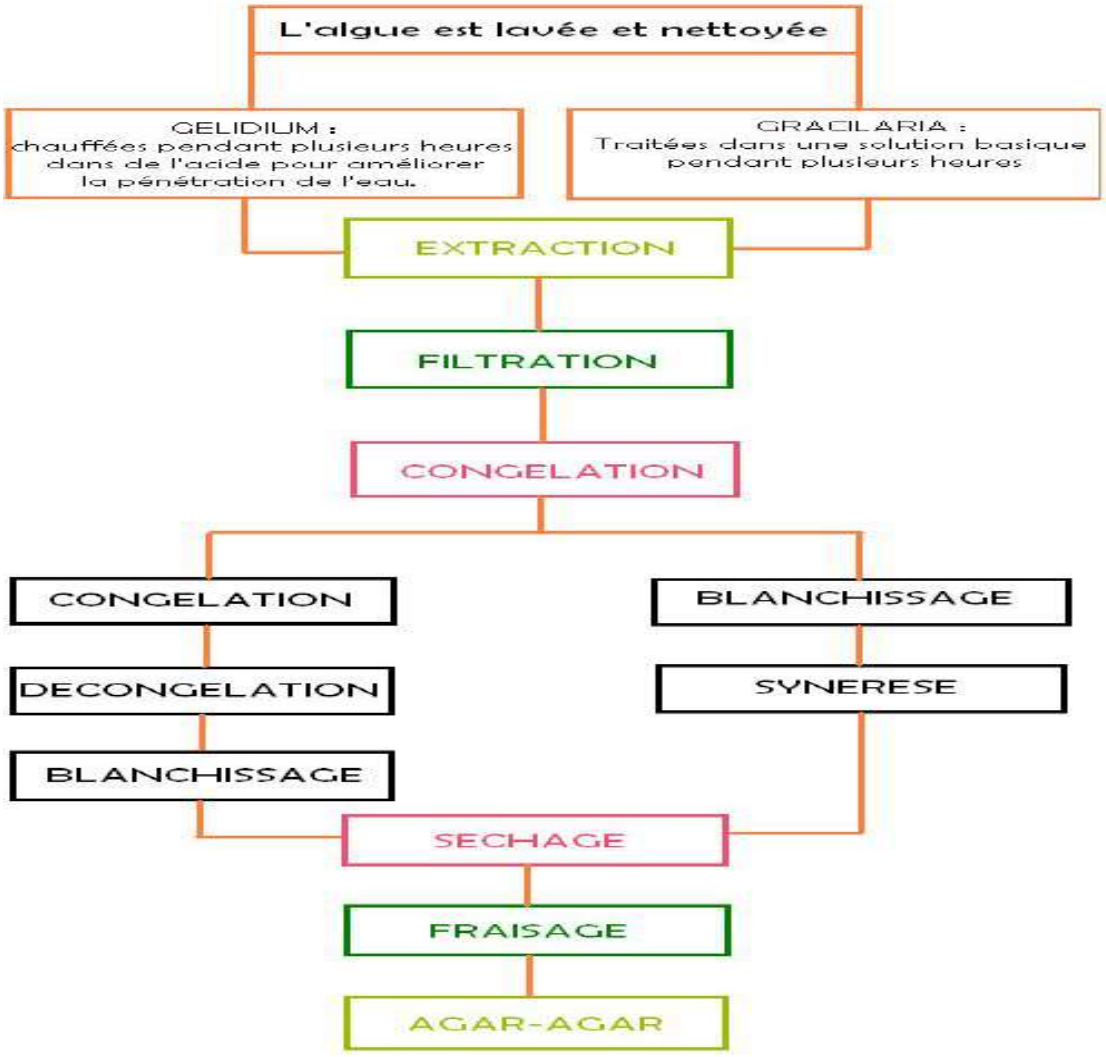


Fig.I.4. Préparation d'agar-agar à partir d'algue rouge [26]

I.8.3. Structure chimique

De nature très hétérogène, l'agar-agar est l'un des principaux composants structurels de la paroi cellulaire des algues rouges qui donne une solution très visqueuse et de forts gels. Le poids moléculaire du polysaccharide de cette gélose varie entre 80 000 et 140 000 daltons. La structure chimique pour cette gomme a été étudiée par Araki et Percival en 1938. Plus récemment, Araki [22] a prouvé en 1956 que l'agar est un mélange de deux polysaccharides, l'agarose et l'agaropectine.

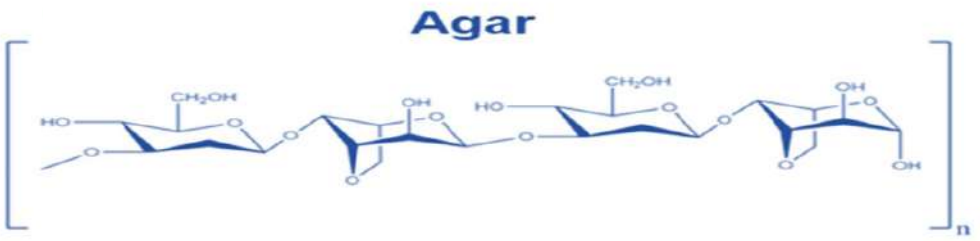


Fig.I.5 : Structure chimique de l'agar-agar, dérivé d'algues rouges. [27]

L'agarose possède 1,3 unité D-galactose liées et 1,4 unité anhydro L-galactose fixées à 3,6 unités, avec très peu d'hydroxyle sulfaté, utile comme matière gélifiante (Figure I.5). L'agaropectine est une substance plus compliquée que l'agarose, contenant en plus du D-galactose et de 3,6 unités d'anhydro-galactose, de l'acide D-gluconique, de l'acide pyruvique et une bien plus grande proportion de groupes esters sulfatés [28].

I.8.4. Caractéristiques de l'Agar-Agar

Les différentes caractéristiques de la gomme Agar-Agar sont résumées dans le Tableau I.2.

Tableau I.2. Différentes caractéristiques de la gomme Agar-Agar

Formule brute	$(C_{12}H_{18}O_9)n$ [29]
Nom botanique et partie de la plante extraite	A partir des algues rouges de l'ordre des Géladiales (Gelidium, Pterocladia) ou des Gigartinales (Gracilaria) [30]
Famille botanique	Rhodophyceae [21]
Composition	Se compose de deux polysaccharides, l'agarose linéaire et l'agaropectine hétérogène [31]
Procédé d'obtention	Extrait par l'eau distillée à 100°C, remuée constamment à l'aide d'un agitateur mécanique pendant six heures [32]
Fonction	Utilisé comme épaississant, coagulant, agent de suspension, émulsifiant, conservateur et stabilisant dans les aliments [33]
Présentation	Se présente sous forme d'une poudre, sans odeur, ni gout [34]

I.9. Propriétés de la gomme Agar-Agar

Les principales caractéristiques de l'agar sont les suivantes :

- ✓ Sa grande capacité de gélification en milieu aqueux lui permet de donner naissance à des gels encore plus résistants que ceux des autres agents gélifiants.
- ✓ Ce pouvoir gélifiant résulte d'un principe simple. Il n'est pas nécessaire d'augmenter les réactifs pour réaliser la gélification.
- ✓ Il se stabilise sur une zone éclectique de pH, de 5 à 8, et dans quelques cas, les résultats dépassent ces limites.
- ✓ Il supporte très bien les températures de traitement thermique, stable à plus de 100°C, ce qui permet une excellente stérilisation.
- ✓ Une émulsion aqueuse à 1,5% se transforme en gel entre 32°C et 43°C et ne passe pas en dessous de 85°C. Il s'agit d'une utilisation unique de l'agar, par rapport à des autres agents gélifiants.
- ✓ L'agar produit des gels insipides et évite les ajouts de substances cationiques aux saveurs naturelles des muscles (potassium ou calcium).
- ✓ Il absorbe et améliore les saveurs de différentes cultures avec lui en agissant comme un fixateur de parfum, ce qui en permet la fixation pendant une période prolongée.
- ✓ Sa solidification a une exceptionnelle réversibilité lui assurant d'être gélifié et fondu fréquemment sans aucune de ses propriétés les plus innovantes.
- ✓ Il est possible de produire des gels limpides de couleur définitive, dont l'indication de réfraction peut aussi être augmentée à distance par addition de sucre, de glucose, de glycérine, etc.
- ✓ Le processus de durcissement est lui-même très stable, ne causant pas de précipitations dans l'existence d'une gamme de cations comme c'est déjà le cas pour les alginates de calcium [35].

I.10. Modification de la gomme Agar-agar

Les polymères synthétiques sont produits en modifiant chimiquement les polymères naturels dans le but de changer certaines de leurs propriétés [36]. Il s'agit de créer de nouveaux procédés de polymérisation pour obtenir des matériaux avec des propriétés

innovantes et adaptées à nos besoins [35]. Ces polymères sont devenus indispensables à la société [36].

Notre étude porte sur l'agarose et l'agar modifié, dont les températures de gélification et de fusion sont inférieures à celle des produits correspondants non modifiés, mais aussi sur une méthode de modification d'agar pour réduire ces températures de gélification et de fusion [37].

L'agarose est un nom largement adopté qui se réfère à la neutralité en termes de polysaccharides avec des unités répétitives de D-galactose et de 3,6-anhydro-L-galactose qui sont liées par des liaisons glycosidiques β-1,3- et α-1,4, respectivement. On considère que la structure linéaire est responsable de 70 % des polysaccharides de l'agar. Des substituants de la chaîne latérale comme les esters de sulfate, le groupe méthoxyle ainsi que le pyruvate de cétal peuvent se trouver dans l'agar, mais aussi dans une moindre mesure dans l'agarose, ce qui réduit la propriété gélifiante de l'agar.

La biochimie relative à la synthèse de l'agar est encore mal comprise en comparaison avec celle des autres polysaccharides sulfatés. La biosynthèse proposée de l'agar débute par une alternance de glycosylation du D- et du L-galactose effectuée dans l'appareil de Golgi, et se poursuit par la sulfatation de l'agar au tout début de la biosynthèse, avant le transfert du polymère vers la matrice membranaire. Les unités de L-galactose sulfatées de l'agar C-6 peuvent être modifiées en 3,6-anhydro-L-galactose à un niveau plus avancé.

De nombreux auteurs ont modifié la gomme de gélose en utilisant différentes techniques, nous pouvons citer, la sulfatation des polysaccharides qui se fait dans les dictyosomes de l'appareil de Golgi [38]. Les sulfotransférases sont capables de déplacer le groupement sulfate du donneur clé 3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate (PAPS) à la chaîne polysaccharidique de l'agar en cours de croissance. La méthylation peut survenir sur quelques unités de galactose. Le processus se produit généralement au niveau du C-6 du D-galactose en formant du 6-O-méthyl-D-galactose [39]. La réaction de méthylation de la gélose a été effectuée avec du sulfate de diméthyle, alors que la structure chimique de l'agarose à basse température de gélification a aussi été étudiée par RMN 13C et spectres FT-IR [40].

En outre, la pyruvation de l'agar a été pour la première fois comme étant du 4,6-O-(1'-carboxyéthylidine) -D-galactose. On peut également citer la méthylation, dans laquelle une quantité plus faible de 4,6-acétal a été retrouvée dans l'agar avec une sulfatation et une 6-O-méthylation plus élevées [39].

Dans cette étude, parmi les différentes méthodes de fonctionnalisation des biopolymères, les dérivés de la gomme agar-agar modifiés par une réaction de méthylation ont été pris en compte.

I.11. Application de la gomme agar-agar

Les principales applications sont résumées dans la Figure I.6. L'industrie agroalimentaire reste la principale application en termes de surface d'utilisation.

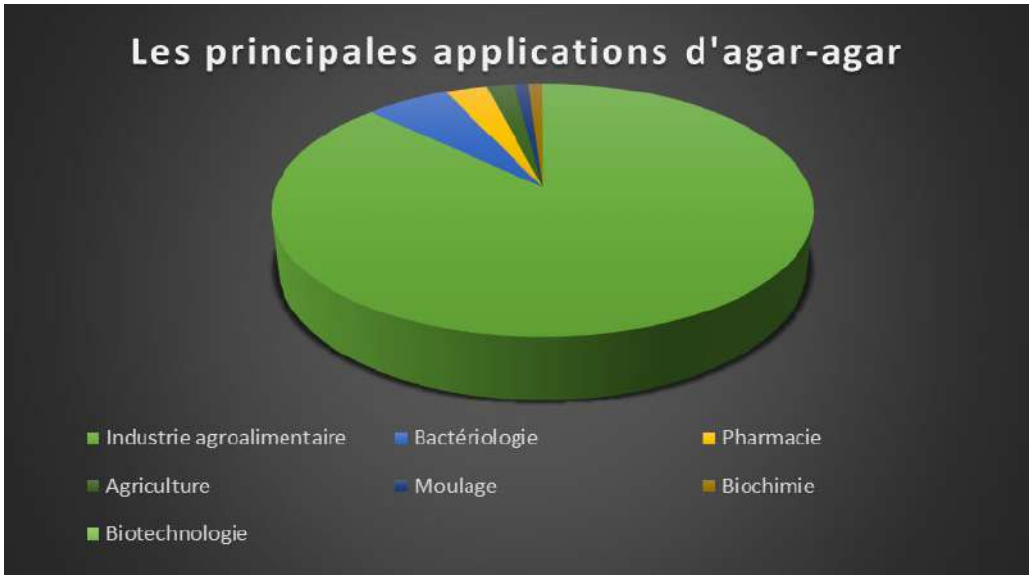


Fig.I.6 : Les principales applications de l'agar-agar. [41]

I.11.1. Agroalimentaire

L'agar-agar a occupé une importante place dans le secteur agroalimentaire en vue de ses avantages multiples. L'agar est totalement neutre et indétectable dans les produits alimentaires aux caractéristiques délicates. Au contraire de l'amidon, l'agar est indigestible du fait que le système digestif humain ne génère pas d'agarose, qui participe

à la biodisponibilité de l'agar et permet donc de ne pas augmenter la consommation calorique de l'aliment [41]. L'agar est capable de résister à l'hydrolyse dans les pliages normaux mais peut également être hydrolysé par l'acide à une température élevée. Dans le cas où le pH de l'aliment se situe en dessous de 5. La gélification de l'agar consiste à abaisser le pH peu avant le refroidissement.

Les principales applications agroalimentaires de l'agar se trouvent dans les secteurs mentionnés ci-dessous- L'agar est destiné à stabiliser les sorbets et les glaces des produits laitiers. Il sert à améliorer la qualité de la texture des produits laitiers comme le fromage, la crème, les puddings et les yaourts.

- En cuisson en tant qu'agent stabilisateur dans les garnissages de tartes de type glaçages, garnitures, meringues, mousses, farces et gelées [20], il protège des craquelures et assure une meilleure brillance.

- L'agar entre dans la préparation de bonbons et de gelées [20], en revanche l'agar empêche la déshydratation des caramels et des gommes [30].

- L'agar fait partie du collage des vins, des jus de fruits et des vinaigres. Il est beaucoup plus efficace par rapport à la gélatine car il retire moins de tannin.

- En dehors de son usage dans la préparation de produits à base de viande et de poisson frais, il sert à éviter la dégradation des tissus fragiles durant le transport et à ne pas perdre de son aspect. Les Japonais ont donc commencé à utiliser la gélose dès les années 1960 pour conserver les gros morceaux de thon exportés vers l'Europe occidentale [20]. Il est aussi employé comme un substitut de matière grasse entrant dans la composition des produits carnés [30] et comme couche protectrice mangeable permettant de prolonger la durée de conservation de la viande de volaille. En plus de cela, l'agar est utilisé dans la fabrication de poisson séché pour les soupes et les préparations à base d'arômes [42].

Il est également utilisé dans certaines pâtes à tartiner telles que la confiture, la mayonnaise, les sauces sucrées et les légumes reconstitués.

I.11.2. Biotechnologie

Les applications de l'agar en biotechnologie progressent fortement, il représente un élément nécessaire dans de nombreuses domaines de spécialité que sont la

microbiologie, la biologie cellulaire et moléculaire, la biochimie et l'immunologie, et ce en raison des spécificités suivantes : l'agar est chimiquement stable et ne provoque aucune interférence avec les constituants du milieu de culture des microorganismes et des tissus végétaux et animaux Il ne modifie ni la mobilité des molécules ni la prolifération des cellules Il offre une macroporosité qui est parfaitement à même de permettre la migration de grosses molécules [43].

L'agar se présente sous la forme d'un gel assez transparent, ce qui favorise l'identification des bactéries et les interactions entre les anticorps et les antigènes. Au contraire de la gélatine, il présente l'avantage de ne pas avoir été hydrolysé par des bactéries et des champignons [44].

Sur le plan de la croissance microbienne et cellulaire, il assure un milieu de culture spécifique pour les tissus animaux, notamment les cellules hépatiques et tumorales [45], de telle nature qu'il supporte les milieux de culture selon une pression osmotique appropriée aux nécessités des cellules étudiées [46]. De la même manière, dans les exploitations spécialisées dans la culture des orchidées, des gels d'agar à base de nutriments naturels appropriés servent de substrat de croissance permettant d'obtenir les clones de plantes. De plus, les méristèmes se mettent en culture dans des milieux à base de gélose afin de permettre le développement des racines destinées à la transplantation. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir favoriser la croissance des plantes dans un milieu stérile [47].

L'agar est aussi employé pour un élevage des insectes, tels que les mouches des fruits utilisées dans les recherches sur la génétique, et il sert toujours de support à la nourriture des larves pour la formation non saisonnière de vers à soie [46]. L'agar-agar peut aussi servir à l'immobilisation ou à la capsulation de substances particulières, lesquelles peuvent ensuite être diffusées à travers le gel, notamment le gel de séparation en cas d'électrophorèse, de chromatographie, de techniques immunologiques [41].

I.11.3. Pharmacologie

Dans ce domaine, la plus importante application de l'agar est toujours l'excipient des produits pharmaceutiques, que ce soit comme agent gélifiant (onguents, suppositoires) ou en tant que stabilisant des solutions médicamenteuses. Du fait qu'il est indigestible et

non fermentable, il a souvent été utilisé comme un laxatif en vue d'augmenter le volume et le taux d'hydratation du bolus focal et en vue de contrôler le transit [48]. De nos jours, elle fait partie du formulaire national américain des médicaments à libération lente pour l'absorption des agents pharmacologiques [46]. Comme agent de véhiculassions des antibiotiques hydrosolubles [42].

I.11.4. Médecine

La gélose est une substance aux caractéristiques similaires à celle de l'eau. Elle peut servir de composant fantôme pour les analyses par ultrasons, essentiellement dans le secteur des ultrasons [49]. De toute autre manière, même si les polysaccharides possèdent de larges applications dans le domaine des molécules à haut poids moléculaire, ils sont peu utilisés en termes de molécules actives. En outre, il est indispensable de les faire dépolymériser afin que leurs propriétés rhéologiques soient perdues. Dernièrement, les polysaccharides dérivés à partir de l'hydrolyse de l'agarose ont fait preuve d'un grand nombre d'activités biologiques telles que les effets antimicrobiens, les prébiotiques anti-tumoraux, les activités anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antioxydantes [50]. Il faut préciser que si leur potentiel biomédical de ces molécules apparaît hautement prometteur, les applications thérapeutiques comme matières actives sont toujours en cours de recherche.

I.11.5. Autres applications

L'agar-agar est appliqué dans tous les domaines où des moulages de précision ont lieu pour préparer des moules de pièces dentaires, des matrices de pièces archéologiques, des moules de structures ou pour garder des empreintes dans le monde de la criminologie [51]. En ce qui concerne l'agriculture, les géloses ont un rôle à jouer dans le cadre de la protection des semences en les recouvrant, entre autres choses. Il est possible de les utiliser actuellement pour envelopper l'intérieur des boîtes de conserve et des récipients de transport des liquides de façon à ce que le chargement ne soit pas en contact direct avec le métal ou le carton. En cosmétique, les agars sont également utilisés comme excipient dans les pâtes dentifrices ou en tant que gélifiant dans les crèmes [7].

I.12. Les hydrogels

I.12.1. Définitions

Un hydrogel est un modèle spécial de gel obtenu par un réseau tridimensionnel de polymère hydrophilie dans un solvant gonflant, à savoir l'eau [52] (~95%) [53]. Sa caractéristique principale est sa capacité à gonfler au contact de l'eau, lorsque cette dernière s'évapore ou quand le solvant devient inférieur [52]. Les hydrogels sont considérés comme stables après leur gonflement dans le milieu aqueux grâce à leur capacité à se modifier physiquement et/ou chimiquement en répondant à des signaux externes, et ils possèdent des propriétés intermédiaires vis-à-vis des liquides et des solides. Les hydrogels sont capables d'accumuler des quantités de liquide représentant jusqu'à mille fois leur poids initial [54].

Les hydrogels, en contrepartie, sont à base de polymères tridimensionnels (3D) naturels ou synthétiques. Ils ont la propriété d'absorber une grande quantité d'eau, jusqu'à des milliers de fois leur poids sec dans l'eau, sans avoir à dissoudre le polymère en du fait de leur structure hydrophile bien que réticulée. Ils sont des transporteurs de médicaments [55].

I.12.2. Classification des hydrogels

Il y a plusieurs classifications des gels. Ils ont été classifiés en rapport avec leur origine (gels naturels ou synthétiques), en fonction du contenu de la matrice polymère (hydrogels, aérogels, organogels), en fonction du type de liaison des polymères de la matrice (gels chimiques ou physiques) [1].

Les hydrogels se répartissent en différentes classes, comme détaillé ci-dessous :

- **Selon la source** : Les hydrogels sont classés en deux groupes suivant leur origine naturelle ou synthétique.
- **Selon leur structure polymérique** : La préparation des hydrogels conduit à la création de quelques classes importantes d'hydrogels. Celles-ci peuvent être expliquées comme ci-après :

1- Les hydrogels homopolymères sont donc des réseaux de polymères provenant d'une certaine espèce de monomère, qui est un élément structurel de référence constitué de n'importe quel réseau de polymère. Le squelette des homopolymères peut avoir une texture réticulée, selon la structure du monomère et la procédure de polymérisation.

2- Les hydrogels de copolymères sont des compositions de différentes espèces de monomères comportant au moins un élément hydrophile, disposés en forme de bloc aléatoire ou de structure alternée le long de la ligne du réseau de polymères.

3- Les hydrogels polymères multi-polymères interpénétrés (IPN), une importante catégorie d'hydrogels, se composent de deux éléments polymères synthétiques et/ou naturels liés entre eux et indépendants, organisés en réseau. Sur un hydrogel semi-IPN, un composant est un polymère réticulé et que l'autre composant est un polymère non réticulé.

1- Selon la configuration : Le classement des hydrogels en fonction de leur structure physique et dont la composition chimique est classifiée en Amorphe (non cristallin), Semi-cristallin : Un mélange complexe de phases amorphes et cristallines ; et Cristallin.

❖ **Selon le type de réticulation** :

Les hydrogels se divisent en deux types selon la nature chimique ou physique des liaisons de réticulation. Les réticulés chimiques ont des jonctions stables, alors que les réseaux physiques présentent des jonctions temporaires qui sont soit le résultat à la fois d'enchevêtrements de chaînes de polymères, soit d'interactions physiques comme les interactions ioniques, les liaisons hydrogène ou les interactions hydrophobes.

❖ **Selon l'apparence du matériau :**

Les jonctions sont La formation d'hydrogels varie en fonction de la matrice, du film ou de la microsphère, et dépend de la capacité du complexe de polymérisation à réaliser le procédé.

❖ **Selon la charge électrique du groupe :**

Les hydrogels se divisent en quatre différents sous-groupes en fonction de la présence ou absence d'une charge électrique au niveau des chaînes réticulées :

1- Non-ionique (neutre).

2- Ionique (y compris anionique ou cationique).

3- Électrolyte amphotère (ampholytique) possédant à la fois des groupes acides et basiques.

4- Zwitterionique (polybetaines) qui contient également des ions anioniques et des groupes cationiques aux deux unités structurales répétitives [56].

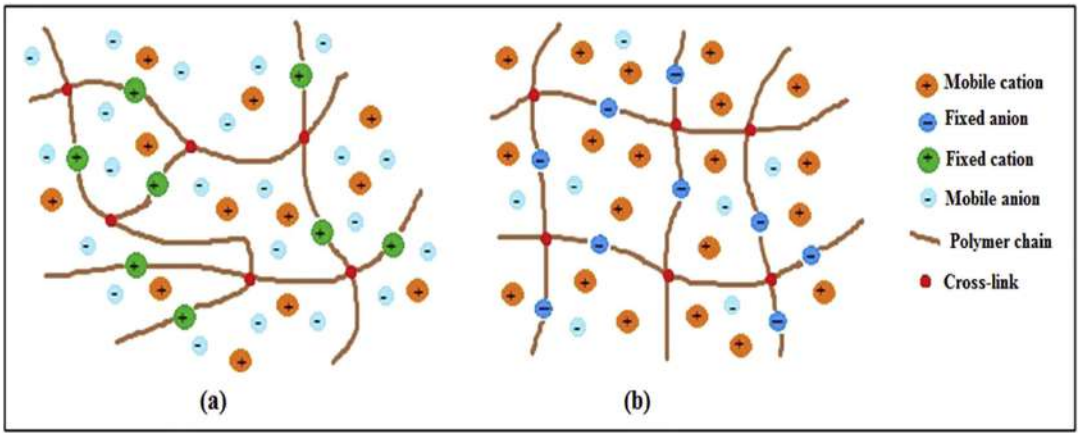


Fig.I.7 Structure des hydrogels cationiques (a) et des hydrogels anioniques (b)

Une Autre méthode de classement est celle fondée sur les propriétés mécaniques et structurelles. Il en résulte que les hydrogels sont soit des réseaux affins, soit des réseaux fantômes. Comme structures polymères complexes, les hydrogels peuvent aussi présenter un certain comportement de gonflement dû à des milieux stimulants externes. Un seul et unique stimulus peut provenir principalement des changements de pH, de force ionique, de température, de rayonnement. En tenant compte des différents types de liaisons qui peuvent exister entre les chaînes de polymères, les hydrogels se classent en deux groupes : Les gels physiques et les gels chimiques.

Pour les gels physiques, les chaînes de polymères sont placées côte à côte par un enchevêtrement de chaînes de polymères ou par des liaisons non covalentes telles que des forces d'attraction des liaisons provoquées par l'hydrogène ou des forces hydrophobes.

Au sein des gels chimiques, les chaînes de polymères sont attachées les unes aux autres par des liaisons covalentes. Les hydrogels se différencient par leur taille, leur structure et leur fonction, et ces spécificités déterminent la conduite à tenir dans le traitement des médicaments [57].

I.12.3. Méthodes d'obtention des hydrogels

Les hydrogels sont préparés à base d'une multitude de substances naturelles et synthétiques, en appliquant une série de différentes compositions ainsi comme des techniques de polymérisation physique. Les réticulations dans les hydrogels peuvent résulter de liaisons covalentes, d'interactions ioniques, d'enchevêtrements de chaînes, ce qui donne lieu à une grande variété de configurations physiques, de dispositions chimiques et d'interactions. C'est précisément la nature de la réaction de réticulation qui définit en grande partie les propriétés physico-chimiques des hydrogels et leurs éventuelles applications [58].

Divers hydrogels peuvent être préparés à partir de substances polysaccharidiques naturelles ou semi-synthétiques qui sont réticulées par addition d'un liant choisi en tant qu'agent de réticulation selon la composition chimique des groupements contenus dans les chaînes de polymères. La réaction se traduit par la formation d'un réseau tridimensionnel comportant des liaisons covalentes avec les chaînes de polymères, qui restent stable dans les conditions physiologiques. La disponibilité de l'eau contenue dans les matrices de polysaccharides permet de créer des systèmes uniques parmi les gels hydrophiles [59].

La synthèse des hydrogels peut être étudiée avec plus de détails selon deux grandes voies. La toute première repose sur la polymérisation et la réticulation successives d'un monomère dont la capacité fonctionnelle est égale à 2 [60], c'est-à-dire le nombre de sites réactifs. Lorsqu'un monomère ou un ensemble de monomères à une fonctionnalité équivalente à 2, la synthèse de polymères linéaires est alors possible. Ils seront désignés sous le nom de polymères thermoplastiques, dans la mesure où ils ont la particularité de pouvoir fondre et se dissoudre dans des solvants organiques, et un réticulant d'une fonctionnalité au minimum égale à 3 (mène à la formation de réseaux tridimensionnels illimités par rapport à la dimension de la molécule de polymère thermoplastique [61].

Ce procédé, réalisé en une seule étape, confère une liberté importante dans le domaine du choix de la formulation de l'hydrogel (nature chimique, concentration en monomères et densité du réticulant). Elle possède par contre l'inconvénient de fournir au gel une

structure relativement hétérogène en termes de surface et de volume. Le gel se prépare également par la réticulation de macromolécules linéaires déjà formées, possiblement rendues fonctionnelles au cours d'une première étape de la synthèse à partir de fonctions chimiques réactives. La structure résultante est donc plus homogène, tandis que la méthode est moins flexible et notamment plus délicate à appliquer pour la synthèse de copolymères.

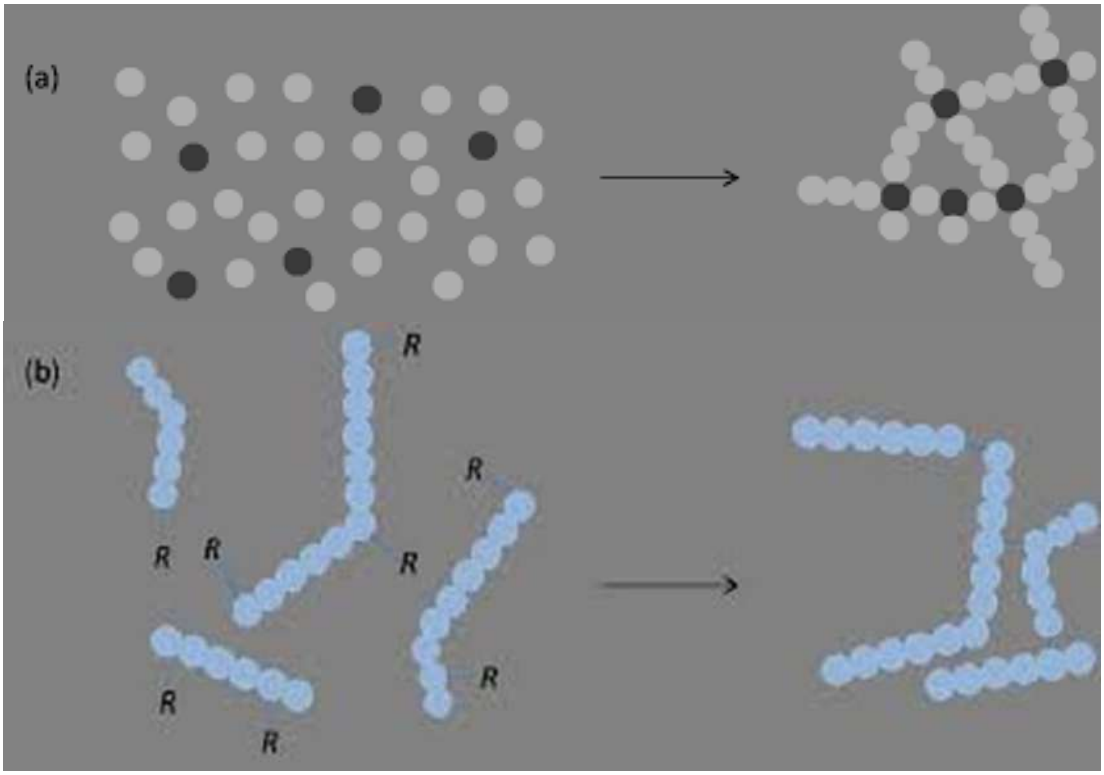


Fig.I.8 : Synthèse d'hydrogels par polymérisation et réticulation simultanées à partir de monomères (a) et par réticulation de chaînes polymères fonctionnalisées (b).

Dans les deux cas, la texture de l'hydrogel résultant de la préparation peut varier en fonction de la qualité du polymère, de son degré de réticulation, de la taille des mailles ou de la présence possible de certains défauts (boucles, chaînes pendantes, enchevêtrements, ...). Ces divers paramètres participent directement aux caractéristiques thermodynamiques et cinétiques de gonflement des hydrogels, ainsi que leurs propriétés élastiques.

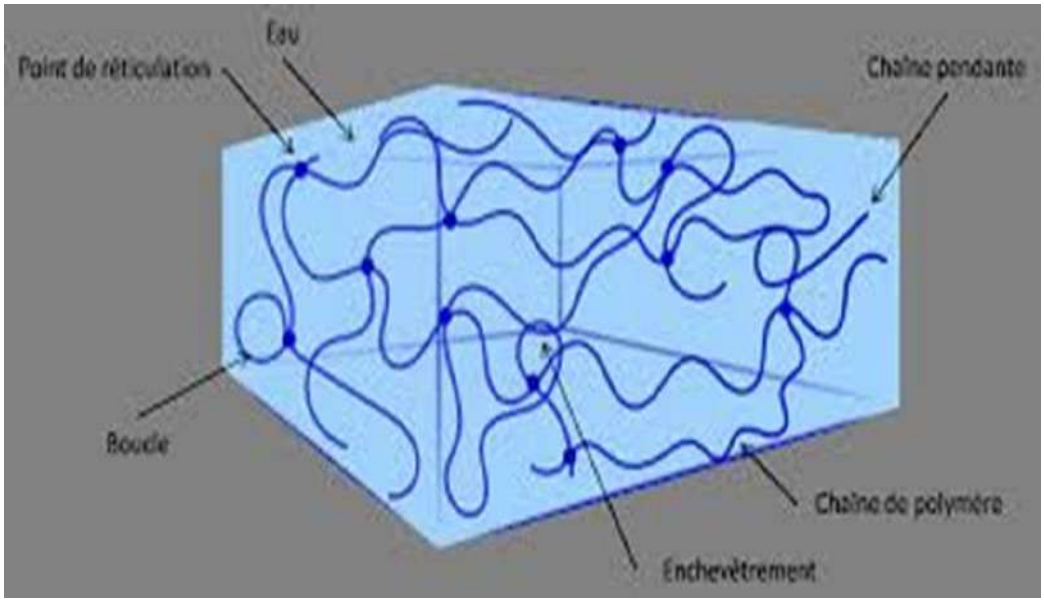


Fig.I.9 : Représentation schématique d'un hydrogel de polymère gonflé dans l'eau, réticulé chimiquement ou physiquement et présentant différents types de défauts structuraux [60].

I.13. Propriétés des hydrogels

I.13.1. Propriétés physico-chimiques

Les hydrogels sont des réseaux polymériques traditionnels qui sont capable de fixer l'eau grâce à la formation de la liaison hydrogène. Ils peuvent être formés à partir de molécules contenant des groupes hydrophiles dont les chaînes polymères sont à l'état colloïdal dans le milieu de dispersion. Ces derniers ont des propriétés qui peuvent être modifiées en changeant ces paramètres, notamment la forme, les propriétés mécaniques et la flexibilité.

Ces matériaux peuvent être obtenus à partir de matériaux naturels et/ou les polymères synthétiques, qui se transforment en gel en fonction de différents facteurs, par exemple la température, la force ionique, le pH et l'irradiation UV. Une structure tridimensionnelle unique est formée en raison de la grande hydrophilie des polymères.

I.13.2. Propriétés de réponse aux stimuli d'hydrogels à base de polymères naturels

Les hydrogels sensibles aux stimuli changent de propriétés en fonction de l'environnement extérieur. Généralement, les hydrogels répondent à des déclencheurs tels que la stimulation chimique : pH [1-3], oxydants, ions ; stimulation physique : température, champs électrique, champs magnétiques, et la bio-stimulation : les enzymes.

Les polymères naturels courants comprennent l'alginate, le chitosanes, l'amidon, le dextranes, le glucane, la gélatine et cellulose. La biocompatibilité et la biodégradabilité avancées sont des avantages courants alors que les propriétés mécaniques insuffisantes sont des inconvénients de ces matériaux naturels.

I.13.3. Propriétés mécaniques :

Les propriétés mécaniques d'un hydrogel sont très importantes pour le choix du matériau à utiliser au regard d'une application spécifique ; les propriétés attendues ne sont pas les mêmes en ingénierie tissulaire ou pour des lentilles de contact (gel mou), pour un épaississant en agroalimentaire (gel très mou), ou encore dans la fabrication de microbilles absorbant l'humidité (gel dur). Pour mieux comprendre le comportement mécanique des hydrogels, on utilise les théories d'élasticité et viscoélasticité basées sur la réponse temporelle du gel soumis à une contrainte. On peut distinguer les gels mous, comme les élastomères, qui sont viscoélastiques et possèdent un faible module d'Young. Ils possèdent une contrainte seuil de plasticité à partir de laquelle la déformation est irréversible, c'est le régime de viscoplasticité. Les gels plus rigides possèdent des modules de Young supérieurs ; ils sont moins déformables et peuvent casser lorsque la contrainte dépasse une contrainte seuil de rupture [62].

I.13.4. Propriétés biologiques

Récemment, les progrès de la science des polymères et de la biotechnologie ont facilité la production des biomatériaux ayant d'excellentes propriétés biologiques. Dans les biohydrogel, l'eau est présente dans un échafaudage qui est généralement un polymère ou une combinaison de polymères naturels et de polymères artificiels. Le biohydrogel a des applications dans divers champs grâce à ces caractéristiques

particulières pris du polymère. Les biohydrogel peuvent être classés sur la base de leurs méthodes de préparation, de leurs charges ioniques, de leurs structures physiques et de la nature de leurs liaisons croisées, ce qui conduisent à leurs différentes propriétés biologiques ; en même temps leurs propriétés mécaniques et de gonflement sont des facteurs biologiques importants qui déterminent leur candidature.

Les hydrogels sont principalement conçus et synthétisés pour être utilisés dans le domaine biologique en raison de leur grande capacité de rétention d'eau, qui en fait d'excellentes structures pour favoriser la protection des protéines et des cellules sans altérer leurs caractéristiques et leurs propriétés. Actuellement, les centres biomédicaux basent leurs études sur les hydrogels ayant des propriétés biologiques.

De nombreux hydrogels avancés à base de polymères naturels ayant des propriétés biologiques ont été développés, chacun possédant des structures uniques, ayant une grande capacité de gonflement dans l'eau, une forte teneur en oxygène, une bonne perméabilité, biocompatibilité améliorée, diversité structurelle et facilité de chargement et la libération de principe actif.

I.14. Hydrogels à base de polysaccharides

Les hydrogels à base de polysaccharides se forment suite à la réticulation physique et/ou chimique de leurs dérivés avec plusieurs molécules de fonction, comme les structures poreuses en réseau ou les nano fibrillaires. Cette analyse traite des différentes utilisations biomédicales des hydrogels à base de polysaccharides contenant des polysaccharides natifs, des dérivés de polysaccharides et des hydrogels complexes de polysaccharides [63]. Une partie importante des hydrogels actuellement encore en utilisation sont obtenus à partir de polymères synthétiques provenant de sources fossiles (pétrole). En plus de cela, les réticulant chimiques ou les monomères sont de diverses natures mais aussi souvent très toxiques. Dans le but de développer de meilleures approches plus respectueuses de l'environnement, les techniques de développement des hydrogels sont orientées aujourd'hui en fonction des polymères d'origine naturelle que sont les polysaccharides ou les protéines dérivés de ressources renouvelables, généralement biocompatibles et surtout plus biodégradables que leurs équivalents synthétiques. Cette évolution est représentée par le chiffre qui reflète le nombre d'articles

publiés au fil des 30 dernières années avec les termes "hydrogels et polysaccharides", au nombre de 2225, avec une croissance marquée au cours des 10 années [64].

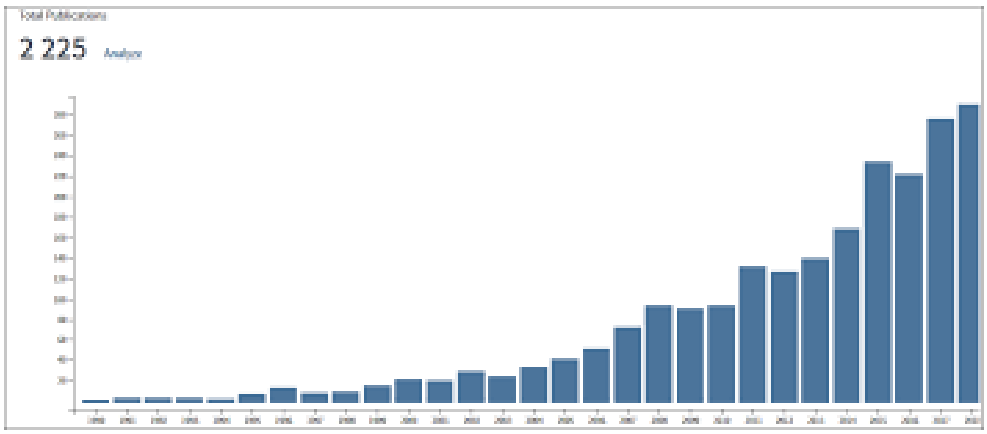


Fig.I.10 : Publications avec les termes hydrogels et polysaccharides entre 1990 et 2019.

Il existe divers types de polymères naturels qui sont utilisés dans la fabrication d'hydrogels chimiques. Citons notamment les polysaccharides, l'un des plus pratiques car ils possèdent des groupes ioniques, ce qui permet de changer facilement leurs propriétés chimiques en ajoutant de nouveaux groupes fonctionnels (par exemple des groupes amide, sulfate, phosphate et carboxylate) et des enzymes.

Les hydrogels à base de polysaccharides sont particulièrement prometteurs pour un grand nombre d'applications médicales, de l'ingénierie tissulaire à l'administration contrôlée de médicaments pour une utilisation thérapeutique locale. La caractéristique là très intéressante de ce type de matériaux est la facilité à être injectés sans modifier leurs propriétés chimiques, mécaniques et biologiques, en bénéficiant de leur caractère thixotropique. Il existe la capacité de pouvoir moduler les propriétés rhéologiques et physico-chimiques des hydrogels de polysaccharides en changeant les réticulant et en tirant parti de leur comportement thixotropique [65].

I.15. Caractéristiques des hydrogels de polysaccharides

Alors que l'on connaît bien les gels et leur formation, il reste différents types de gels qui sont difficiles à définir. Les caractéristiques d'un gel sont définies selon la nature de la structure du réseau (c'est-à-dire la qualité des substances ou des matériaux qui forment

la structure du réseau et les interactions qui existent entre eux), la nature de la phase aqueuse et les interactions des deux phases. En ce qui concerne les polysaccharides, les molécules supramoléculaires ou les groupes de molécules de polysaccharides en phase liquide réagissent sur une certaine partie de leur longueur (formant des zones de jonction et un réseau tridimensionnel) ; en effet, la solution fluidique est devenue une structure solide de nature spongieuse qui a conservé sa forme dans une certaine mesure et qui permet de piéger un volume important de solution (c'est-à-dire que la solution est devenue un gel). La structure du réseau tridimensionnel assure une bonne résistance aux contraintes exercées, ce qui lui confère un aspect de solide élastique. La phase liquide continue, où les molécules sont totalement mobiles, donne à un gel une rigidité réduite par rapport à un solide ordinaire ; il agit comme un liquide visqueux. Par conséquent, un gel est un produit viscoélastique semi-solide puisque la réactivité d'un gel à une contrainte est en partie caractéristique d'un solide élastique et en partie celle d'un liquide visqueux. Par ailleurs, les gels ont un effet élastique solide ou polymère en solution [66].

I.16. Hydrogels à base d'Agar-Agar

Facteurs influençant la gélification d'Agar-Agar

La viscosité de la gélose est fonction de plusieurs facteurs associés au substrat, notamment le degré de polymérisation des molécules, leur structure chimique ou encore leur concentration. Les différents paramètres physico-chimiques du milieu comme la température, le pH ou la concentration en sel sont également importants [67].

I.17. Conclusion

Ce chapitre présente une synthèse bibliographique de tous les concepts fondamentaux utiles sur les systèmes à base de biopolymères, la modification chimique sur les biopolymères. Ainsi, des généralités sur les hydrogels, leurs modes de production, leurs spécificités, leurs propriétés et leurs applications sont traitées dans ce chapitre.

CHAPITRE

II

II.I. Introduction

La partie expérimentale a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche Matériaux et environnement (LME) à l'université de Médéa et au niveau du Hall Technologique.

Dans cette étude, la modification chimique des polysaccharides a été introduite pour améliorer les propriétés des polymères ; et notre choix s'est basé sur la gomme agar-agar ou nous avons déterminé les caractéristiques physico-chimiques du biopolymère modifié. Ensuite, des hydrogels à différentes concentrations ont été préparés.

Ce présent chapitre est consacré à la présentation des produits utilisés, les modes opératoires suivis dans la modification du biopolymère et la préparation des hydrogels.

II.2. Matériel

II.2.1. Matériel biologique utiliser

L'excipient utilisé est la gomme Agar-Agar. Les extraits d'algues rouges, ou l'agar agar est un polysaccharide 100% naturel connu pour son pouvoir gélifiant très puissant. Il permet de réaliser des gels compacts et solides).

II.2.2. Produits chimiques

Les réactifs utilisés lors de cette étude sont de grade analytique, conservés à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Les produits chimiques utilisés dans cette étude sont classés dans le Tableau II.1.

Tableau II.1 : produits chimiques

	Formules	**Nom du fournisseur**
Agar-Agar	$(C_{12}H_{18}O_9)_X$	/
Borohydrure de Sodium	$NaBH_4$	Sigma –Aldrich
Hydroxyde de Sodium	NaOH	Merck (Switzerland)
Diméthyle de Sulfate	$C_2H_6O_4S$	Sigma –Aldrich
Ethanol	C_2H_5OH	Merck (Switzerland)
Eau distillée	H_2O	Sigma –Aldrich
Acide chloridrique	HCl	Sigma –Aldrich
Acide acétique	CH_3COOH	Merck (Switzerland)

II.2.3. Appareillage

- Balance analytique de précision de 10^{-3}mg, de marque Adventurer Pro OHAUS (China) (Fig.II.1).
- Agitateur avec plaques chauffantes en céramique, et minuterie de marque VELP Scientifica AREC.T (Fig.II.2).
- pH-mètre de marque JENWAY 3505 pH Meter (UK) (Fig.II.3)



Fig. II.1 : Balance analytique



Fig. II.2 : Agitateur magnétique

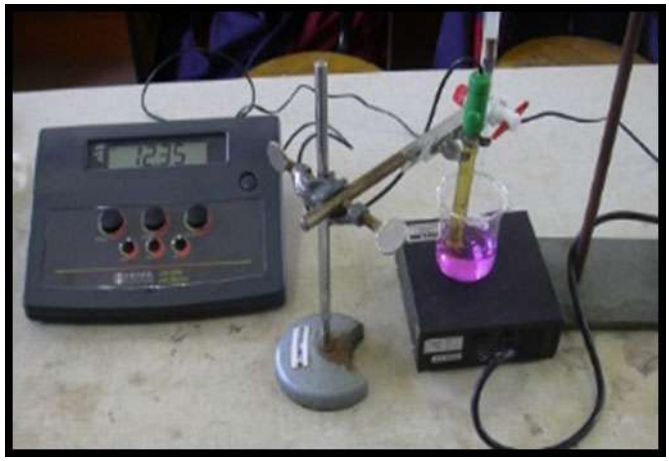


Fig. II.3 : pH-mètre

- Spectrophotomètre d'absorption à transformée de fourrier (FTIR), Bruker (Germany).



Fig. II.4 : Spectrophotomètre d'absorption à transformée de fourrier

II.3. Modification chimique d'Agar-Agar par méthylation

La réaction de méthylation est effectuée afin d'améliorer les propriétés physico chimiques d'Agar-Agar après la substitution des groupements H par des radicaux R (R=H ou R=CH_3). La réaction de méthylation d'agarose est présentée sur la Figure II.5.

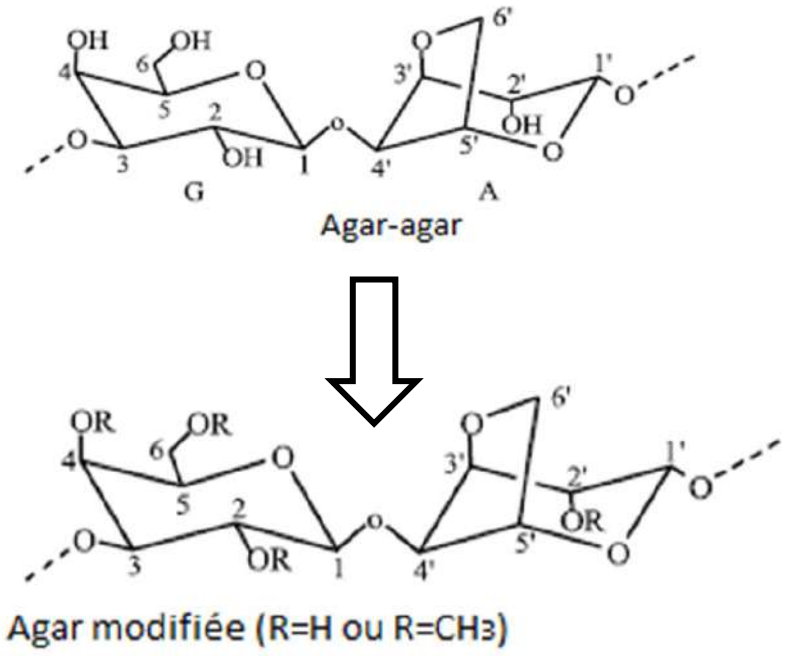


Fig.II.5. Méthylation de la gomme Agar-Agar

Protocole de la modification de la gomme Agar-Agar

La méthylation de la gomme agar-agar a été faite en suivant les étapes suivantes : Brièvement, [86]

1- Dans un erlenmeyer contenant un volume de 225ml d'eau distillée, on fait dissoudre 6g de la gomme Agar-Agar.



2- Ajouter 1ml de borohydrure de sodium à une concentration 4.4M, et 100ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) à une concentration de 3.75 M et condition de température de 80°C.



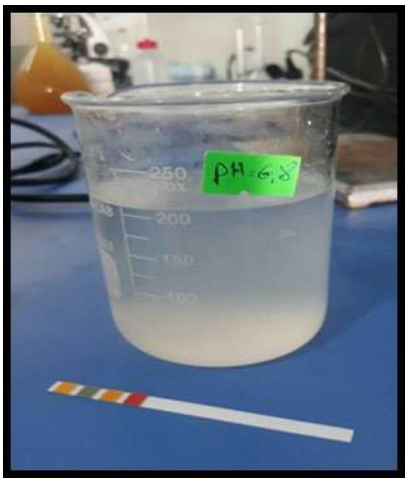
3- Aaprès une heure, ajouter 5ml de dimétylsulfate (DMS).

4- Faire refroidir le mélange jusqu'à une température de 55°C.

5- Neutraliser le mélange utilisant l'acide acétique.



6- L'agar méthylé est précipité en utilisant de l'alcool (éthanol) après des lavages appropriés.



7- Enfin, un séchage approprié à 105C°.



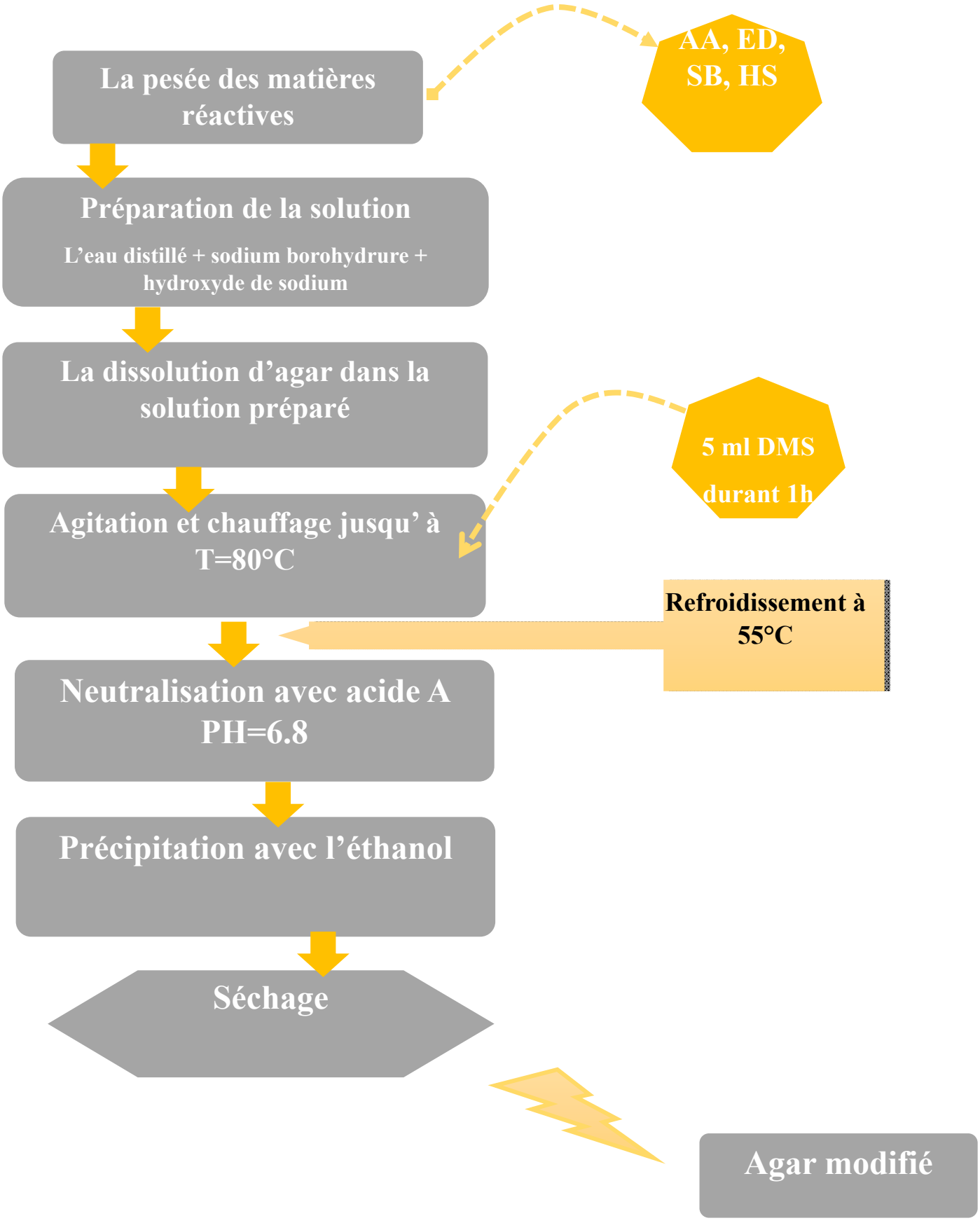


Fig.II.6. Organigramme présente la modification d'agar par méthylation.

II.4. Caractérisation des dérivés d'Agar-Agar

Les dérivés d'Agar- Agar obtenus ont été caractérisés par plusieurs techniques, dont la spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR) [68], et la détermination du degré de méthylation.

II.4.1. Evaluation du degré de substitution DS (%)

La détermination du degré de substitution (DS) d'agar agar par des processus de méthylation peut se développer sur quelques unités de galactose.

La méthylation se réalise principalement au niveau du C-6 du D-galactose pour former le 6-O-méthyl-D-galactose [32].

Le degré de méthylation (degré de substitution) par hydrolyse et titrage a été calculé en utilisant la méthode décrite et définie par l'équation suivante :

$$Ds\ (\%) = \frac{0{,}162 * A}{(1 - 0{,}058 * A)} \qquad \textbf{Equation II.1}$$

$$A = \frac{(V_1 * C_1) - (V_2 * C_2)}{m} \qquad \textbf{Equation II.2}$$

Avec :

V1 (mL) représente le volume de NaOH utilisé

V2 (mL) signifie le volume d'acide acétique (CH_3-CO-OH) consommé pour la neutralisation ; C1 et C2 sont les concentrations molaires de NaOH et d'acide acétique, respectivement, et m représente le poids de l'échantillon [69].

II.4.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR)

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (FT-IR) des échantillons d'Agar-Agar et les dérivés ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre FT-IR (Bruker, Germany), avec une résolution de 4 cm-1. La gamme de spectres électromagnétiques varie entre 400 cm^{-1} et 4000 cm^{-1}.

II.5. Formulation des hydrogels à base d'Agar-Agar et d'Agar modifié

L'agarose est un polysaccharide, et il est le composant principal de l'agar. L'agarose ne se dissout pas facilement dans l'eau à température ambiante, mais il le fait à 60°C, et lorsque la solution est refroidie à température ambiante, la viscosité augmente progressivement et la solution se gélifie.

La littérature propose plusieurs et différentes méthodes de préparation des hydrogels physiques ou chimiques, le protocole de formulation des hydrogels à base d'Agar Agar et à base d'agar modifié suivi dans cette partie est semblable à celui décrit par (Schafer & Stevens, 1995) [70], la transition « sol » vers « sol-gel » se déroule en deux étapes : la distribution des molécules de manière homogène sous forme d'hélices lors du refroidissement et l'agrégation entre les hélices lorsque le point de gélification du polymère est atteint.

Pour ce faire, les études apportées par Pines & Prins [71], Xiong et al. [72], montrent que la solution doit être portée à une température supérieure (85°C), pour que l'agar se solubiliser dans l'eau puis refroidie en dessous de 40°C pour former les doubles hélices grâce aux liaisons hydrogènes et donc le gel [73].

Dans notre étude la préparation des hydrogels à base d'agar natif et d'agar modifié à différentes concentrations (1%, 1.25**%**, 1,5%, et 2%) a été faite par dispersion d'une quantité appropriée du biopolymère dans l'eau distillée pour former 100 g de gel (concentration souhaitée). Par la suite, la dispersion se fait sous agitation magnétique (450 trs/min), en chauffant à une température de 90°C, pendant 20 min.

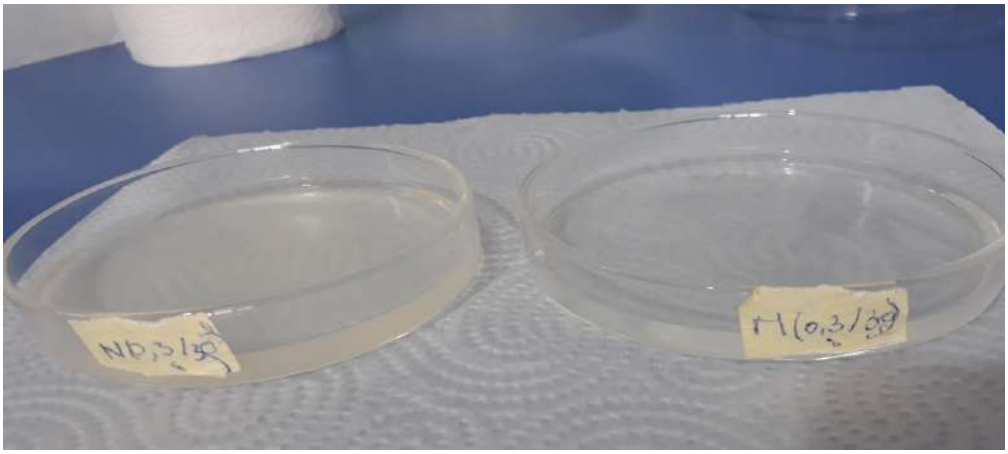


Fig.II.7 : Formulation des Hydrogels

Les gels une fois formés, sont versés dans des plaques de moulage, couverts et laissés au repos pendant 10 minutes à température ambiante pour la solidification du gel [1].

II.6. Caractérisation des hydrogels préparés

Nombreuses techniques et méthodes permettant la caractérisation des différents hydrogels formulés, nous pouvons citer celles qui ont pour rôle la mise en évidence [74], en ayant recours à :

II.6.1. Détermination Taux de Gonflement

Les taux de gonflement des hydrogels sont déterminés en utilisant la méthode gravimétrique similaire à celle représenté par Efentakis et Vlachou [75]. Les gels sont pesés (*mi*), puis mis à l'intérieur sur une grille métallique et ensuite plongés dans un bécher contenant une quantité d'eau distillé à 37±0,5°C.

Le gonflement est déterminé, en pesant (m_h), à des intervalles de temps réguliers, les gels se trouvant à l'intérieur, en les retirant, posés sur du papier absorbant pour enlever l'excès de liquide. L'expérience est répétée pour chaque temps.

Le pourcentage d'eau absorbé, ou le degré de gonflement dû au volume du liquide pénétré à l'intérieur du réseau polymérique à chaque prélèvement est donné par la formule [76,77].

$$\text{Taux gonflement}\ (\%) = \frac{(m_h - m_i)}{m_i} x\ 100 \qquad \textbf{(Equation II.3)}$$

Le processus de gonflement est influencé par certains facteurs :

1. la quantité de réticulant : lorsque la quantité de réticulant augmente, le gonflement diminue et en même temps mène à une diminution de l'élasticité du réseau de polymères et implicitement à une diminution de la capacité de gonflement [78].
2. la structure chimique du polymère (la porosité) peut affecter aussi le gonflement des hydrogels. Les groupements hydrophobes collapsent en présence de l'eau, en minimisant ainsi leur exposition à la molécule d'eau par rapport aux hydrogels qui contiennent des groupements hydrophiles [79].
3. la force ionique.
4. le pH affecte le gonflement des hydrogels ;
5. la température [80] ;
6. les paramètres du réseau ;

7. les techniques de séchage [81]

L'étude de gonflement des hydrogels formulés est effectuée dans un milieu d'eau distillée. Les résultats des taux de gonflement sont étudiés selon la composition des hydrogels de base. L'effet de la nature du milieu (eau distillée) sur la cinétique de gonflement est déterminé.

II.6.2. Infrarouge a Transformée de Fourier (FT-IR)

La caractérisation des hydrogels a été évaluée au moyen de la réponse de la liaison infrarouge (FT-IR) [82].

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est une technique utile pour identifier la structure chimique d'une substance. Elle est basée sur le principe que les composants de base d'une substance, c'est-à-dire les liaisons chimiques, peuvent généralement être excités et absorbe la lumière infrarouge à des fréquences typiques des types de liaisons chimiques. Le spectre d'absorption IR résultant représente une empreinte digitale de l'échantillon mesuré. Cette technique est largement utilisée pour étudier la structure de l'hydrogel par rapport aux matériaux de départ [83].

II.7. Conclusion

Nous avons choisi de travailler avec l'agar agar, d'une part, ce biopolymère est modifié par une réaction de méthylation, et les dérivés obtenus ont été destinées à l'utiliser dans la préparation des hydrogels physiques et chimiques.

Ce présent chapitre, est consacré de présenter les modes opératoires et décrire les différentes techniques utilisées pendant la caractérisation des différentes expériences effectuées.

CHAPITRE III

III.1. Introduction

Ce présent chapitre est consacré à la présentation des différents résultats trouvés dans la caractérisation physico-chimique de la gomme agar-agar modifié, la caractérisation des différentes formulations des hydrogels à base d'agar-agar natif et modifié par la mesure du taux de gonflement et la caractérisation par la spectroscopie a transformé de Fourier et les différents résultats ont été discutés en profondeur. La caractérisation par spectroscopie a transformé de Fourier a été réalisée au niveau du Laboratoire Matériaux et Environnement (LME) sis à l'université de Médéa.

III.2. Caractérisation des dérivés d'Agar-Agar

III.2.1. Caractérisation des dérivés par Spectres FTIR

L'agar natif et l'agar modifié ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge dans une gamme comprise entre 400 et 4000 cm-1. Cette méthode permet de confirmer la modification (méthylation) des polymères (Fig.III.1).

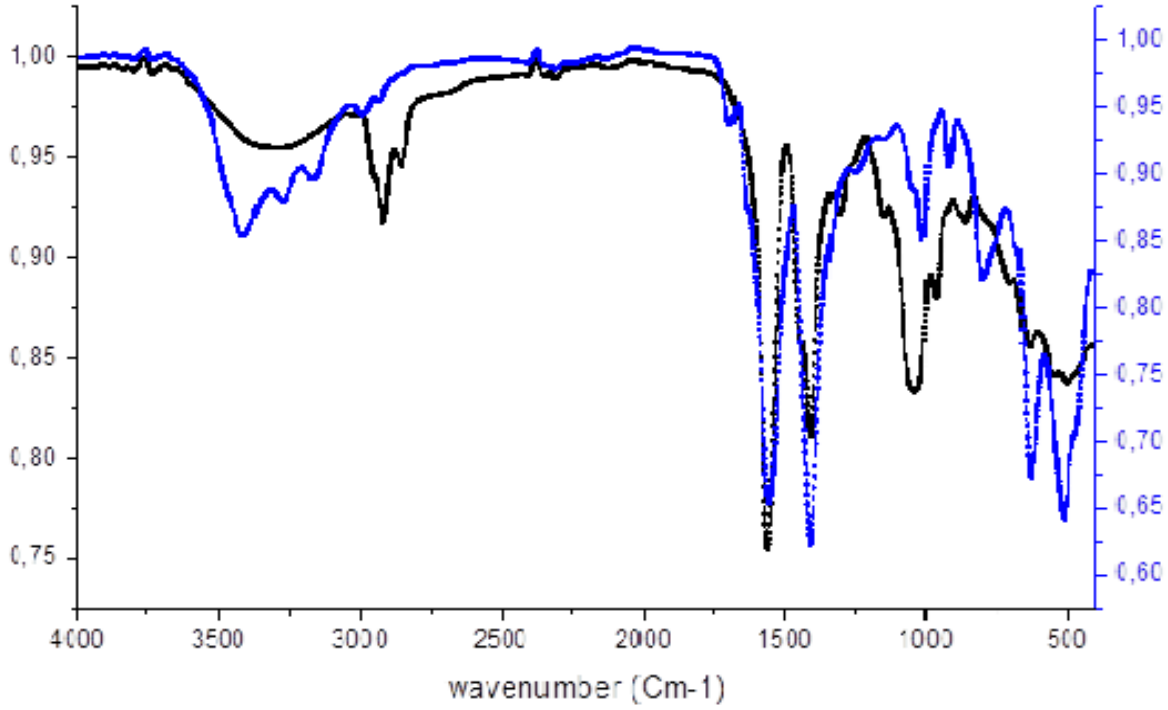


Fig.III.1 : Spectres FTIR d'agar natif (**spectre bleu**) et agar modifie en poudre (**spectre noir**).

On observe la création de nouveaux pics d'absorption, au niveau de la bande à 2900 cm^{-1} caractéristique des vibrations de valence des groupements méthoxyle. L'augmentation de l'intensité de cette bande est corrélée avec la diminution d'une bande vers le pic d'absorption large et fort apparu à 3100-3700 cm^{-1} est attribué à l'étirement symétrique des groupes -OH dans l'Agar [82]. Il s'accompagne également d'une augmentation de l'intensité des bandes alkyles 1600 cm^{-1} spécifiques des liaisons peptidiques conjuguées, La présence des bandes à 1073, 931cm^{-1} et 500 sur le spectre de l'agar natif et modifié prouve que la réaction de méthylation est réalisée.

III.2.2. Détermination du degré de substitution

Il a été observé que le dérivé synthétisé (agar modifié) présente un degré de substitution (DS = 0,40) comparé par rapport à l'agar natif. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les solvants peuvent former des liaisons d'hydrogène ; Où, les interactions entre les le solvant et le NaOH entrent en compétition dans la réaction de modification.

III.3. Caractérisation des hydrogels formulés

III.3.1 : Aspect macroscopique

Nous avons préparé une série des hydrogels en modifiant les conditions opératoires soit de concentration, soit de température ; Les formulation préparées sont représentées dans le tableau III.1 ci-dessous :

Le tableau III.1 résume les différentes formulations des hydrogels à différente conditions de température et concentration.

Tableau III.1 : les différentes formulations des hydrogels à différente conditions de température et concentration.

Formulation n=° 01	: Hydrogel à base d'agar native à une concentration de 1.5% et à une température de 90°c.
Formulation n=° 02	Hydrogel à base d'agar modifiée à une concentration de 1.5% et à une température de 40°c.
Formulation n=° 03	Hydrogel à base d'agar modifiée à une concentration de 1.5% et à une température de 90°c.
Formulation n=° 04	Hydrogel à base d'agar natif à une concentration de 1% et à une température de 70°c.

Formulation n=° 05	Hydrogel à base d'agar natif à une concentration de 1% et à une température de 90°c.
Formulation n=° 06	Hydrogel à base d'agar modifié à une concentration de 1% et à une température de 90°c.
Formulation n=° 07	Hydrogel à base d'agar natif à une concentration de 1,25 % et à une température de 90°c.
Formulation n=° 08	Hydrogel à base d'agar modifié à une concentration de 1,25 % et à une température de 90°c.

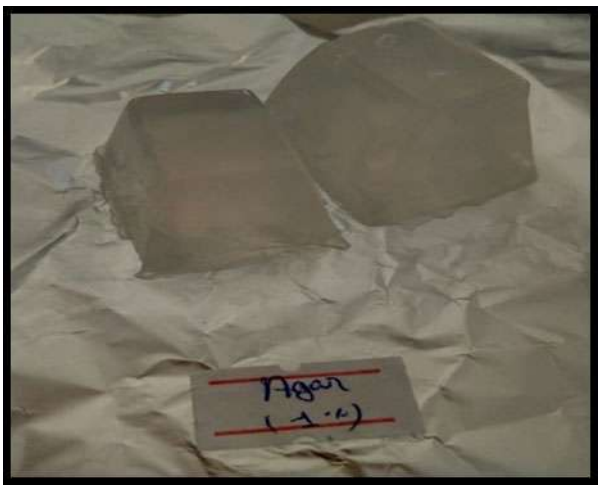
Les résultats de l'analyse macroscopique visuelle des différentes formulations sont représentés sue le tableau III.2 :

Tableau III.2 : Analyse macroscopique des différentes formulations.

Formulation n=° 01	Le gel a été bien consistant et solide, d'une couleur beige bien nette ce qui implique que toute la quantité mise a été bien dissoute. Un aspect homogène (Fig.III.2).
Formulation n=° 02	La quantité mise n'a pas été bien dissoute, ce qui a offert un gel liquéfié d'une couleur blanche. Un aspect opaque (Fig.III.2).
Formulation n=° 03	La quantité mise a été bien dissoute et le gel obtenu est semi solide de couleur blanchâtre (Fig.III.2).
Formulation n=° 04	L'hydrogel préparé à un aspect liquide.
Formulation n=° 05	L'hydrogel à base d'agar natif présente un aspect bulk et visqueux (Fig.III.3).
Formulation n=° 06	L'hydrogel présent un gel consistant et visqueux. (Fig.III. 3).
Formulation n=° 07	L'hydrogel à base d'agar natif 1,25 % présente un aspect bulk et visqueux (Fig.III.4).
Formulation n=° 08	L'hydrogel à base d'agar modifié 1,25 % présente un aspect visqueux. (Fig.III.4).



Fig.III.2 : Hydrogels préparés à température différente et à base d'agar native et modifiée.





(Formulation 5) **(Formulation 6)**

Fig.III.3 : Hydrogels à base d'agar à 1% : native (F5) et agar modifiée (F6).



(Formulation 7) **(Formulation 8)**

Fig.III.4 : Hydrogels à base d'agar à 1,25 % : native (F7) et agar modifiée (F8).

A partir des séries des essais effectués à différentes conditions opératoires de température et de concentrations pour avoir un hydrogel rigide, et suite aux différentes résultats macroscopique et d'aspect, on a choisi de formuler les hydrogels à une concentration de 1.25% et à une température de 90°C pour la caractérisation par FTIR et la détermination du degré de gonflement.

III.3. 2 : Caractérisation des hydrogels par FTIR

L'hydrogel formulé à base d'agar-agar natif présent de larges et fortes bandes d'absorption, caractéristiques de tous les polysaccharides (Fig. III.5), dans le secteur des 3361cm^{-1} dû aux élongations des groupements O-H.

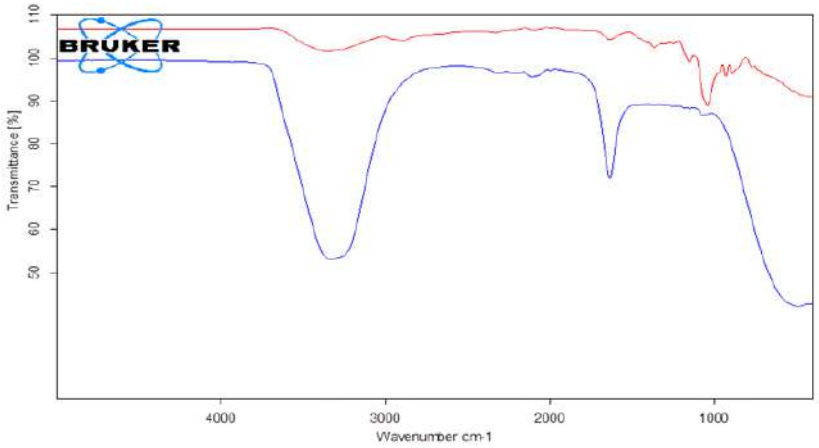


Fig.III.5 : Spectres FTIR d'agar- agar en poudre (spectre rouge) et l'hydrogel à 1,25% (spectre bleu).

De plus ; les spectres ont montré des positions de liaison chimique commun de tous les polysaccharides, telles que l'étirement et la flexion de C-H à 2908 cm^{-1} et 1268 cm^{-1}, l'étirement C-C à 839 cm^{-1}, O-H à 3280 cm^{-1}, C-O à 1087 cm^{-1}.

III.3.3. Détermination du degré de gonflement des hydrogels

Une étude de gonflement des hydrogels à base de la gomme agar-agar native et modifié a été effectuée dans un milieu d'eau distillé (Fig.III.6).

Les résultats de gonflement montrent que les taux de gonflement des hydrogels augmentent en fonction de temps.



Fig.III.6 : Test de gonflement dans l'eau distillé

Les résultats obtenus lors des expériences de gonflement de l'agar natif dans l'eau distillé sont présentés dans la figure (Fig.III.7), qui montre l'évolution du taux de gonflement dans l'eau distillée en fonction du temps. Ce taux de gonflement est expliqué par la mesure de la quantité d'eau absorbée par les réseaux.

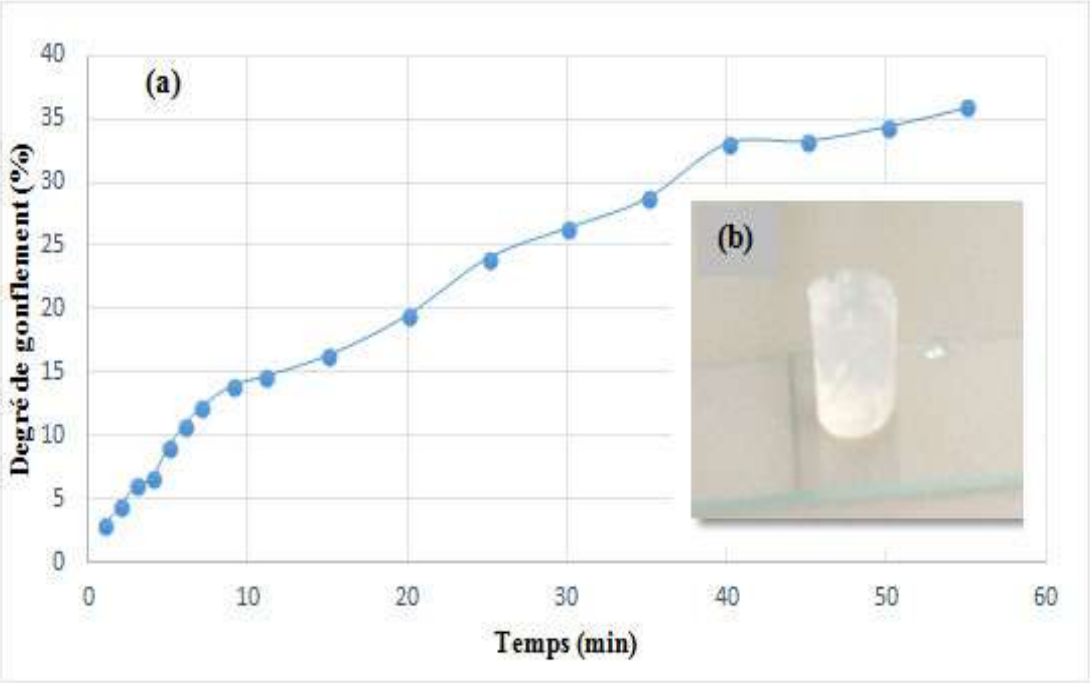


Fig.III.7 : (a) Cinétique de gonflement d'hydrogel à base d'agar natif 1.25% dans l'eau distillée, **(b)** Aspects d'hydrogels lors du gonflement.

Le taux de gonflement était élevé au début du processus de gonflement car la différence de potentiel chimique ionique contrôlait le gonflement, ce réseau peut stocker une grande quantité d'eau, Après cela, les ions internes et externes ont atteint leur état d'équilibre et les interactions entre polymère et solvant, qui sont inférieures à la différence de potentiel chimique ionique, ont dominé le processus et, par conséquent, la vitesse de gonflement a diminué.

La croissance de la capacité de gonflement peut être expliquée par la stabilité du réseau du mélange modifié. Une capacité de gonflement lent peut également être expliquée sur la base de la densité et de la porosité du mélange. [83]

Ainsi, aucune érosion pour l'hydrogel à base d'agar natif n'a été enregistrée même après 24h.

De même, les résultats obtenus lors des expériences de gonflement de l'agar modifié dans l'eau distillé sont présentés dans la figure (Fig.III.8).

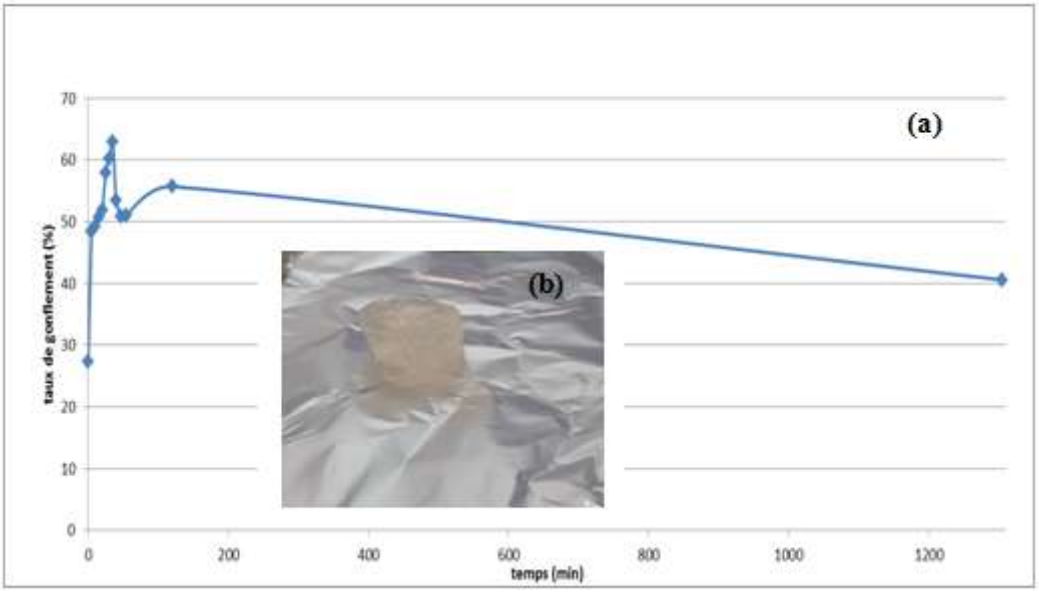


Fig.III.8 : **(a)** Cinétique de gonflement d'hydrogel à base d'agar modifié 1.25% dans l'eau distillée, **(b)** Aspects d'hydrogels lors du gonflement

L'hydrogel formulé à base de la gomme agar-agar modifié par méthylation à une concentration de 1,25% est caractérisé par une augmentation significative du degré de gonflement où il a atteint les 60% pendant les 35min puis il commence à se dégonfler.

Ce résultat indiquait que les interactions sont plus importantes telles que la liaison hydrogène se produisaient lors de la synthèse de la modification.

On suppose que la plus grande partie de l'eau contenue dans l'hydrogel remplit l'espace entre les chaînes de réseaux et/ou le centre avec des pores ou des vides plus grands [84].

Lorsque les hydrogels sont initialement préparés à partir d'une solution, un excès d'eau est présent et est piégé dans la structure du gel au fur et à mesure que le processus de gélification se produit [85].

III. 4. Conclusion

Les résultats présentés dans cette partie montrent l'efficacité de la modification des polymères non seulement dans l'amélioration des propriétés physico chimiques mais aussi l'utilisation dans la formulation des hydrogels stables et avoir un effet sur le mécanisme de gonflement.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Le travail présenté dans cette étude avait pour objectif du fait que nous pouvons modifier certains polysaccharides de telle manière à obtenir des polymères modifiés avec de nouvelles propriétés, ainsi que leurs utilisations comme excipients pharmaceutiques. La modification chimique de la gomme agar-agar a été réalisée en procédant à une réaction de méthylation où la simplicité de ce procédé est un atout majeur.

En effet, dans un premier lieu, on a modifié le biopolymère de base pour améliorer ses propriétés chimiques qu'on a utilisée par la suite dans la formulation des hydrogels à base d'agar-agar natif et modifié.

Le dérivé a été alors synthétisé et soumis à l'analyse par spectroscopie infrarouge (FTIR) à l'issue de laquelle la modification de la gomme agar-agar natif a été confirmée, Cette étape a été suivie par la détermination du degré de substitution.

La formulation des hydrogels a été réalisée, et les résultats du degré de gonflement ont montré des taux de gonflement différents qu'on peut l'expliquer par le fait de la réticulation qui a amélioré le statut de gonflement.

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude ne sont pas achevés à la totalité vue les conditions de la pandémie du COVID-19, mais semblent prometteurs et peuvent être utilisés dans différentes applications, comme le traitement des plaies, l'administration de médicaments, l'agriculture, les serviettes hygiéniques, les systèmes transdermiques, les matériaux dentaires, les implants, les systèmes polymères injectables, les applications ophtalmiques, et les organes de type hybride. De plus ; cette modeste étude est loin d'être achevée et il serait intéressant de la compléter par différents types de caractérisations pour les dérivés d'agar-agar modifié et ainsi les hydrogels formulés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

[1] Benmedjebeur N., laidani F., 2019. Formulation et caractérisation d'un hydrogel à base de Carraghénane. Mémoire de fin d'études de Master: Génie Chimique. Université Yahia Fares de Médea: 41-42, 67p.

[2] Amid, B. T., & Mirhosseini, H. (2013). Shear flow behaviour and emulsion-stabilizing effect of natural polysaccharide-protein gum in aqueous system and oil/water (O/W) emulsion. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 103, 430–440.

[3] Reddy C.R.K., Gupta V., et Bhavanath J., 2010. Developpement in biotechnology of red algae, 307-340p. In : Seckbach J et Champman DJ, Red algae the genomie Age. Springer 498p.

[4] Hayes M., 2011. Mrine Bioactive componds : sources, characterization and applications Springer 229p.

[5] Ruiz G., 2005. Extraction, Détermination Structurale et valorisation chimique de phycocolloides d'algue rouge, thèse de doctorat en chimie appliquée-chimie des substances naturelles, Université de Limoges, Ecole Doctorale sciences-Technologie-Santé.

[6] Bixler H.J et Porse H., 2010. A decade of change in the seaweed hydrocolloides industry. Journal of Applied phycollogy 23 : 321-335.

[7] Nil S, 2012. Variation saisonnières du rendement et de la propriété physicochimique de l'agar de la rhodophycée Gelidium de la cote de mostaganem- Activité antibactérienne et antifongique de l'extrait algal. Mémoire de magister: gestion des ressources aquatiques. Université d'Oran: 18-20, 96.

[8] Rahul Gladwin., 2007. Contributor to Encyclopedia of Global Health. He contributed an article on "Cytogenetics" to SAGE Publications' Encyclopedia of Governance

[9] Lapointe J. (2012). Fabrication et caractérisation d'hydrogels thermosensibles pour des applications de livraison ciblée de médicament et d'embolisation. Ecole Olytechnique de Montréal.

[10] Bounouira F. (2015). Les gels, aspects théoriques et applications faculté de médecine et de pharmacie - rabat. Thèse du doctorat en pharmacie.

[11] Holy N. R.Paquot M. et Dubois P. (2006) .Les polymeres issus du végétal. Publication Universitaire Biotechnologie Agronomie Société et Environnement/Biotechnology, Agronomy, Society and Environment 1370-6233 1780-4507

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[12] C. A. Patterson., 2008. Polysaccharides pour la santé de l'intestin, the Pathfinders Research & Management Ltd.

[13] **S**atturwar, P.M., Fulzele, S.V et Dorle, A.K. (2003). Biodegradation and in vivo biocompatibility of rosin: A natural film-forming polymer. AAPS Pharm. Sci. Tech. 4, 1-6.

[14] Kulkarni et al., 2012., Kulkarni, V.S., Butte, K. D et Rathod, S.S. (2012).Natural Polymers, A Comprehensive Review. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 3 (4), 1597-1613.

[15] KouassiM.C. (2017). Polysaccharides fonctionnalisés par des composés d'origine naturelle aux propriétés antioxydantes et antibactériennes. Chimie organique. Normandie Université, Français.

[16] Benkeblia N. (2015). Ganoderma lucidum Polysaccharides and Terpenoids: Profile and Health Benefits. Article Universitaire.

[17] Rohit, R.B., Riyaz, A. M, Osmani, A.M. (2014). Review on Natural Polysaccharide Based Particulate Drug Delivery Systems: An Inimitable Tactic in Novel Drug Delivery Systems. International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research. 5(4), 138-155.

[18] Ezzroug. K., 2019. « Formulation et évaluation de vecteurs particulaires à base de polysaccharides natifs et modifiés. Applications pharmaceutiques», Thèse de doctorat, Université Blida 1.

[19] Boudoukhani.M., 2020. "Rhéologie, Morphologie Et Physico-Chimie Des Mélanges Des Polymères Et/Ou Biopolymères » Thèse de doctorat, Université de Médéa.

[20] Nussinovitch., 1997. Hydrocolloid Applications: Gum Technology in the Food and Other Industries (Springer Science & Business Media, 2012): 1-2, 354 p.

[21] Pérez R., 1997. Ces algues qui nous entourent : 129, 275p.

[22] Solunke A, 2018. AGAR Head Deptt., of Microbiology, Shri Govindrao Munghate Arts & Science College, Kurkheda. 441209. 6p.

[23] Davidson A, 2014. The Oxford Companion to Food : 7, 922p

[24] Luciena S. Ferreira et al., 2019. « Structure, Magnetic Behavior and OER Activity of CoFe2O4 Powders Obtained Using Agar-Agar from Red Seaweed (Rhodophyta) », Materials Chemistry and Physics 237: 1, 9p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[25] Ben Said R., Romdhane M.S., El Abed A., M'Rabet R., 2012. Recherche des facteurs les plus influents sur le rendement et la qualité de l'agar- agar de la rhodophycée Gelidium spinosum (S.G. Gmelin) P.C. Silva. Afrique SCIENCE : 116, 113-130p.

[26] Hanini C: Une poudre aux mille vertus, page consultée le 17 DÉCEMBRE 2009, 14 H 39.disponible sur: https://amazingseaweed.wordpress.com/a-propos/,

[27] Patil N et al., 2018.« Algal Polysaccharides as Therapeutic Agents for Atherosclerosis », Frontiers in Cardiovascular Medicine : 4, 18p.

[28] Varshosaz J et al., 2015. « Preparation, Optimization, and Screening of the Effect of Processing Variables on Agar Nanospheres Loaded with Bupropion HCl by a D-Optimal Design », BioMed Research International. 2 : 1-13.

[29] Thakur et Singha, 2015. Surface Modification of Biopolymers (John Wiley & Sons) : 45, 150p.

[30] Garon-Lardiere S, 2004. Etude structurale des polysaccharides pariétaux de l'algue rouge Asparagopsis armata (Bonnemaisoniales). Thèse de doctorat: chimie. Université de Bretagne accidentale Ecole Doctorale de la science de la matiere, de la formation et du vivant: 21, 332p.

[31] Sabalingam S et W.J.A, 2019. Banukie Jayasuriya, « Pharmaceutical Excipients of Marine and Animal origin: A Review »: 185.

[32] Christiaen D, 1981. Etude biochimique de l'agar- agar de gracilaria verrucosa (Gracilariacées-Gigartinales). (Facteur biologique et physicochimique influencent sa qualité et sa production industrielle. Mémoire de docteur de 3 ème cycle : biochimie appliquée. Université des sciences et technologique de Lille : 24, 133p.

[33] Ouyang QQ et al., 2018. « Thermal Degradation of Agar: Mechanism and Toxicity of Products », Food Chemistry 264 : 5, 29p.

[34] Tordjman S et Moeau E, 2010. La cuisine moléculaire : 20, 39p

[35] Armisen et Galatas., 1987.Production and Utilization of Products from Commercial Seaweeds : 189p.

[36] Fontanille et Gnanou., 2014.Chimie et physico-chimie des polymères 3e édition, Dunod, Paris : 16, 30p.

[37] Guiseley K., 1976. Modified agarose and agar and method of making same, United States US3956273A,

[38] Ramus & Groves, 1972; Evans, Simpson & Callow, 1973; Evans, Callow, Percival & Fareed 1974).

[39] Wei-Kang Lee et al., 2017. « Biosynthesis of Agar in Red Seaweeds: A Review », Carbohydrate Polymers 164: 4-11, 30p.

[40] Gu Y, Cheong, et Du H., 2017. « Modification and comparison of three Gracilaria spp. Agarose with methylation for promotion of its gelling properties », Chemistry Central Journal 11.

[41] Pérez R, 2009. Ces algues qui nous entourent : conception actuelle, rôle dans la biosphère, utilisation, culture. Quae 131p.

[42] Stewart G.F., 1963. Advances in Food Research, volume 1. Academic press, 433p.

[43] Imerson A., 2011. Food stabilisers, Thincking and gelling agent, wiley blackwell and sons 368p.

[44] Nussinovitch A., 2010. Polymer Macro- and Micro-gel beads : Fundamentals and application, 303p.

[45] Van Buren G., Rashid A., Yang A.A., Abdalla E.K., Gray M.J., Liu W., Somcio R., Fan F., Camp E.R., Yao J.C., Ellis L.M., 2007 The devolopement and charactirization of a human midgut carcinoid cell line. Chimical cancer research, 13.

[46] Armisèn R, Galatas F et Hispanagar S.A., 2000. Agar 21-39p. In philips G.O and wiliams P.A handbook of hydrocolloids. Woodhead publishing 450p.

[47] McHugh D.J., 2003. A guide to the seaweed industry , F.A.O. Fisheries Technical paper No 441.

[48] Bruneton J., 1999. Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants. Technique and documentation, 1119p.

[49] Bouakkaz , Cachad C et Gimenez G., 1994. Evaluation de l'agar, matériau solide présentant des caractéristique acoustiques équivalente à celle de l'eau, journal de physique supplément au journal de physique III.

[50] Liu M, Mei J-F, Yi y, Chen J-S, Ying G-Q., 2008. Advances in study on biological activities of agro-oligosaccharide, pharmaceutical biotechnology, 6.

[51] Meer., 1980. Dental mould, 37p In philips G.O and wiliams P.A handbook of hydrocolloids. Woodhead publishing, 450p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[52] Vallée F., 2007. Synthèse et caractérisation d'un hydrogel d'alginamide pour la régénération de voies nerveuses lésées au sein du Système Nerveux Central chez le rat. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine: 20, 277p.

[53] Gancheva., 2018. Synthèse et caractérisation d'hydrogels macroporeux contenant des nanoparticules pour des procédés catalytique hétérogènes en écoulement continu. Thèse du diplôme de philosophie docteur: génie chimique. Université de Montréal: 38, 177p.

[54] Mostafa M, Zohreh J Farsangi b, Allahverdi A, Zahra S. (2018).Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis,properties and applications. a School of Chemical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran. Article.

[55] Montero A, Leticia V, Corrales R, Jorcano JL, Velasco D. (2019) . Smart Polymers and their Applications (Second Edition) Woodhead Publishing in Material. (book).

[56] Ahmed E-M., 2013.Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. Journal of Advanced Research: 17p, 106-107.

[57] You JO, Auguste DT. (2010) .Conductive, physiologically responsive hydrogels, Langmui journalCode¼langd5-cor1.

[58] Gupta A., Kowalczuk, M., Heaselgrave, W., Britland, S. T., Martin, C., & Radecka, I. (2018). The production and application of hydrogels for Wound Management: A Review. European Polymer Journal.

[59] Pasqui D, De Cagna M, Barbucci R., 2012. Polymers, Polysaccharide-Based Hydrogels: The Key Role of Water in Affecting Mechanical Properties. Interuniversity Research Centre for Advanced Medical Systems: 18p, 1517-1518.

[60] Macron J., 2014. Hydrogels en milieux immergés: de l'adhésion macroscopique aux mécanismes moléculaires. Polymères. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI: 222p, 19-20.

[61] Zouati N., 2018. Exploitation théorique des diagrammes de phases des systèmes polymères/Cristaux liquides.Mémoir de Master: physique. Université Dr Tahar Moulay, Saida faculté des sciences: 9, 67p.

[62] Dong, M., & Chen, Y. (2020). The stimuli-responsive properties of hydrogels based on natural polymers. Hydrogels Based on Natural Polymers, 173–222.

[63] Zhu T et al., 2019. « Recent Progress of Polysaccharide-Based Hydrogel Interfaces for Wound Healing and Tissue Engineering », Advanced Materials Interfaces.

[64] Hadrich A., 2019. Nouveaux hydrogels à base de polysaccharide obtenus par voie biomimétique ou par photoréticulation. Polymères. Normandie Université: 18-19, 340p.

[65] Camponeschi F et al., 2015. « New Formulations of Polysaccharide-Based Hydrogels for Drug Release and Tissue Engineering », Gels 1.

[66] Jaspreet K. Bhatia, B. Singh K, and Susheel K. (2013). Polysaccharide Hydrogels: Synthesis, Characterization, and Applications. Publisher: Springer Berlin Heidelbe.

[67] Préchoux A, 2012. Modification des Propriétés Physico-chimiques des Carraghénanes par la Purification et Caractérisation de Carraghénane-Sulfatases. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Pierre et Marie Curie - UPMC, Français.

[68] Jantana Praiboon,a* Anong Chirapart,b Yoshihiko Akakabe,c Orapin Bhumibhamond et Tadahiko Kajiwarac, 2006. Physical and Chemical Characterization of Agar Polysaccharides Extracted from the Thai and Japanese Species of Gracilaria. Article : Science Asia 32 Supplement 1.

[69] Huang Q., Zhang L., Sun X., Zeng K., Li J., Lin YN., 2014. Coating of carboxymethyl dextran on liposomal curcumin to improve the anticancer activity. The Royal Society of Chemistry 2014, 5: p.3.

[70] Schafer, S. E., & Stevens, E. S. (1995). A reexamination of the double-helix model for agarose gels using optical rotation. Biopolymers, 36(1), 103-108.

[71] Pines, E., & Prins, W. (1972). The effect of nonrandom crosslinking on the light scattering of swollen polymer networks. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters, 10(9), 719-724.

[72] Xiong, J. Y., Narayanan, J., Liu, X. Y., Chong, T. K., Chen, S. B., & Chung, T. S. (2005). Topology evolution and gelation mechanism of agarose gel. [Article]. Journal of Physical Chemistry B, 109(12), 5638-5643.

[73] Esquirol A.L, 2013.Controle de la morphologie d'hydrogels poreux à partir de structure polymere. Mémoire : génie chimique, Université de Montrèal : 41-42, 125p.

[74] Sing B., Sharma D.K., Negi S., Dhiman A., 2015. Synthesis and characterization of agar starch based hydrogels for slow herbicide delivery applications. International journal of plastics Technology p : 263-274

[75] Efentakis, M., and Vlachou, M., "Evaluation of high molecular weight poly(oxyethylene)(Polyox®)polymer: studies of flow properties and release rates of furosemide

and captopril from controlled release hard gelatin capsules", Pharm. Dev.Technol.,V.5, (2000) , 339-346.

[76] S. Lefnaoui « Formulation de systèmes bioadhésifs à base de polymères Etude des propriétés physicochimiques et biopharmaceutiques», Thèse de doctorat, Université Saad Dahlab-Blida, 2014.

[77] Nasef M.M., El-hafian E.A., Saalah S., Yahaya A.H., 2011. Preparation and Properties of Non-Crosslinked and Ionically Crosslinked Chitosan/Agar Blended Hydrogel Films. E-Journal of Chemistr : 4, 12p.

[78] K. Pal, A.K. Banthia, D.K. Majumdar, Polymeric hydrogels: characterization and biomedical applications –a mini review, Designed monomers and polymers, 2009, 12, 197-220.

[79] M.E. Byrne, K. Park, N.A. Peppas, Molecular imprinting within hydrogels, Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54, 149–161.

[80] N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, Hydrogels in pharmaceutical formulations, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000, 50, 27–46.

[81] H. Omidian, K. Park, Introduction to hydrogels, în R.M. Ottenbrite, K. Park, T. Okano, Biomedical applications of hydrogels Handbook, Springer Science+Business Media, New York, USA, 2010, ISBN 978-1-4419-5918-8, 1–15.

[82] Rossi, F., Santoro, M., Casalini, T., Veglianese, P., Masi, M., & Perale, G., 2011. Characterization and Degradation Behavior of Agar–Carbomer Based Hydrogels for Drug Delivery Applications: Solute Effect. International Journal of Molecular Sciences, 12(6), 3394–3408.

[83] Meena, R., Prasad, K., & Siddhanta, A. K. (2009). Development of a stable hydrogel network based on agar–kappa-carrageenan blend cross-linked with genipin. Food Hydrocolloids, 23(2), 497–509.

[84] Hoffman, A., 2002. Hydrogels for biomedical applications. J. Adv.Drug Deliv. 43, 3–12.

[85] Lyons, J. G., Geever, L. M., Nugent, M. J. D., Kennedy, J. E., & Higginbotham, C. L. (2009). Development and characterisation of an agar–polyvinyl alcohol blend hydrogel. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2(5), 485–493.

[86] Guiseley K.B., 1976. Modified Agarose and agar and methode of making same, *United states patent.*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES