

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BEN ZERDJEB - TLEM CEN



وزارة التعليم العالي
و البحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :
Conception et évaluation des films hydrogels à effet antibactérien pour le traitement des plaies exsudatives

Présenté par :
LACHEHEB Dounia Zed
LACHEHEB Meriem
Soutenu le 14-10-2021

Le Jury

Président:

Pr S. SEKKAL Professeure en médecine de travail

Membres:

Dr S. ABBAD Maître de Conférences B en Génie Pharmaceutique

Dr N. AISSAOUI Docteur en microbiologie

Dr S. BENGHANEM Maître assistante en chimie thérapeutique

Encadrant :

Dr S. GUENDOZ Maître assistante en pharmacie galénique

Co-encadreur :

Dr A. BENSMAN Maître de conférences A

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Allah notre créateur, le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Ce travail a été réalisé au sein de laboratoire toxicomed université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à M^{me} GUENDOZ Souheyla, Maitre-assistante en Pharmacie Galénique, d'avoir accepté de nous encadrer dans ce travail et partagé ses connaissances et son savoir-faire. Nous la remercions également pour son soutien, sa patience, ses précieux conseils qui nous ont toujours orientés, sa disponibilité malgré ses obligations professionnelles et sa qualité d'encadrement exceptionnel.

Nous remercions très chaleureusement notre Co-encadreur M^{me} BENSMAN Amal, Maitre de Conférences A à l'université de Tlemcen, pour ses orientations judicieuses, ses encouragements, sa présence et son aide durant toute la période de réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier très sincèrement M^{me} SEKKAL Samira, Professeure en médecine de travail, pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant la présidence de ce jury.

Nous tenons à remercier également les membres de jury, M^{me} ABBAD Sarra, Maitre de conférences grade B en Génie Pharmaceutique, M^{me} AISSAOUI Nadia, Docteur en microbiologie et M^{me} BENGHANEM Soumia, Maitre assistante en chimie thérapeutique, d'avoir pris de temps pour examiner et juger ce travail.

Un grand remerciement s'adresse à toute l'équipe de laboratoire de recherche Toxicomed en particulier, M^{me} CHOUKCHOU-BRAHMA Esma, Professeure à l'université Tlemcen, pour toute l'aide quelle nous a apportée et l'ingénieur de laboratoire M^f TALEB Zoheir, pour sa bonne humeur, sa disponibilité constante, son aide et d'avoir mis à notre disposition tous le matériel du laboratoire.

Nous tenons à remercier également l'ingénieur OUMILOU Soumia, pour les analyses DRX.

Dédicaces

Nous avons l'immense plaisir de dédier ce modeste travail :

A nos chers parents LACHEHEB Sid Ahmed et BOUZIANI Fatiha, les premières personnes qui nous ont encouragés et soutenus le long de notre chemin. Merci pour vos sacrifices dévouement, et surtout de nous avoir fait au tant de confiance. Que Dieu vous garde longtemps afin que vous puissiez goûtez aux arbres que vous avez plantés.

A notre cher frère Amine et son épouse Meriem.

A notre cher sœur Asma et son mari Abdallah.

A notre petit frère Nour Eddine.

A notre petite sœur Oumaima.

A nos neveux : Aymen et Ishak.

A nos cousines Chahra, Soumia, Ilhem, et Amina pour leur soutien.

A nos amies Kawter, Djamila, Fatiha, Dalel, Asma et Fatima Zohra.

Listes des figures

Figure 1: Représentation schématique de la physiologie de la peau	4
Figure 2: Les caractéristiques d'un pansement idéal.....	12
Figure 3: Structure chimique de la PVP-I.....	18
Figure 4: Représentation schématique de la structure de la montmorillonite	21
Figure 5 : Gonflement des argiles.....	22
Figure 6: Classification des polymères	24
Figure 7: Schéma du principe de la DRX	32
Figure 8: Appareil de diffraction des rayons X (DRX)	33
Figure 9: Les étapes du dosage de PVP-I par thiosulfate de sodium.....	35
Figure 10: Spectre FTIR du film PVA 10%	39
Figure 11: Diffractogramme du film PVA 10%	40
Figure 12: Spectres FTIR des films PVA/B-Na 1%	42
Figure 13: Diffractogrammes des films PVA/B-Na 1%	43
Figure 14: schéma illustrant le phénomène d'exfoliation.....	43
Figure 15: Courbes de la cinétique d'absorption des films PVA/B-Na 1% à différents pourcentages en PVA.....	44
Figure 16: Spectres FTIR des films PVA/B-Na/PVP-I 10%	47
Figure 17: Diffractogrammes des films PVA/B-Na/PVP-I 10%.....	48
Figure 18: Echantillon de Film avant et après l'absorption de l'eau	49
Figure 19: Courbes de la cinétique d'absorption des films PVA/B-Na/PVP-I 10% à différents pourcentages de PVA et de bentonite	49
Figure 20: Courbes représentant la cinétique de libération in vitro d'iode à partir des films PVA/B-Na/PVP-I 10%.....	50
Figure 21: L'activité antibactérienne des films vis-à-vis de S. aureus durant	51
Figure 22: L'activité antibactérienne des films vis-à-vis d'E. Coli durant	52

Liste des tableaux

Tableau I: les différents types de pansements	10
Tableau II: Les principales familles d'antiseptiques	15
Tableau III: Composition chimique de la bentonite de Maghnia	20
Tableau IV: Les caractéristiques du PVA	28
Tableau V: Films élaborés à base de PVA	30
Tableau VI: Films élaborés à base de PVA et B-Na 1%	30
Tableau VII: Films élaborés à base de PVA/B-Na et PVP-I 10%	31
Tableau VIII: Caractère visuel des films à base de PVA 10%	38
Tableau IX: Caractère visuel des films à base de PVA /B-Na1%	41
Tableau X: Caractère visuel des films à base de PVA/ B-Na/PVP-I 10%	45

Liste des abréviations

%: Pourcentage

°C: Degré Celsius

AFNOR : Association Française de Normalisation

B-Na: Bentonite sodique

CEC: Capacité d'échange cationique

CMC: Carboxyméthylcellulose

DRX : Diffraction des rayons X

EC: Escherichia coli

ED: Eau distillée

F: Film

FTIR : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

g: gramme

Gly: Glycérol

M : Masse sèche

M': Masse humide

MMT: Montmorillonite

Na₂S₂O₃: Thiosulfate de sodium

P: Polymère

PM: Poids moléculaire

PU : Polyuréthane

PVA : Polyvinyle alcool

PVP: Polyvinylpyrrolidone

PVP-I: Polyvinylpyrrolidone iodée

SA: Staphylococcus aureus

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACES.....	II
LISTES DES FIGURES	III
LISTE DES TABLEAUX.....	IV
LISTE DES ABREVIATIONS.....	V
TABLE DES MATIERES.....	VII
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
I.1. PEAU, PLAIES ET PROCESSUS DECICATRISATION	4
<i>I.1.1. Structure et physiologie de la peau.....</i>	<i>4</i>
I.1.1.1. Organisation des tissus cutanés	4
I.1.1.2. Fonctions de la peau.....	5
<i>I.1.2. Plaie et processus de cicatrisation</i>	<i>6</i>
I.1.2.1. Généralités.....	6
I.1.2.2. Processus de cicatrisation	7
I.1.2.3. Les facteurs défavorables à la cicatrisation	8
I.2. PANSEMENT : DISPOSITIF MEDICAL POUR TRAITEMENT DES PLAIES.....	9
<i>I.2.1. Définition d'un pansement.....</i>	<i>9</i>
I.2.1.1. Classification des pansements.....	9
I.2.1.2. Caractéristiques d'un pansement idéal.....	12
<i>I.2.2. Définition des pansements hydrogels</i>	<i>13</i>
I.2.2.1. Intérêt des pansements hydrogels	13
I.2.2.2. Pansements modernes disponibles sur le marché.....	13
I.3. LES ANTISEPTIQUES	14
<i>I.3.1. Généralités sur les antiseptiques</i>	<i>14</i>
<i>I.3.2. Critères de choix d'un antiseptique.....</i>	<i>14</i>
<i>I.3.3. Les types d'antiseptiques, en particulier les produits iodés.....</i>	<i>15</i>
I.4. ARGILES	19
<i>I.4.1. Généralités</i>	<i>19</i>
I.4.1.1. Définition des argiles	19
I.4.1.2. Classification des argiles	19
<i>I.4.2. Bentonite.....</i>	<i>20</i>

I.4.2.1.	Composition chimique de la bentonite	20
I.4.2.2.	Structure et propriétés de la montmorillonite	21
I.4.2.3.	Applications de la bentonite	23
I.5.	POLYMERES HYDROGELS.....	23
I.5.1.	<i>Types de polymères</i>	24
I.5.2.	<i>Caractéristiques des hydrogels</i>	25
CHAPITRE II:	MATERIEL ET METHODES.....	26
II.1.	MATERIELS.....	27
II.1.1.	<i>Matière première</i>	27
II.1.2.	<i>Matériels utilisés</i>	28
II.2.	METHODES	29
II.2.1.	<i>Préparation des films</i>	29
II.2.1.1.	Préparations des films à base de PVA 10%.....	29
II.2.1.2.	Préparation des films à base de PVA et bentonite 1%	30
II.2.1.3.	Préparation des films à base de PVA, bentonite et PVP-I 10%	30
II.2.2.	<i>Caractérisation et contrôle de l'efficacité des films</i>	31
II.2.2.1.	Caractérisation des films.....	31
II.2.2.1.1.	La Diffraction des Rayons X (DRX).....	31
II.2.2.1.2.	La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR)	33
II.2.2.2.	Contrôle de l'efficacité des films	34
II.2.2.2.1.	Capacité d'absorption des films	34
II.2.2.2.2.	Etude de la libération in vitro d'iode à partir des films :	34
II.2.2.2.3.	L'activité antibactérienne	35
CHAPITRE III:	RESULTATS ET DISCUSSION.....	37
III.1.	FILMS PLACÉBO	38
III.1.1.	<i>Film PVA 10%</i>	38
III.1.1.1.	Caractère organoleptique	38
III.1.1.2.	Spectroscopie Infra Rouge à Transformer de Fourier (FTIR)	39
III.1.1.3.	Diffraction des rayons X (DRX).....	40
III.1.2.	<i>Films PVA/B-Na 1%</i>	40
III.1.2.1.1.	Caractère organoleptique	40
III.1.2.2.	Spectroscopie Infra Rouge à Transformer de Fourier :	42
III.1.2.3.	Diffraction des rayons X.....	42
III.1.2.4.	Capacité d'absorption des films PVA/B-Na 1%.....	44
III.2.	FILMS A BASE DE PRINCIPE ACTIF	45
III.2.1.	<i>Caractère organoleptique des films</i>	45
III.2.2.	<i>Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier FTIR</i>	46
III.2.3.	<i>Diffraction des rayons X</i>	47
III.2.4.	<i>Capacité d'absorption</i>	48

III.2.5.	<i>Test de libération d'iode</i>	50
III.2.6.	<i>L'activité antibactérienne :</i>	51
CONCLUSION	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56

Introduction générale

Introduction générale

La peau représente l'enveloppe protectrice de l'organisme, qui demeure une zone privilégiée d'échanges et de contact avec le milieu extérieur dont son principal rôle est d'assurer une protection contre les agressions extérieures (1).

Une plaie quelque soit sa source, elle est responsable de la pénétration des différents micro-organismes pouvant affecter la structure hiérarchique de la peau (2).

Les plaies exsudatives se caractérisent par un temps de cicatrisation lent et un risque de contamination microbienne très élevé (3) et en plus de leur effet sur la santé humaine, elles affectent aussi le moral et l'inconfort du patient en raison de l'odeur dégagée, la douleur excessive et l'exsudat produit au niveau du site lésé. D'où la nécessité de concevoir de nouveaux matériaux pouvant accélérer la guérison des plaies (2).

Plusieurs dispositifs médicaux sont donc conçus et développés pour traiter les plaies. Cela concerne les pansements hydrogels, hydro colloïdes, hydro cellulaires, et les alginates dont la gamme ne cesse de s'adapter en fonction de l'étiologie de la plaie (4).

Les hydrogels sont des réseaux polymères tridimensionnels ayant la capacité d'absorber des quantités importantes de fluide et possédant ainsi d'excellentes propriétés mécaniques. Ces caractéristiques leur permettent d'envahir plusieurs domaines y compris le domaine biomédical (5).

La povidone iodée est un complexe hydrosoluble d'iode et de polyvinylpyrrolidone (PVP). Lorsque la PVP-I entre en contact avec la peau, elle pénètre dans les tissus et entraîne une libération prolongé d'iode. La PVP-I présente un meilleur effet antibactérien contre la majorité des micro-organismes (6).

Le polyvinyle alcool est l'un des polymères synthétique qui attire récemment beaucoup d'attention en raison ses meilleures propriétés à savoir la biocompatibilité, la transparence, l'effet non toxique vis-à-vis les tissus cutanées, la bonne résistance, la capacité de retenir une quantité importante d'eau et la facilité de son utilisation (4).

Au cours de ces dernières décennies, les matériaux hybrides nommés "nano composites" à base de polymères et argile ont attiré l'attention des chercheurs surtout dans le système de

délivrance des médicaments. Cette combinaison permet d'améliorer les propriétés mécaniques des polymères, comprennent une meilleure résistance aux liquides, perméabilité réduite des gaz et des liquides et une stabilité thermique accrue par conséquent le développement des produits de haute qualité (7). Une toute petite quantité de 0,05% d'argile dans le composite entraîne une augmentation importante de la capacité de gonflement des polymères (8). Les composites à base polymère-argile sont formés par une dispersion des feuillets d'argiles dans le polymère. De cela, il en existe plusieurs morphologies de composites dont les plus importantes sont l'intercalation, l'exfoliation et la forme conventionnelle (9).

La bentonite est parmi les argiles les plus employées dans la formation des nanocomposites hydrogels (9). Cet argile fait partie des smectites et elle se caractérise par une excellente capacité d'échange cationique, une bonne absorption des liquides ainsi qu'un coût modéré et une large disponibilité dans la nature (10).

L'objectif de ce travail consiste à la conception des films recouvert un système qui permet la libération du principe actif de façon prolongé par la formation d'un nanocomposite hydrogel à base de PVA associé à la bentonite et PVP-I, destiné à traiter une plaie exsudative.

Ce mémoire s'articule en trois chapitres.

Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique, laquelle est formée de cinq parties. Ces parties décrit brièvement la peau et le processus de cicatrisation, les plaies et leur traitement, les antiseptiques, les argiles en particulier la bentonite ainsi que les polymères hydrogels impliqués dans le développement des pansements.

Le deuxième chapitre représente les caractéristiques des matériaux utilisés dans ce travail à savoir la bentonite, le PVA et la PVP-I, les différents matériels employés, la méthode utilisée pour l'élaboration des films, leurs caractérisations par DRX, FTIR et leurs contrôles d'efficacité par l'étude de l'activité antibactérienne, capacité de gonflement et libération d'iode.

Le troisième chapitre présente les résultats obtenus ainsi que leurs interprétations.

CHAPITRE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Peau, plaies et processus de cicatrisation

I.1.1. Structure et physiologie de la peau

I.1.1.1. Organisation des tissus cutanés

La peau est un organe complexe, qui joue un rôle de barrière entre le milieu intérieur et le milieu extérieur du corps humain. Chez une personne adulte, elle a une superficie d'environ 2m² et représente 10 à 16% du poids corporel (11). C'est l'organe le plus étendu du corps humain, dont sa principale fonction est la protection de l'organisme contre les différentes agressions (12).

La peau est constituée de : l'épiderme, le derme, l'hypoderme et des annexes cutanées (13).

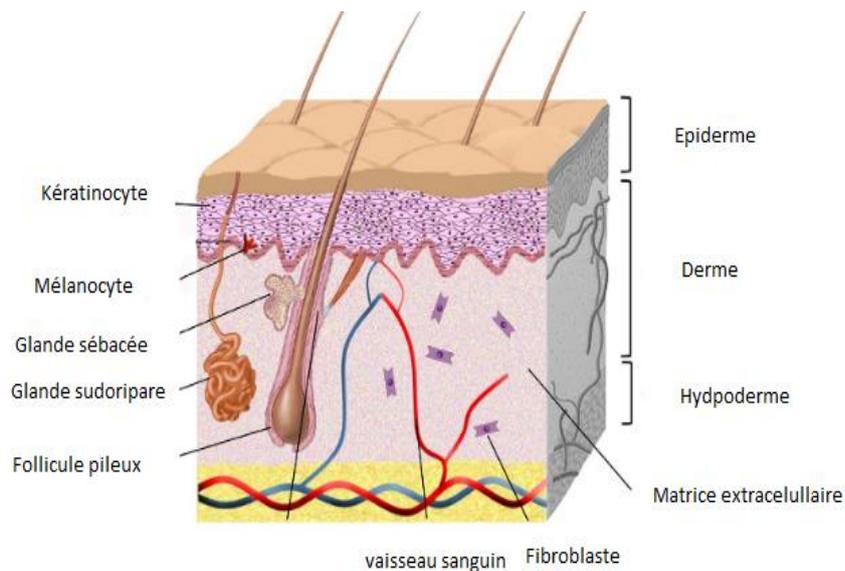


Figure 1: Représentation schématique de la physiologie de la peau (14)

➤ L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium pluristratifié qui se caractérise par un renouvellement continu. C'est la couche la plus superficielle de la peau (15). Il est constitué majoritairement de kératinocytes (16), de mélanocytes et de cellules de Langerhans (17).

Ce revêtement n'est pas vascularisé (12). Il assure l'imperméabilité des corps étrangers et la résistance de la peau (11).

➤ **Le derme :**

Le derme est un tissu conjonctif, constitué principalement de fibroblastes, des macrophages et des mastocytes entourés par une matrice extracellulaire, il représente 1 à 2mm d'épaisseur (11). Contrairement à l'épiderme, le derme est richement vascularisé, cette caractéristique lui permet d'assurer la nutrition de l'épiderme (12). De plus, Le derme abrite plusieurs types de fibres : l'élastine, le collagène et glycoprotéines (18).

➤ **L'hypoderme :**

C'est la couche la plus profonde de la peau (19). L'hypoderme est le prolongement du derme (20). Il se caractérise par la présence d'un tissu adipeux bien vascularisé qui assure un rôle de protection thermique (isolation) et mécanique (amortissement des chocs) (21).

➤ **Les annexes cutanées :**

Les annexes cutanées regroupent des phanères et des glandes.

On distingue deux types de glandes : les glandes sudoripares responsables de la sécrétion de la sueur et les glandes sébacées qui sont à l'origine d'excrétion du sébum à la surface de la peau (1).

1.1.1.2. Fonctions de la peau

Plusieurs rôles importants peuvent être assurés par la peau. D'une part, elle permet la communication entre l'organisme et le milieu extérieur (19). Elle protège l'organisme contre les différentes agressions et les rayons UV(19). Grâce aux thermorécepteurs, la peau agit comme un régulateur de température (22). D'autre part, elle maintient l'équilibre des fluides corporels (23) et permet sous l'action des UV la synthèse de la vitamine D (13).

I.1.2. Plaie et processus de cicatrisation

I.1.2.1. Généralités

Une plaie se définit par la rupture de l'intégrité de la peau, des organes ou des muqueuses, souvent associée à une perte de substance (24). Les plaies peuvent être classées selon leur étiologie en trois types: plaie aigue , chronique et postopératoire (25).

➤ Plaie aigue

C'est une lésion dont la guérison est normale et spontanée en absence de facteur pouvant retarder le processus de cicatrisation. Parmi les plaies aiguës on distingue: brûlures, morsures, plaies chirurgicales, greffes , abcès...(24).

➤ Plaie chronique

C'est une lésion cutanée qui se caractérise par un allongement de temps de cicatrisation qui dure plus de 4 à 6 semaines (26) en présence d'un ou plusieurs facteurs pouvant influencer le processus de cicatrisation. Ces plaies, touchent généralement le membre inférieur (27).

Les étiologies incluent notamment :

- L'ulcère de jambe qui est lié à une insuffisance veineuse ou artérielle (28),
- L'ulcère du pied diabétique suite à des complications neurologiques et/ou vasculaires du diabète, qui se lie à la désensibilisation pouvant empêcher la perception des blessures (22),
- Les escarres qui sont des lésions cutanées liées à la compression des tissus mous entre les saillies osseuses et un plan dur (29),
- Les brûlures sont des nécroses tissulaires pouvant être liées à des brûlures électriques, thermiques ou chimiques,
- Les moignons d'amputation.

I.1.2.2. Processus de cicatrisation

La cicatrisation est un processus biologique dynamique et complexe visant la réparation du tissu lésé, faisant intervenir de nombreux facteurs locaux et systémiques (30). Elle s'accompagne de la production de glucose et d'une augmentation du catabolisme cellulaire (31). De manière générale, le processus de cicatrisation peut être divisé en quatre phases consécutives: l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et le remodelage tissulaire (32).

➤ L'hémostase

Cette phase se caractérise par la formation d'un caillot de fibrine, qui se développe au niveau de la plaie (15). Ce caillot permet de prévenir le saignement par vasoconstriction et d'éviter la contamination microbienne (33).

➤ L'inflammation

Les premières cellules impliquées sont des polynucléaires neutrophiles. Ils se dirigent vers le site inflammatoire grâce aux cytokines pro-inflammatoires. Ils effectuent une déterision par leur effet phagocytaire (34). Ensuite, les macrophages prennent le relais au niveau de la plaie par leur différenciation à partir des monocytes. Ils continuent le nettoyage du site lésé en phagocytant les débris cellulaires restants et les bactéries et migrent vers les ganglions lymphatiques afin de présenter les antigènes aux lymphocytes qui activent les fibroblastes responsables de la synthèse du collagène (35).

➤ La prolifération

D'une part, cette phase se caractérise principalement par la synthèse de collagène par les fibroblastes. Elle est associée à la néo-angiogénèse responsable de l'apport des substances nécessaires à ce nouveau tissu (36). D'autre part, elle se caractérise par la migration puis la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes qui sont des cellules contractiles responsables du rapprochement des bords de la plaie au cours du temps (22).

➤ **Remodelage tissulaire**

Le remodelage tissulaire prend le relais deux à trois semaines après la blessure et peut durer quelques mois voire plusieurs années selon l'état des individus (32). Cette phase se caractérise par la conversion du collagène jeune en collagène mature. La plupart des cellules endothéliales, des macrophages et des myofibroblastes subissent une apoptose ou quittent le tissu (37).

1.1.2.3. Les facteurs défavorables à la cicatrisation

Les facteurs défavorables à la cicatrisation sont :

-Les exsudats produits par les plaies chroniques sont riches en enzymes telle que la protéinase qui favorise la destruction des tissus et donc retarde la cicatrisation, en plus la production excessive d'exsudat entraîne une macération des tissus sains (17),

-Le bio film est une organisation bactérienne qui colonise une plaie et permet aux bactéries de s'unir entre elles en formant une matrice tridimensionnelle pour se protéger contre les antibiotiques et les antiseptiques. Cet assemblage des bactéries peuvent empêcher le processus normal de cicatrisation de se mettre en place (38),

-Les études expérimentales ont démontré l'influence de la dénutrition sur la cicatrisation: la carence en protéines et en vitamines (principalement la vitamine C) affecte la phase inflammatoire et ralentit la synthèse du collagène (39, 40),

-L'utilisation des médicaments tels que les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anticancéreux ont des effets néfastes car elles affectent la réponse immuno-inflammatoire (41),

-Chez les personnes âgées, l'adhérence plaquettaire à l'endothélium endommagé est augmentée (42),

-Il existe aussi des pathologies telles que le diabète, l'obésité et les maladies vasculaires qui influent négativement sur la cicatrisation (43),

-Le tabac, l'alcool et le stress ont un impact important sur le processus de cicatrisation (44),

I.2. Pansement : dispositif médical pour traitement des plaies

I.2.1. Définition d'un pansement

Les pansements sont des dispositifs médicaux destinés à traiter et soigner les plaies afin d'accélérer la cicatrisation (45). Ils sont constitués de différents biomatériaux et parfois renferment des substances actives comme des substances naturelles (miel), des antiseptiques (PVP-I) ou nanoparticules d'argent favorisant le processus de cicatrisation (2).

I.2.1.1. Classification des pansements

Les pansements sont des dispositifs traditionnellement utilisés pour prévenir la contamination microbienne des plaies afin d'améliorer la cicatrisation. Ils ont remplacé les pommades, les crèmes et les lotions qui ont l'inconvénient d'absorber les fluides de façon rapide ce qui leurs permettent de perdre leur efficacité et leurs propriétés rhéologiques (46).

A partir du XX^{ème} siècle, le traitement des plaies se développe de façon considérable. Ces dernières années ont vu concevoir des nouvelles générations de pansements de plus en plus sophistiqués ayant un véritable rôle dans la cicatrisation (47).

Les pansements utilisés pour les plaies et les brûlures ont été classés en trois catégories à savoir les pansements traditionnels, modernes et biologiques (48).

➤ Pansements traditionnels

La gaze, le bandage et le coton sont les plus connus dans cette catégorie. Ce type de dispositifs appelés également pansements inertes sont les plus utilisés en raison de leur faible coût et de leur simple processus de fabrication (36). Néanmoins, ces pansements présentent certains inconvénients. En effet, ils ne sont dotés d'aucun rôle actif dans la cicatrisation de la plaie, ont un faible effet barrière et n'offrent pas un environnement humide à la plaie (46).

➤ **Pansements modernes**

Ces dispositifs médicaux maintiennent un milieu humide favorable à la cicatrisation. Il existe plusieurs types de pansements développés en fonction du type de plaie et de ses caractéristiques, lesquels se répartissent selon le Tableau I :

Tableau I: Les différents types de pansements

Types de pansements	Composition	Propriétés	Indications
Hydrogels 	Réseau polymère naturel ou synthétique (22),	-La capacité de créer un milieu humide et d'absorber l'excès d'exsudat (34),	-Plaies sèches ou peu exsudatives, -Plaies nécrotiques (20),
Hydrocolloïdes 	Carboxyméthyl-cellulose sodique, gélatine, pectine (36),	-Formation d'un gel au contact des exsudats, -Ils n'adhèrent pas à la plaie (49),	-Plaies faiblement à modérément exsudative (50),
Alginates 	Polysaccharides extraits d'algues brunes, associés ou non à la carboxyméthyl-cellulose (2),	-Grande capacité d'absorption, -Propriétés hémostatiques et bactériostatiques (2),	-Plaies exsudatives, infectées ou non -Plaies hémorragiques (45),

<p>Hydro-cellulaires</p> 	<p>Mousse de polyuréthane (11)</p>	<p>-Absorbant (11),</p>	<p>-Les plaies exsudatives (22),</p>
<p>Films</p> 	<p>Film de polyuréthane (51),</p>	<p>-Semi-perméables, Adhérent (11),</p>	<p>-Plaies superficielles et non contaminées ou utilisés comme pansement secondaire (50),</p>
<p>Gras et interfaces</p> 	<p>Tulles de coton imbibé de substances lipidiques(vaseline, silicone) (22),</p>	<p>-Faible adhérence (22),</p>	<p>-Plaies en phase de bourgeonnement et d'épidermisation (45),</p>

➤ Pansements biologiques

Ces types de pansements appelés “autogreffe” sont les plus adaptés pour une cicatrisation complète des brûlures et des plaies chroniques et profondes. Ils se composent essentiellement de la peau d'un donneur vivant, d'un animal ou d'un cadavre. Néanmoins, l'utilisation de ce type de pansement est limitée par les problèmes d'incompatibilité entre donneur et receveur (48).

1.2.1.2. Caractéristiques d'un pansement idéal

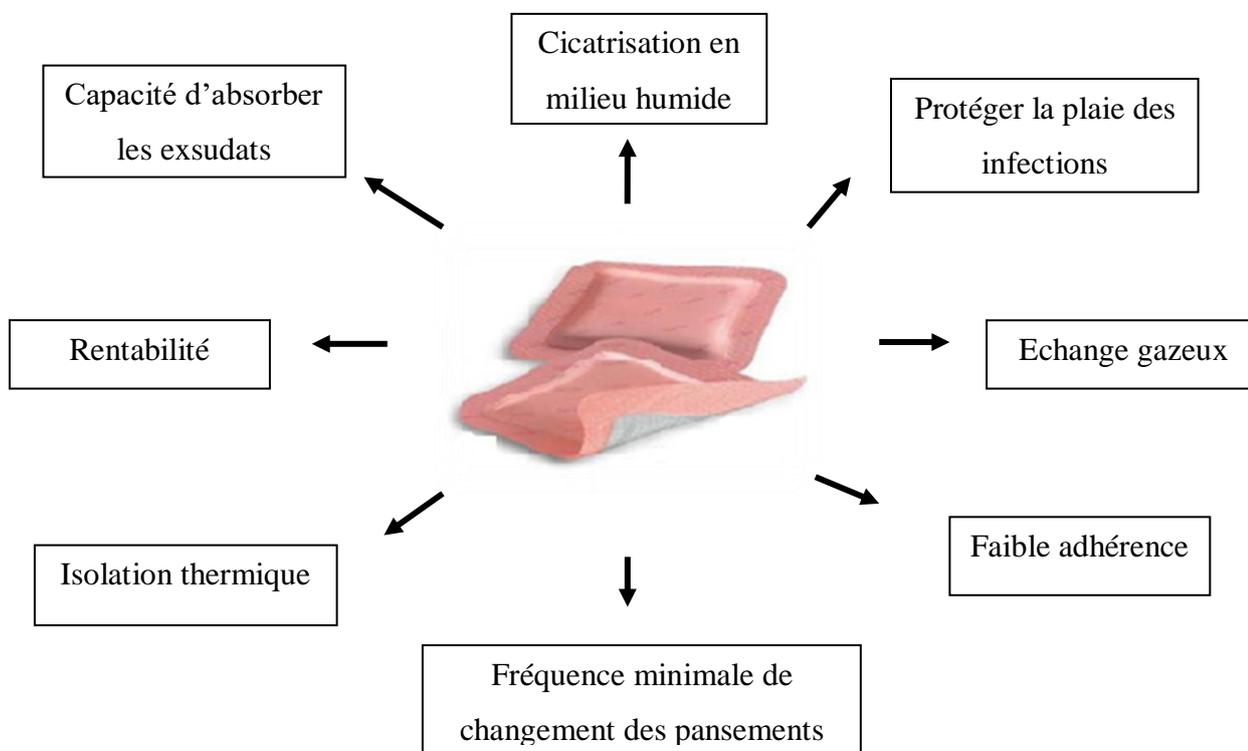


Figure 2: Les caractéristiques d'un pansement idéal(49)

Récemment plusieurs études montrent le développement de nouveaux pansements assurant une bonne cicatrisation des plaies (22). Un pansement idéal a comme objectif primordial la protection et la guérison de la plaie, sans signe de douleur ou d'inconfort pendant une courte période. Il favorise une cicatrisation en fournissant un environnement humide à la plaie grâce à sa perméabilité à la vapeur d'eau et en réduisant le risque d'infection au niveau du site opératoire cela est due à son imperméabilité aux bactéries (46). Le pansement doit également posséder une capacité d'absorber des exsudats et permet les échanges gazeux (51). Les matériaux utilisés pour la conception des pansements doivent présenter aussi une certaine flexibilité, une conformabilité, une résistance mécanique suffisante, une faible adhérence, être biocompatible, non-toxique, doivent avoir un bon rapport coût-efficacité et une fréquence minimale du changement du pansement (49).

I.2.2. Définition des pansements hydrogels

Les hydrogels sont des réseaux polymériques tridimensionnels réticulés possédant des groupements hydrophiles (52). Ces derniers permettent d'absorber une importante quantité d'eau ou de fluides biologiques. Ils sont biocompatibles et permettent les échanges gazeux (53).

I.2.2.1. Intérêt des pansements hydrogels

D'après plusieurs études, les pansements hydrogels sont dotés de toutes les caractéristiques requises pour une cicatrisation optimale. En effet, ces pansements permettent d'assurer une bonne hydratation de la plaie (48). Lorsque ces pansements hydrogels sont appliqués sur la plaie, ils absorbent et retiennent l'exsudat. De plus, leur réseau polymérique joue le rôle de barrière empêchant la pénétration des microorganismes et par conséquent, prévenant le risque d'infection. Ce réseau peut encapsuler des substances actives qui peuvent par la suite se libérer de façon prolongée au niveau de la plaie afin de soulager les douleurs, favoriser la cicatrisation et empêcher la contamination de la plaie (50). En plus, ces dispositifs médicaux se caractérisent par une bonne flexibilité et biocompatibilité, une faible adhérence (11).

I.2.2.2. Pansements modernes disponibles sur le marché

➤ Pansements hydrogels

Ce sont des gels composés le plus souvent de carboxyméthylcellulose (CMC) contenant jusqu'à 80 % d'eau. Ils ont la capacité d'absorber une grande quantité d'eau et stimule le processus de déterision autolytique. Plusieurs pansements hydrogels sont disponibles sur le marché tel qu'URGO® hydrogel, Intrasite® gel – Intrasite® conformable (contient de la CMC), NU-Gel® gel (contient de l'alginate de sodium) et DuoDERM® hydrogel (contient de la CMC) (20, 34).

➤ **Pansements hydrocolloïdes**

Ils sont essentiellement constitués de la CMC et favorisent un hyper bourgeonnement. Les plus répandus sur le marché sont: Duoderm E®, Comfeel®, Hydrocoll® et Tegaderm (20, 50).

➤ **Pansements hydrocellulaires**

Ce sont des plaques semi-perméables, adhésives ou non, constituées d'une couche de polyuréthane. Les plus connus sur le marché: Tielle®, URGO® et Allevyn® (22, 34).

➤ **Pansements à base d'alginate**

Ce sont des polymères d'acides alginiques issus d'algues associés à la CMC tels que Seasorb® et Urgosorb® ou non comme Algostéril® et Sorbalgon®. Ils se présentent sous forme de compresses qui se transforment en gel au contact des exsudats (20, 22).

I.3. Les antiseptiques

I.3.1. Généralités sur les antiseptiques

Selon l'Afnor les antiseptiques « sont des produits utilisés pour l'antisepsie dans des conditions bien définies » (54). Ces produits permettent momentanément d'inhiber la croissance des microorganismes (bactériostatique, fongistatique, virostatique) ou de les détruire (bactéricide, fongicide, virucide). Ils sont appliqués sur une peau saine au moment d'un acte chirurgical ou sur une peau lésée lors des ruptures de la barrière cutanée (55).

Le mécanisme d'action des antiseptiques est variable et complexe selon la famille de l'antiseptique et le types du microorganisme mis en jeu (56).

I.3.2. Critères de choix d'un antiseptique

Il existe de nombreuses familles des antiseptiques et cette diversité est devenue un obstacle pour leurs utilisateurs dans le choix de l'antiseptique le plus convenable. Cette sélection dépend de certains critères tels que :

- Le spectre d'activité : il doit avoir un effet à large spectre sur les bactéries, virus, champignons et spores (57),
- La vitesse et délai d'action : on préfère un antiseptique à action rapide et durable (58),
- Le rapport coût/efficacité (57),
- Site d'application : il faut prendre en considération la valeur du pH, la surface et le site d'application de l'antiseptique qui peut être septique ou aseptique (57),
- La forme (solide ou liquide) et le conditionnement (présentations uni-doses) convenable à la pratique (58),
- Une action locale : afin de ne pas engendrer de toxicité systémique aiguë ou chronique (59),
- Une bonne intensité d'action antimicrobienne: ils confèrent un effet bactéricide et bactériostatique (59),
- Efficacité sur l'ensemble des micro-organismes (56),
- Une bonne tolérance (56),

I.3.3. Les types d'antiseptiques, en particulier les produits iodés

Les antiseptiques se répartissent selon leurs spectres d'activité en trois catégories résumées dans le tableau II ci-dessous :

Tableau II: Les principales familles d'antiseptiques

Famille	Sous Famille	Classe	Molécule	Propriétés et mode d'action	Nom commercial
Antiseptiques majeurs	Biguanides		Chlorhexidine	-Faible toxicité, -Bactériostatique à faible dose et bactéricide à fort dose (60), -Agissent sur les bactéries gram+, -Non virucide sauf sur virus Herpes et VIH (56),	Septéal® (61)

	Halogènes	Dérivés iodés	Povidone iodée	-Action très rapide, -Agissent sur les bactéries grams+ et grams- par oxydation et destruction des enzymes des chaînes respiratoires, -Moins irritants et moins allergisants que l'iode seul, -Action virucide, sporicide et fongicide (56),	Bétadine® (58)
		Dérivés chlorés	hypochlorite	-Le pouvoir oxydant du chlore provoque la destruction des protéines au niveau membranaire et chromosomique, -Action bactéricide, fongicide, sporicide et virucide, -Action rapide(56),	Dakin® (58)
	Alcool	Alcool 70° Alcool 60°		-Activité rapide, -L'eau facilite l'action de l'alcool, -Agissent sur les bactéries grams+ et grams- par dénaturation des protéines des microorganismes (56, 61)	

Antiseptiques intermédiaires	Ammonium quaternaire			<p>-Leur association avec l'alcool potentialise leur action,</p> <p>-Agissent sur les bactéries Grams+ par fixation au niveau des ribosomes par conséquent l'arrêt de la synthèse protéique (56),</p> <p>-Leur spectre est étroit (58),</p>	<p>Sterlane®</p> <p>Cétavlon®</p> <p>(61)</p>
Antiseptiques mineurs	Diamidines		hexamidine	<p>-Agissent sur les enzymes bactériennes en réduisant la synthèse protéique,</p> <p>-Délai d'action est retardé ce qui limite leur utilisation pour l'asepsie avant l'injection,</p> <p>-Spectre d'action est étroit (56),</p>	Héxomédine® (61)
	Carbanilide		Triclocarban	<p>-Le mode d'action est mal connu,</p> <p>-Bactériostatiques sur Grams+ et ils deviennent bactéricide en association avec l'ammonium quaternaire (56),</p>	Septivon® (61)

En 1887, les produits iodés furent introduits en pratique chirurgicale courante par Sereins, avec meilleurs résultats empiriques. Ils se caractérisent par un grand pouvoir de pénétration et une faible toxicité vis-à-vis des tissus cutanés, possédant un fort pouvoir bactéricides, fongicides et même virulicides. Néanmoins, l'emploi de fortes concentrations ou l'application répétée de ces produits est limité pour des problèmes de tolérance (irritations cutanées). Cette raison a conduit à la découverte des autres dérivés iodés tel que la PVP-I qui a constitué un progrès appréciable (62).

La PVP-I est un iodophore hydrosoluble qui résulte de la combinaison d'iode et d'agent solubilisant le polyvinylpyrrolidone (PVP) (63). Ce dernier est un polymère synthétique, hydrophile, biocompatible, biodégradable, non-toxique et capable d'absorber les exsudats de la plaie (64). La combinaison d'iode avec ce polymère rend l'antiseptique moins irritant et moins toxique (62). La libération d'iode à partir de ces molécules se fait de façon lente et progressive, au fur et à mesure de son utilisation dans le milieu, permettant un effet rémanent (65).

La PVP-I est un antiseptique de référence (65), a une couleur brune-rougeâtre, très soluble dans l'eau et l'alcool et a un pH au tour de 4,5 (66). Il est un microbicide à large spectre, agissant sur divers micro-organismes y compris les bactéries(gram+ et gram-), les virus, les spores, les mycobactéries et les champignons, en libérant l'iode directement sur la surface de micro-organisme ce qui entraîne la perte de leur contenu cytoplasmique et la désactivation des enzymes (66).

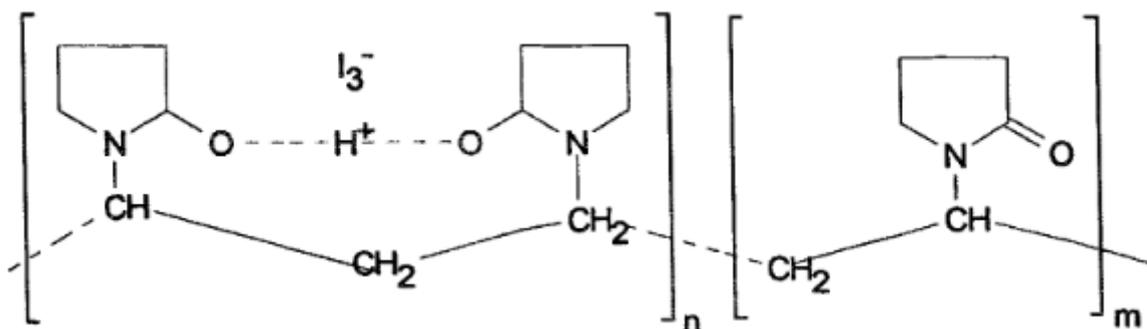


Figure 3:Structure chimique de la PVP-I(67)

I.4. Argiles

I.4.1. Généralités

A l'heure actuelle, les argiles connaissent un nouvel essor dans l'industrie pharmaceutique (68). Ce sont parmi les matières premières les plus utilisées par l'homme due à certaines caractéristiques telles que l'abondance dans la nature, la grande surface spécifique et la capacité d'échange cationique (10).

I.4.1.1. *Définition des argiles*

Le mot argile trouve son origine du mot grec "Argilos" dérivé de "Argos" qui veut dire blanc (69). Les argiles sont des produits de dégradation des roches siliceuses, de la désagrégation mécanique et physique puis par altération chimique (70). Ce sont des hydrosilicates d'Al, de Mg ou de Fer dont sa structure est composée d'empilement de feuillets de granulométrie varie de 2 à 4 microns (71).

I.4.1.2. *Classification des argiles*

Les argiles sont généralement classées dans des groupes dont chacun est constitué de plusieurs espèces. Parmi les argiles les plus connus on distingue (70, 71) :

- ❖ Les smectites renfermant la montmorillonite
- ❖ Les kaolinites
- ❖ Les illites
- ❖ Les vermiculites.
- ❖ Les sépiolites et attapulgites
- ❖ Le groupe des chlorites

I.4.2. Bentonite

En 1898, la bentonite a été découverte par W.C.Knight à Fort Benton aux Etats-Unis, d'où elle tient son nom. Elle se forme suite à la dévitrification des cendres volcaniques tombées dans l'eau (70).

La bentonite est largement utilisée comme un matériau de renforcement solide en raison de son effet non-toxique, de son faible coût et de sa grande capacité d'échange cationique (72). Des études récentes ont montré que l'association de ce type d'argile avec différents polymères a conduit à la conception des nanocomposites polymères/bentonite ayant une excellente résistance mécanique et une meilleure capacité d'absorption d'où le développement de nouveaux matériaux pharmaceutiques tels que les pansements (73).

I.4.2.1. *Composition chimique de la bentonite*

Selon les chercheurs, la bentonite brute est composée de plusieurs substances minérales tels que le quartz, la calcite, le feldspars, les zéolites ainsi que d'autres types d'argiles minérales dont la montmorillonite qui est le constituant majoritaire parmi ceux cités précédemment (68).

Les gisements de bentonite les plus connus et les plus importants se trouvent dans l'ouest d'Algérie, en particulier à Maghnia (74) dans la carrière de Hammam Boughrara. La composition chimique de la bentonite de Maghnia est donnée dans le tableau III

Tableau III: Composition chimique de la bentonite de Maghnia (75)

SiO ₂ %	Al ₂ O ₃ %	Na ₂ O %	CaO %	K ₂ O %	MgO %	Fe ₂ O ₃ %	Autre %
65,2	17,3	3	5	1,7	3,1	2,1	2,6

I.4.2.2. Structure et propriétés de la montmorillonite

La montmorillonite (MMT) est une argile, faisant partie du groupe des smectites possédant un réseau cristallin bien organisé. Ce réseau a été découvert après plusieurs recherches par Hofmant Endel et Wilm Marchal (71). La MMT est formée de deux couches tétraédriques centrées par le silicium, entre les deux couches tétraédriques se trouve une couche octaédrique centrée par l'aluminium se partageant des groupes d'hydroxyles et des atomes d'oxygène. Des molécules d'eau sont piégées dans l'espace inter-feuillets. Dans ces couches, l'ion Si^{+4} du feuillet tétraédrique de silice se substitue par l'ion Al^{+3} . Ce dernier se substitue dans le feuillet octaédrique d'aluminium par l'ion Mg^{+2} produisant une charge négative (70). Cette charge est équilibrée par l'adsorption de cations, entre les couches tels que Na^+ , K^+ , Ca^{+2} et Mg^{+2} . Ces cations peuvent être remplacés aisément par des cations organiques ou inorganiques tels que les principes actifs cationiques (68).

La structure de la MMT est schématisée comme suit (Figure 4) :

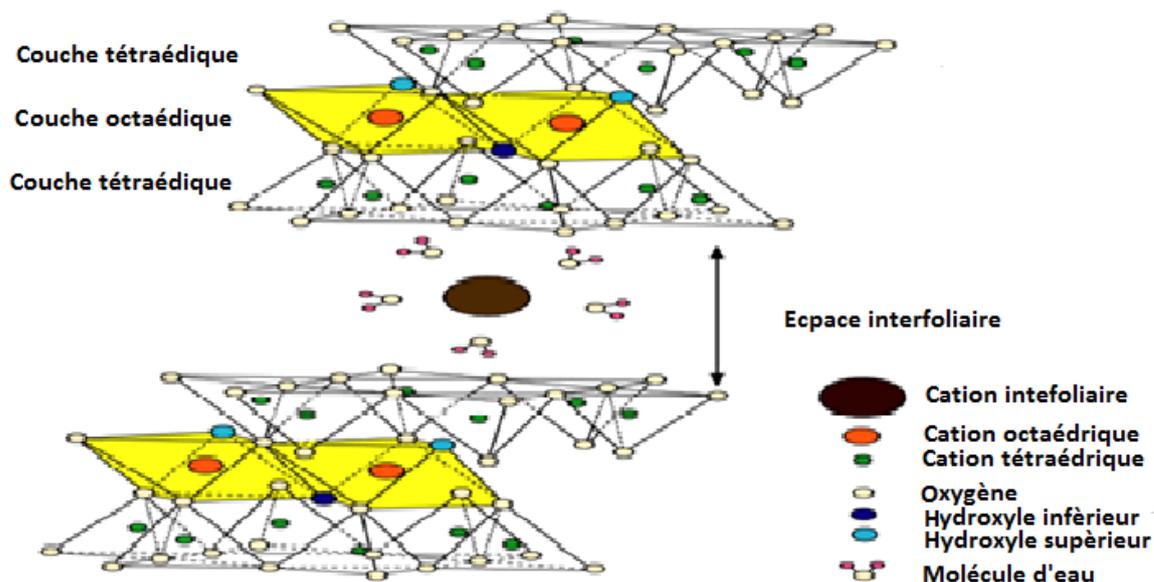


Figure 4: Représentation schématique de la structure de la montmorillonite (76)

La montmorillonite regroupe des propriétés plus intéressantes qui peuvent être résumées comme suit :

❖ Capacité de gonflement

Parmi ses propriétés les plus remarquables est sa capacité de gonfler dans l'eau pour former une masse gélatineuse et visqueuse (72). Ce gonflement est caractérisé par l'écartement des feuillets par l'entrée d'eau dans l'espace inter-foliaire (10). Ainsi, la montmorillonite peut absorber au minimum 20 à 30 fois son volume en eau (9). Cette propriété lui permet de former une suspension stable dans l'eau (77).

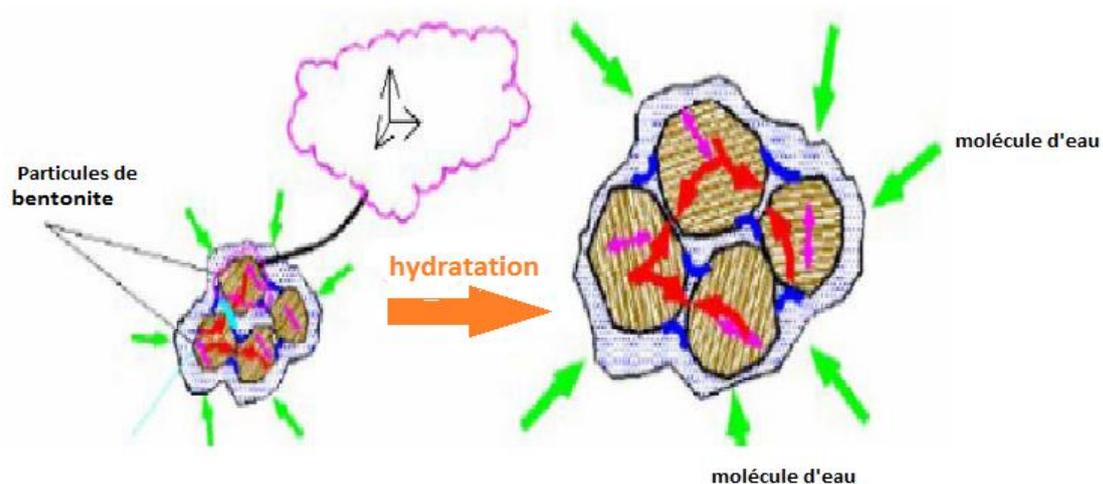


Figure 5 : Gonflement des argiles (74)

❖ Capacité d'échange cationique

En 1935, Marshall a montré que la montmorillonite possède une grande surface spécifique lui offrant une capacité d'échange cationique (CEC) élevée. Cette dernière dépend des dimensions des particules (68).

La capacité d'échange cationique concerne à la fois les cations de l'espace inter-foliaire et les cations de surface (78).

❖ La surface spécifique

La MMT est composée d'une surface externe contenant des particules argileuses et une surface interne qui correspond à l'espace inter-foliaire (76). L'augmentation de la surface spécifique est proportionnelle à la capacité de gonflement (68).

1.4.2.3. Applications de la bentonite

En raison de ses propriétés remarquables citées précédemment, les argiles connaissent un vaste champ d'application :

- Domaine pharmaceutique et médical: Leurs propriétés absorbantes permettent la conception des pansements à effets retardés (70).
- Cosmétologie : savons et shampoings et dentifrice (70).
- Peintures et vernis : émulsion (71).
- Industrie du pétrole : catalyseurs de cracking (71).
- Fabrication des boues de forage (71).
- Industrie alimentaire (71).
- Agriculture : produits insecticides et fongicides (79).
- Décoloration des huiles minérales et végétales (79).

I.5. Polymères hydrogels

Au cours de ces dernières décennies, l'emploi des polymères a considérablement progressé remplaçant souvent des matériaux traditionnels tels que les pansements et la gaze.

Le mot polymère est dérivé du mot grec qui veut dire "plusieurs parties". Il est formé de plusieurs unités chimiques dites "monomères". Ces derniers sont liés entre eux par des liaisons covalentes (80).

Les chercheurs ont montré que les polymères hydrogels sont d'excellents candidats pour la conception et le développement des nouveaux pansements (5).

Les hydrogels ont été parmi les biomatériaux les plus explorés et largement utilisés pour divers applications. Ce sont des réseaux macromoléculaires tridimensionnels très hydrophiles ayant la capacité d'absorber une grande quantité d'eau ou de fluides biologiques (52).

I.5.1. Types de polymères

La classification des hydrogels dépend de leurs propriétés physiques, méthode de préparation, origine et charges ioniques (81). La classification la plus utilisée est basée sur la nature des polymères (82).

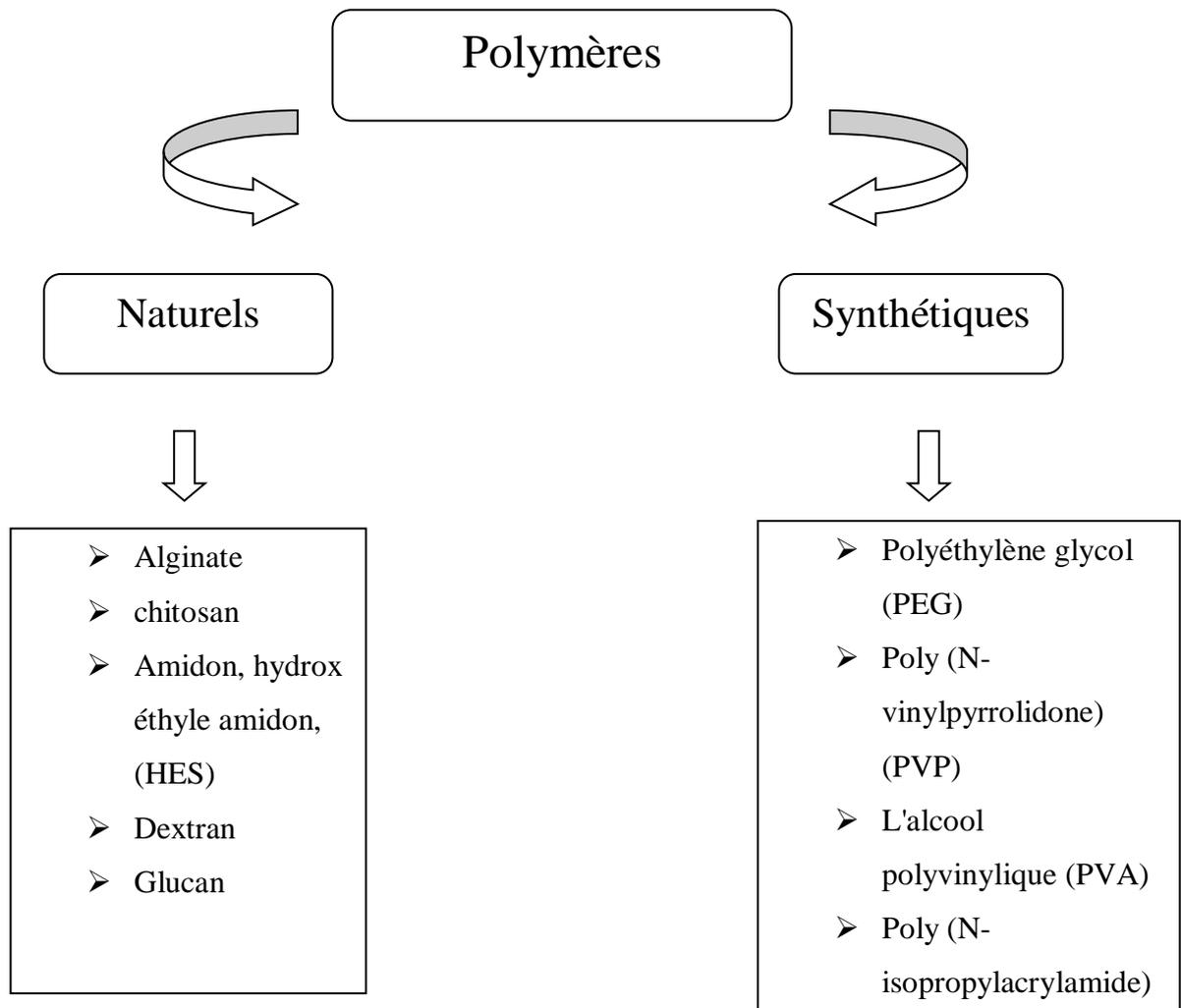


Figure 6: Classification des polymères

I.5.2. Caractéristiques des hydrogels

Récemment, les hydrogels ont envahi plusieurs domaines, dont le plus important est le domaine médical et cela en raison de leurs excellentes caractéristiques.

La biocompatibilité, la flexibilité, la biodégradabilité et la non-toxicité font des hydrogels un matériau très prometteur pour les pansements qui ont un effet thérapeutique actif sur les différentes étapes de la cicatrisation (46).

La présence des chaînes hydrophiles sont à l'origine de leur capacité d'absorber d'important volume d'eau et de fluides biologiques sans modification de structure de l'hydrogel (46).

Le réseau tridimensionnel des hydrogels permet de piéger des molécules bioactives (antibiotiques) lors de la formation des gels d'où leur utilisation dans le système de délivrance des médicaments (46).

Ils sont faciles à manipuler et ne sont pas couteux (71).

CHAPITRE II: Matériel et méthodes

II.1. Matériels

II.1.1. Matière première

➤ **Bentonite sodique (B-Na)**

La matière première utilisée est la bentonite appartenant à la famille de la montmorillonite extraite à partir du gisement bentonique de Hammam Boughrara (Tlemcen). Cet échantillon a subi un prétraitement puis une activation sodique afin d'obtenir une poudre fine, blanche notée B-Na.

➤ **Le polyvinyle alcool (PVA)**

Le PVA est un polymère synthétique qui se présente sous forme de cristaux. Parmi ses propriétés les plus marquées, on peut citer sa biocompatibilité, sa résistance, sa non toxicité et sa capacité de gonfler au contact avec l'eau ou les liquides biologiques (83).

Généralement, son poids moléculaire varie de 20 000 à 200 000 g/mol. Son point de fusion varie en fonction du taux d'hydrolyse, il est de 180°C-190°C pour les grades partiellement hydrolysés et de 228°C pour les grades entièrement hydrolysés (84).

À une température de 100°C, ce polymère se dégrade de façon lente et à 200°C sa dégradation est rapide.

Le PVA est soluble dans l'eau et l'alcool mais insoluble dans les solvants organiques.

Les caractéristiques physicochimiques du PVA utilisé dans notre travail sont résumées dans le tableau IV:

Tableau IV: Les caractéristiques du PVA

Formule chimique	Apparence	Poids moléculaire (PM)	La solubilité dans l'eau	Taux d'hydrolyse	Température de solubilité
$(C_2H_4O)_n$	-Solide de forme variable, -Inodore et blanc	80 000 g/mol	bonne	95%	90°C

➤ **Polyvidone iodée (PVP-I)**

La PVP-I utilisée fait partie des antiseptiques, formée de la combinaison d'un polymère PVP et d'iode. C'est une poudre brune rougeâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol mais insoluble dans l'éther. Sa formule chimique $(C_6H_9NO)_n \cdot (I_2)_m$.

➤ **Glycérol**

C'est un liquide incolore et visqueux. Pour notre formulation nous l'avons utilisé comme plastifiant(85). Le Conseil de l'Union International de la Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) définit le plastifiant comme une substance introduite dans une matière dans le but d'élever sa flexibilité et sa maniabilité.

➤ **Eau distillée**

II.1.2.Matériels utilisés

Pour la préparation et la caractérisation des films nous avons utilisé le matériel suivant :

- La verrerie : ballons, éprouvettes, béchers, fioles, cristalliseur, réfrigérant, spatule en bois et des barreaux magnétiques.
- Balance analytique (marque: OHAUS, model PAJ1003)
- Agitateur magnétique
- Bain ultrason
- Agitateur magnétique avec plaque chauffante
- Etuve à plateau ISO9001 de model LDO-0809
- Boites de pétri en plastique 90 mm

Appareils de caractérisation

- Diffractomètre Rigaku Miniflex 600
- Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (Agilent Technologies, Cary 600)

II.2. Méthodes

Ce travail a été réalisé au sein de Laboratoire de Recherche Toxicomed. Dans cette partie nous allons décrire la démarche de la conception de plusieurs films ainsi que leurs caractérisations par différentes méthodes.

II.2.1. Préparation des films

Plusieurs films ont été préparés avec des compositions différentes.

II.2.1.1. *Préparations des films à base de PVA 10%*

Dans un ballon à fond rond, une masse de PVA est dispersée dans un volume d'eau distillée sous agitation magnétique et à température ambiante puis 1,5% de glycérol a été additionné au mélange. Ce dernier a subi un chauffage sous reflux à 90°C en gardant l'agitation jusqu'à dissolution complète du PVA.

Après avoir diminué la température, le mélange a été coulé dans une boîte de pétri de en plastique de 90mm de diamètre. Ensuite, la boîte a été placée dans un sonicateur pendant 30min pour éliminer les bulles d'air. La préparation a été laissée sécher à température ambiante.

Nous avons répété le même protocole mais sans ajouter du glycérol.

Tableau V: Films élaborés à base de PVA

Films	Composition
P1	10%PVA seul
P2	10%PVA+glycérol

II.2.1.2. Préparation des films à base de PVA et bentonite 1%

Sous agitation magnétique modérée et à température ambiante, 1% de bentonite sodique a été mis en suspension dans l'eau distillée.

Le PVA a été ensuite ajouté progressivement sous agitation continue puis le glycérol a été additionné.

Le mélange précédent a subi un chauffage sous reflux à 90°C tout en poursuivant l'agitation jusqu'à dissolution complète du PVA. Après le refroidissement, la préparation a été coulée dans une boîte de pétri en plastique de 90mm de diamètre. Ensuite, la boîte a été placée dans un sonicateur pendant 30min pour éliminer les bulles d'air.

La préparation a été laissée sécher à température ambiante.

Nous avons préparé trois films en gardant le pourcentage constant de la bentonite 1% tout en variant le pourcentage du PVA :

Tableau VI: Films élaborés à base de PVA et B-Na 1%

Films	PVA
P3	6%
P4	8%
P5	10%

II.2.1.3. Préparation des films à base de PVA, bentonite et PVP-I 10%

Au début, la bentonite a été dispersée dans l'eau distillée sous agitation pendant 1h. La PVP-I a été ajoutée progressivement jusqu'à ce qu'elle soit complètement dissous dans

l'eau, puis les autres composants, PVA et glycérol, ont été ajoutés avant de soumettre la préparation à un chauffage sous reflux à 90 °C (86).

Le mélange refroidi a été coulé dans une boîte de pétri en plastique de 90 mm de diamètre. Une sonication de 30min a permis d'éliminer les bulles d'air.

La préparation a été laissée à l'air libre jusqu'à l'obtention d'un film.

Dans cette partie de notre travail nous avons synthétisés quatre films où nous avons gardé le même pourcentage de PVP-I 10% en variant les pourcentages de bentonite et de PVA.

Tableau VII: Films élaborés à base de PVA/B-Na et PVP-I 10%

Films	Bentonite	PVA
F1/4	1%	4%
F1/6		6%
F2/4	2%	4%
F2/6		6%

II.2.2. Caractérisation et contrôle de l'efficacité des films

II.2.2.1. *Caractérisation des films*

Plusieurs méthodes d'analyse ont été effectuées afin de caractériser les films préparés.

II.2.2.1.1. La Diffraction des Rayons X (DRX)

La diffraction de rayon X (DRX) est une méthode d'analyse qualitative et quantitative essentielle qui permet de déterminer de la structure atomique et d'étudier la cristallinité des phases solides. Cette technique est basée sur les interactions de la structure cristalline de l'échantillon avec des rayons de courte longueur d'onde (87). Elle est parmi les techniques les plus utilisées et les plus précises.

Son principe (DRX) est basé sur la loi de Bragg :

$$n\lambda = 2d\sin\theta$$

θ : la moitié de l'angle de déviation.

n : un nombre entier nommé «ordre de diffraction»

λ : la longueur d'onde du rayonnement.

d_{hkl} : distance entre deux plans d'indice de Miller hkl en Å.

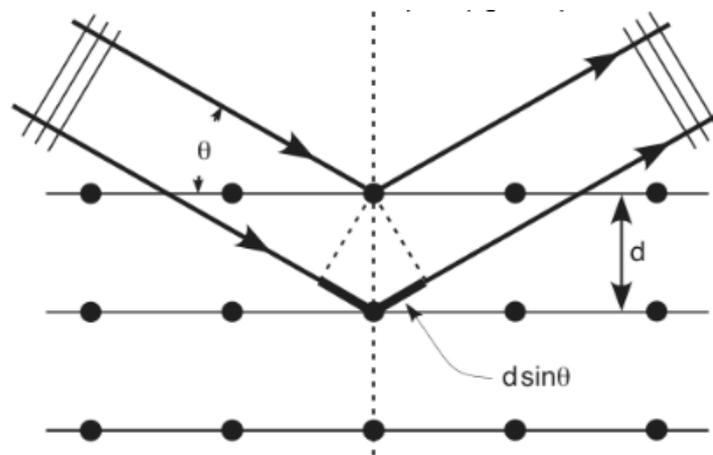


Figure 7: Schéma du principe de la DRX (88)

Elle consiste à enregistrer l'intensité des rayons diffractés par un échantillon selon l'angle entre les rayons incidents et l'échantillon. Selon cette loi, chaque sommet peut être associé avec un plan atomique imaginaire. Ces plans sont indiqués par les indices de Miller (hkl). De la même manière ces indices (hkl) peuvent être associés avec les sommets de diffraction, parlant donc de l'indexation des sommets (71).

Nos analyses ont été effectuées en utilisant un diffractomètre de type Rigaku Miniflex 600.

Les films préparés ont été coupés en forme de rectangles de 2cm x 2cm et placés sur une lame de verre. Ensuite, les spectres DRX ont été enregistrés.

Le balayage a été effectué dans une plage d'analyse comprise entre $2^{\circ} < 2\theta < 80^{\circ}$, avec un angle d'incidence $\theta = 0,5^{\circ}$ et un pas de déplacement de 0.02° avec une vitesse de $2^{\circ}/\text{mn}$.



Figure 8: Appareil de diffraction des rayons X (DRX)

II.2.2.1.2. La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR)

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR) est une technique d'identification permettant l'irradiation de l'échantillon solide par un faisceau infrarouge à large bande de fréquences. Grâce à l'absorption aux longueurs d'ondes caractérisant les vibrations de liaisons chimiques, Cette technique consiste à déterminer les fonctions chimiques présentes dans l'échantillon. Les résultats obtenus par cette technique sont représentés par l'intensité de la lumière transmise en fonction du nombre d'onde ν .

Les rayons pénètrent à l'intérieur de l'échantillon, subissant des effets d'absorption, réflexion, diffusion, réfraction et puis une réémission dans toutes les directions d'un espace (70).

Les spectres d'absorption ont été réalisés dans le domaine moyen de l'infrarouge compris entre 400 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} .

II.2.2.2. *Contrôle de l'efficacité des films*

II.2.2.2.1. Capacité d'absorption des films

La capacité d'absorption de l'eau (C.abs) des échantillons a été mesurée suivant la méthode de la Pharmacopée britannique. Un carré d'un centimètre de chaque formule étudiée a été découpé, puis pesé (M). Ensuite, il a été immergé dans 10mL d'eau distillée à 25°C, puis analysé à différents intervalles de temps (1h, 2h, 24h, 48h et 72h). A chaque temps, l'échantillon a été retiré et le liquide retenu à sa surface a été absorbé avec du papier filtre avant d'être repesé de nouveau (M') (89).

$$\mathbf{C.abs (\%) = (M'-M) / M \times 100}$$

Avec :

M : masse sèche

M' : masse humide

II.2.2.2.2. Etude de la libération in vitro d'iode à partir des films :

La libération d'iode à partir des films à base de PVA/B-Na/PVP-I 10% a été étudiée sur une période de 48 heures à l'abri de la lumière. Un carré d'un centimètre de côté de chaque formule étudiée a été découpé puis immergé dans 5mL d'eau distillée. Le milieu de libération a été prélevé à différents intervalles de temps (1h, 2h, 24h et 48h).

L'iode libéré a été dosé par la méthode titrimétrique recommandée par la Pharmacopée européenne XI (6) qui consiste à doser la PVP-I en milieu acide et en présence d'amidon comme indicateur par une solution de thiosulfate de sodium (Na₂SO₄) de 0.1M jusqu'à décoloration complète. La réaction suivante montre la réduction d'iode par thiosulfate :

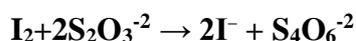




Figure 9: Les étapes du dosage de PVP-I par thiosulfate de sodium

II.2.2.2.3. L'activité antibactérienne

L'activité antibactérienne des films a été testée en utilisant la cinétique de croissance sur milieu liquide. Deux souches bactériennes de références ont été utilisées: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Escherichia coli* ATCC 25912.

➤ Conditions de croissance

L'inoculum bactérien a été préparé à partir d'une culture jeune de 18 à 24 h sur gélosé nutritive. 3 à 5 colonies bien distinctes ont été suspendues dans l'eau physiologique 0.85 %, ensuite, la suspension a été ajustée au standard 0.5 McFarland avec un spectrophotomètre à 600 nm et qui correspond à une densité optique de 0.08 – 0.1. La suspension bactérienne contient ainsi approximativement $1 \text{ à } 2 \times 10^8$ UFC/ml.

➤ Cinétique de croissance sur milieu liquide

La cinétique de croissance sur milieu liquide a été utilisée pour déterminer le pouvoir inhibiteur des différents films selon la méthode de **Salleh et Muhamad (90)** avec quelques modifications. Les films de (30 mm × 30 mm) ont été placés dans un tube à centrifuger contenant 30 mL du bouillon Muller Hinton, ensuite, 80 µL de chaque suspension bactérienne (10^8 CFU/mL) ont été ajoutés et incubés à 37°C. Afin d'obtenir une courbe de croissance bactérienne de 72h d'incubation, 1mL de chaque tube a été prélevés chaque 24h d'incubation et la densité optique (lu 600 nm) a été déterminée. En parallèle, les suspensions bactériennes sans film ont été utilisées comme contrôle.

CHAPITRE III: Résultats et discussion

III.1. Films placébo

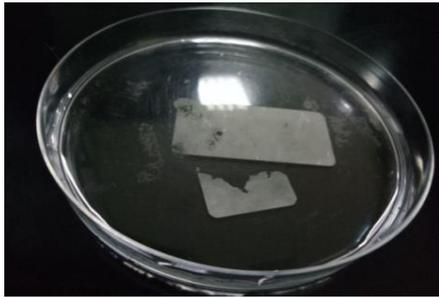
Plusieurs films ont été préparés afin de sélectionner une matrice convenable à incorporation du principe actif.

III.1.1. Film PVA 10%

III.1.1.1. Caractère organoleptique

Les films élaborés ont présenté des caractéristiques résumées dans le tableau ci-dessous

Tableau VIII: Caractère visuel des films à base de PVA 10%

Films	Caractéristiques	Photo
P1	<ul style="list-style-type: none"> - Couleur : transparent. - Surface avec quelques bulles d'air. - Bords irréguliers avec rétrécissement. - Diamètre < 90 mm. 	
P2	<ul style="list-style-type: none"> - Couleur : transparent. - Surface lisse sans bulles d'air. - Bords réguliers sans rétrécissement - Diamètre : 90 mm. 	

D'après les résultats du Tableau ci-dessus, nous avons constaté que le glycérol a permis de régler le problème de rétrécissement des films et par conséquent nous l'avons gardé dans le procédé de préparation de tous les films.

III.1.1.2. Spectroscopie Infra Rouge à Transformer de Fourier (FTIR)

La figure 10 représente les résultats d'analyse FTIR du film à base du PVA 10% (P2) :

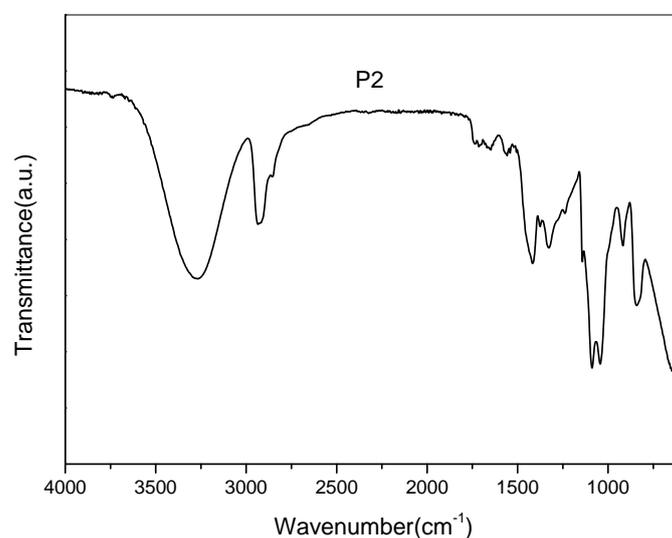


Figure 10: Spectre FTIR du film PVA 10%

Le spectre du PVA 10% (figure 10) a montré plusieurs bandes caractéristiques à savoir :

- Une large bande à 3359cm^{-1} correspondant à la vibration d'étirement du groupe hydroxyle O-H (91).
- Une bande moyennement intense à 2985cm^{-1} qui caractérise l'étirement de la liaison C-H aliphatiques (92).
- Une bande très faible à 1787cm^{-1} correspond à la vibration d'étirement C=O du groupe acétate restant du PVA non hydrolysé (93).
- Une forte bande d'absorption à 1159cm^{-1} est attribuée à la vibration de la liaison C-O (92).

III.1.1.3. Diffraction des rayons X (DRX)

L'analyse par diffraction des rayons x permet d'étudier la cristallinité de polyvinyle alcool.

La figure ci-dessous illustre le diffractogramme DRX du film PVA 10% :

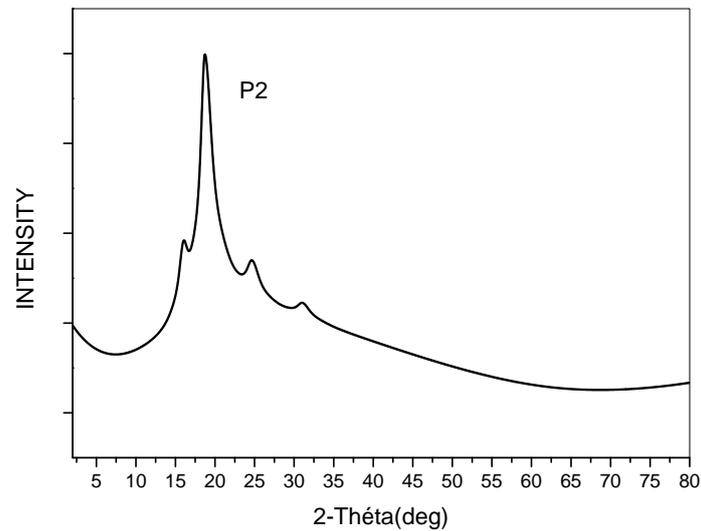


Figure 11: Diffractogramme du film PVA 10%

Le spectre de la DRX du PVA 10% (P2) (Figure 11) a montré un pic à $2\theta = 18,71^\circ$ ($d = 4,74$ Å) caractérisant le PVA

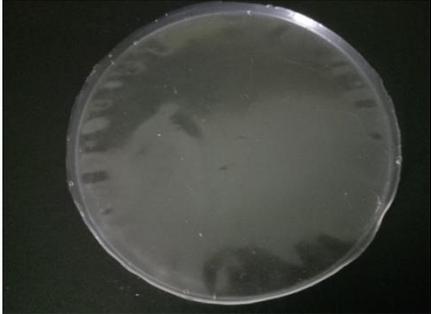
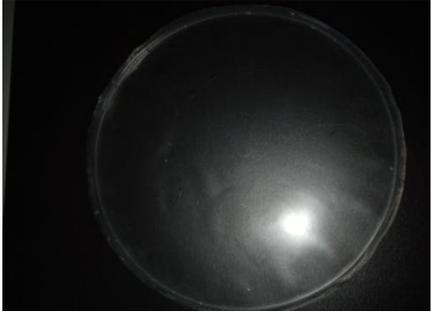
.

III.1.2. Films PVA/B-Na 1%

III.1.2.1.1. Caractère organoleptique

Le tableau IX représente les différentes caractéristiques des films PVA/B-Na 1% :

Tableau IX: Caractère visuel des films à base de PVA /B-Na1%

Films	Caractéristiques	Photo
P3	<ul style="list-style-type: none"> - Couleur : transparent. - Surface lisse. - Bords réguliers. -Aucun retrecissement - Diametre : 90 mm. -film fin. 	
P4	<ul style="list-style-type: none"> - Couleur : transparent. - Surface lisse. - Bords réguliers. -Aucun retrecissement - Diametre : 90 mm. - film moyennement fin 	
P5	<ul style="list-style-type: none"> - Couleur : transparent. - Surface lisse. - Bords réguliers. -Aucun retrecissement - Diametre : 90 mm. -film un peu épais. 	

III.1.2.2. Spectroscopie Infra Rouge à Transformer de Fourier :

Les résultats d'analyse FTIR des films à base de PVA/B-Na 1% avec des pourcentages de PVA 6%, 8% et 10% notés P3, P4 et P5 respectivement sont représentés dans la figure 12 :

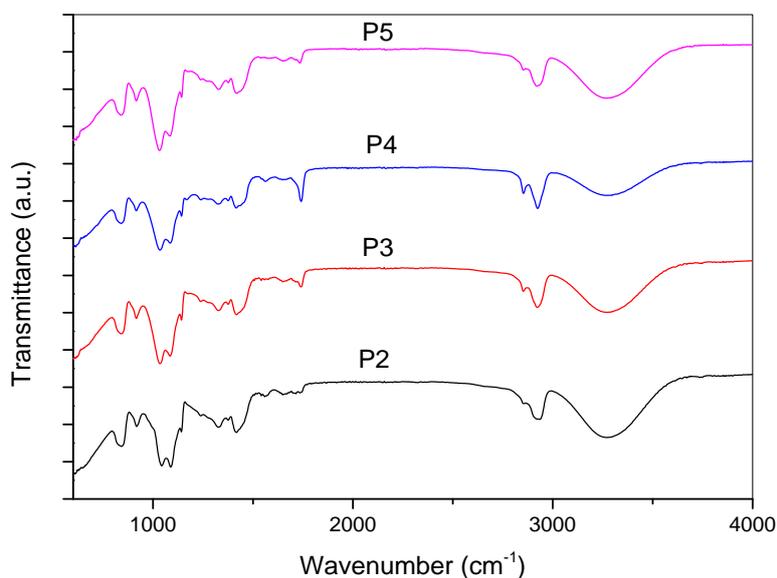


Figure 12: Spectres FTIR des films PVA/B-Na 1%

Les spectres des films PVA/B-Na 1% (Figure 12) ont montré l'apparition des bandes caractéristiques du PVA (mentionnées dans la figure 10 qui correspond au spectre FTIR de film PVA 10%) avec deux nouvelles bandes caractérisant la B-Na:

-Une bande de faible intensité située à 1685cm^{-1} correspond à la déformation du groupement O-H de la B-Na (94).

-Une bande intense à 1058cm^{-1} caractérise la vibration d'étirement de la liaison Si-O présente dans la MMT (94).

III.1.2.3. Diffraction des rayons X

La figure 13 représente les diffractogrammes des films à base de PVA/B-Na 1% :

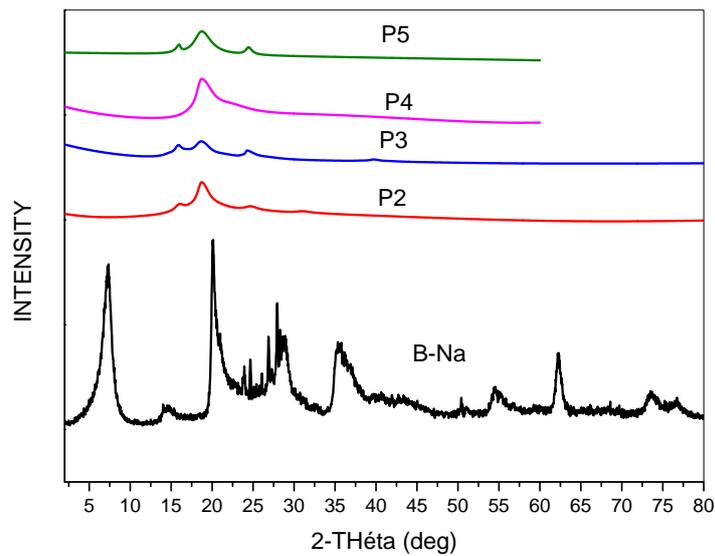


Figure 13: Diffractogrammes des films PVA/B-Na 1%

D'après les résultats de la diffraction des rayons X, nous avons remarqué que tous les films PVA/B-Na 1% (P3, P4 et P5) (figure 13) présentaient un pic à $2\theta = 18.71^\circ$ ($d = 4,74 \text{ \AA}$) caractérisant le PVA

Le pic caractéristique de la MMT situé dans la plage de $3^\circ < 2\theta < 10^\circ$ selon la littérature (95) n'apparaît pas sur ces diffractogrammes donc l'ajout de la bentonite au polymère a entraîné la disparition de ce pic. Ceci peut être expliqué par l'exfoliation de la bentonite dans la matrice polymérique (83).

La figure 14 ci-dessous explique le phénomène d'exfoliation qui s'est produit entre B-Na et le polymère

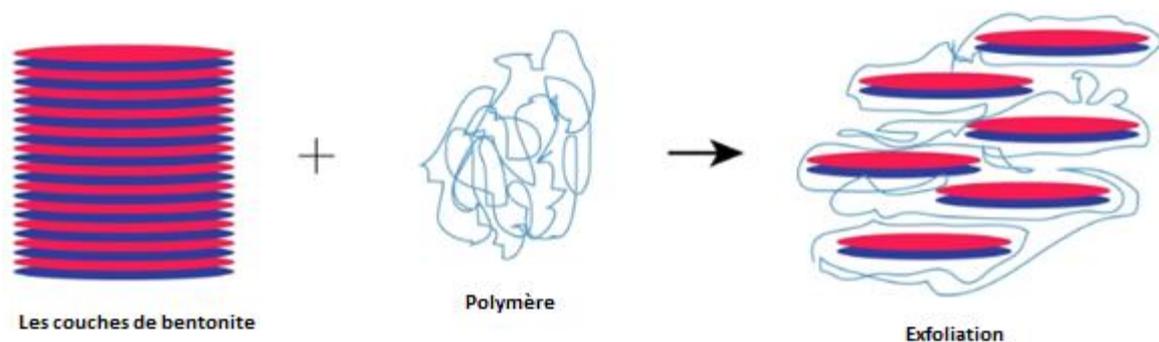


Figure 14: schéma illustrant le phénomène d'exfoliation

III.1.2.4. Capacité d'absorption des films PVA/B-Na 1%

La capacité d'absorption des films préparés a été évaluée dans l'eau distillée à 25°C. Ceci a été étudié sur une période de 72h.

Les courbes de capacité d'absorption en fonction du temps sont illustrées dans la figure 15 ci-dessous :

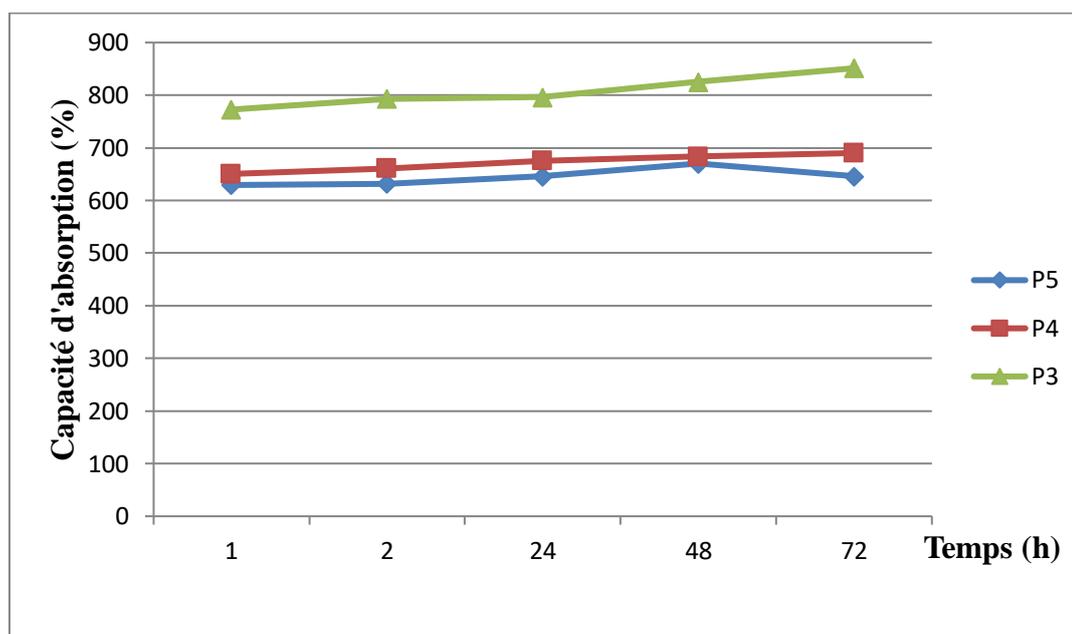


Figure 15: Courbes de la cinétique d'absorption des films PVA/B-Na 1% à différents pourcentages en PVA

Les courbes de la cinétique d'absorption des films à base de PVA /B-Na 1% (Figure 15) ont montré un taux d'absorption autour de 650% pour les films P4 et P5 et de 800% pour le film P3.

En effet, la capacité d'absorption du film P3 (PVA6% /B-Na1%) a eu une augmentation de 21% à partir d'1h jusqu'à 2h ensuite, elle s'est stabilisée de 2h jusqu'à 24h. Entre 24h et 72h, un taux d'absorption de 55% a été enregistré.

Concernant les films P4 (PVA8% /B-Na1%) et P5 (PVA10% /B-Na1%), cette capacité a augmenté légèrement et de façon continue au cours du temps étudié et elle était plus ou moins élevée pour le film P4 par rapport au film P5 atteignant le taux d'absorption de 650% pour P4 et 680% pour P5.

Les résultats indiqués dans la figure 15 ont montré que la capacité d'absorption est inversement proportionnelle à la quantité du PVA, ce qui peut être expliqué par une augmentation de la difficulté de pénétration des molécules H₂O dans le réseau polymérique lorsque le pourcentage en PVA augmente. Par conséquent, nous avons opté de terminer le reste du procédé par la plus faible proportion du PVA (6%).

III.2. Films à base de principe actif

Nous avons préparé des films à base de PVA/B-Na où nous avons incorporé 10% de la povidone- iodée (PVP-I).

III.2.1. Caractère organoleptique des films

Les caractéristiques des films PVA/B-Na/PVP-I 10% sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau X: Caractère visuel des films à base de PVA/ B-Na/PVP-I 10%

Films	Caractéristiques	Photo
F1/4	<ul style="list-style-type: none"> - Couleur : brun rougeatre. - Surface lisse. - Bords reguliers sans retrecissement. - Diametre : 90 mm. -Film moyennement fin. 	
F1/6	<ul style="list-style-type: none"> - Couleur : brun rougeatre. - Surface lisse. - Bords reguliers sans retrecissement. - Diametre : 90 mm. -Film moyennement fin. 	

F2/4	<ul style="list-style-type: none">- Couleur : brun rougeatre.- Surface lisse.- Bords reguliers sans retrecissement.- Diametre : 140mm.- Film cassant \Rightarrow nous avons pu récupérer que quelques morceaux.	
F2/6	<ul style="list-style-type: none">- Couleur : brun rougeatre.- Surface lisse.- Bords reguliers sans retrecissement- Diametre : 90 mm.- Film peu épais.	

III.2.2. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier FTIR

La figure 16 montre les spectres FTIR obtenus pour les films PVA/B-Na/ PVP-I 10% notés

F1/4, F1/6, F2/4 et F2/6:

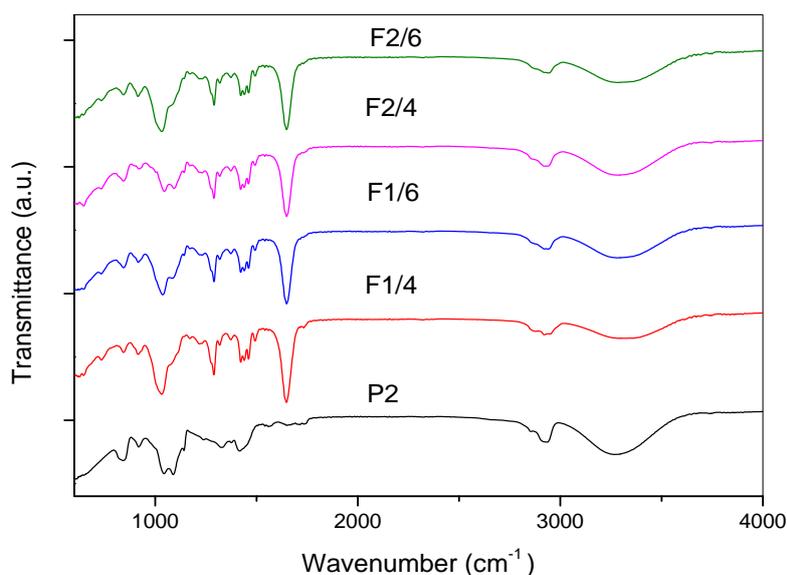


Figure 16: Spectres FTIR des films PVA/B-Na/PVP-I 10%

Les résultats de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier des films contenant la PVP-I ont montré les mêmes bandes caractéristiques du PVA et B-Na observées dans les spectres (P2, P3, P4 et P5). En plus de ces bandes, nous avons remarqué l'apparition d' :

-Une bande très intense à 1797 cm^{-1} attribuée à la vibration d'étirement de la liaison C=O du PVP-I (6).

-Une bande de 1307 cm^{-1} caractérisant la liaison C-N du PVP-I (91).

-Décalage de la bande de vibration de la liaison C-O à 1135 cm^{-1} (6).

III.2.3. Diffraction des rayons X

Les spectres de diffraction des rayons X des films préparés à base de PVA/B-Na/PVP-I 10% sont présentés dans figure 17 :

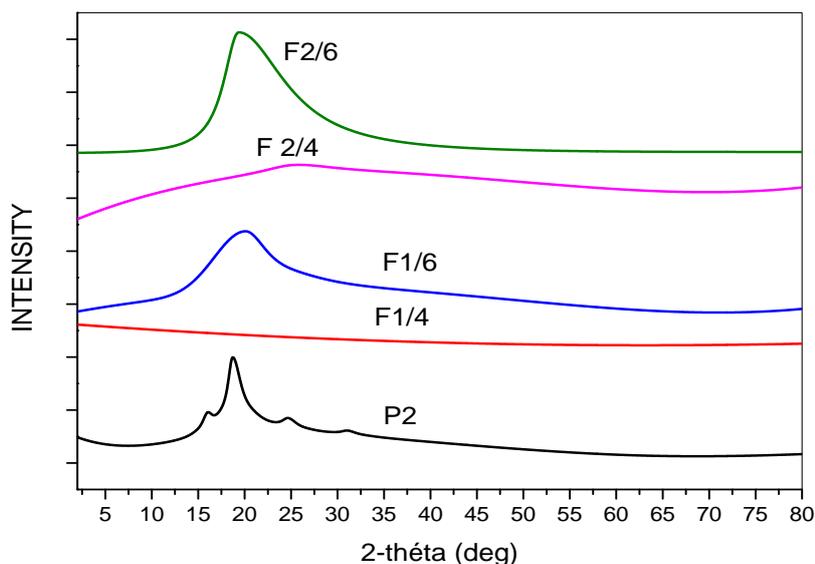


Figure 17: Diffractogrammes des films PVA/B-Na/PVP-I 10%

L'analyse DRX des films F1/4, F1/6, F2/4 et F2/6 (Figure 17) a montré des résultats différents :

D'une part, les spectres des films F1/6 (1% B-Na, 6% PVA) et F2/6 (2% B-Na, 6% PVA) ont montré un décalage du pic caractéristique du PVA situé à ($2\theta = 18.71^\circ/d = 4,74 \text{ \AA}$) vers la région des hauts angles avec une légère diminution de la distance inter lamellaire où 2θ a augmenté à $20,04^\circ$ avec $d = 4,42 \text{ \AA}$. Ce déplacement s'est dû peut être à la formation de plus de la liaison hydrogène entre le groupement hydroxyle du PVA et le groupement carbonyle de la PVP-I (92).

D'autre part, nous avons remarqué la disparition totale de ce pic dans les films F1/4 (1% B-Na, 4% PVA), F2/4 (2% B-Na, 4% PVA). Ceci peut être expliqué par une perte de cristallinité du PVA ou une faible quantité du PVA utilisé (4% de PVA) (96).

III.2.4. Capacité d'absorption

Un pansement idéal est tenu d'absorber l'exsudat de la plaie afin d'éviter le phénomène de macération, ainsi que pour prévenir le risque d'apparition d'une infection.

La figure 18 ci-dessous montre l'aspect du film avant et après le gonflement.

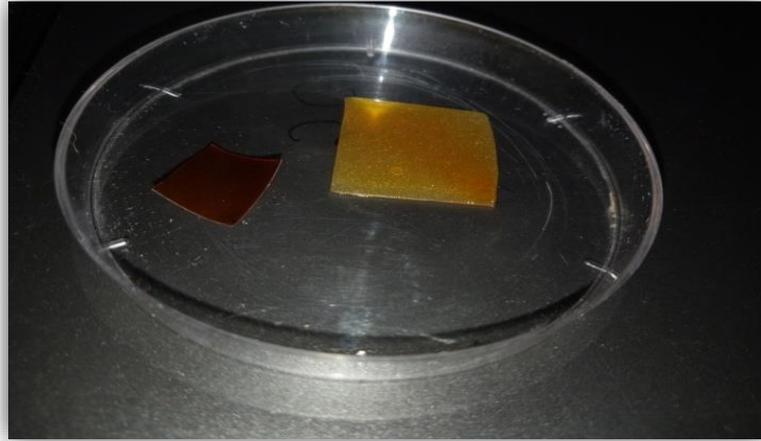


Figure 18: Echantillon de Film avant et après l'absorption de l'eau

Les courbes représentant la capacité d'absorption en fonction de temps sont illustrées dans la figure 19 :

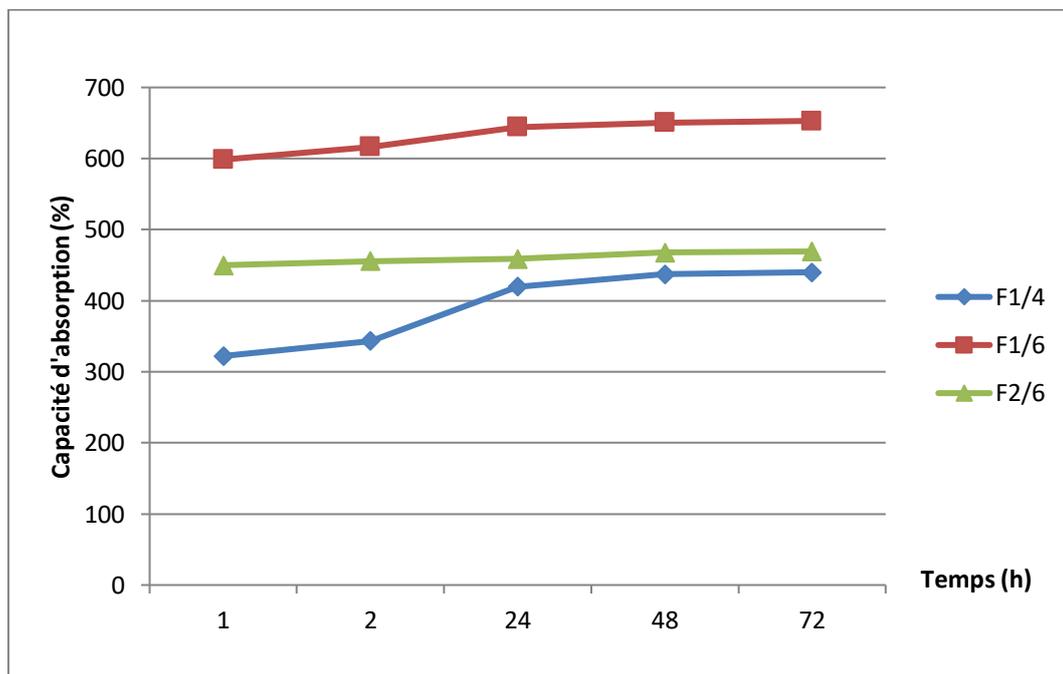


Figure 19: Courbes de la cinétique d'absorption des films PVA/B-Na/PVP-I 10% à différents pourcentages de PVA et de bentonite

La capacité d'absorption des films à base de PVA/B-Na/PVP-I 10% varie d'un film à un autre (Figure 19).

La capacité d'absorption du film F1/4 (1% B-Na/4%PVA/10%PVP-I) est accru de façon continue à partir d'1h et au-delà de 24h, elle s'est stabilisée atteignant les 450%. Alors que pour le film F2/6 (2% B-Na/6%PVA/10%PVP-I), cette capacité a été plus ou moins élevée par rapport au film F1/4. Tandis que le film F1/6 (1% B-Na/6%PVA/10%PVP-I) avait une bonne capacité d'absorption allant jusqu'à 650%.

Selon les résultats obtenus, nous avons conclu que les films formulés avec une quantité croissante du PVA et pourcentage faible de bentonite (1%) présentaient un gonflement important.

III.2.5. Test de libération d'iode

L'étude de profil de la libération d'iode à partir des films PVA/B-Na/PVP-I 10% a permis de contrôler la diffusion du principe actif au cours du temps.

La figure 20 représente la cinétique de libération d'iode en fonction du temps :

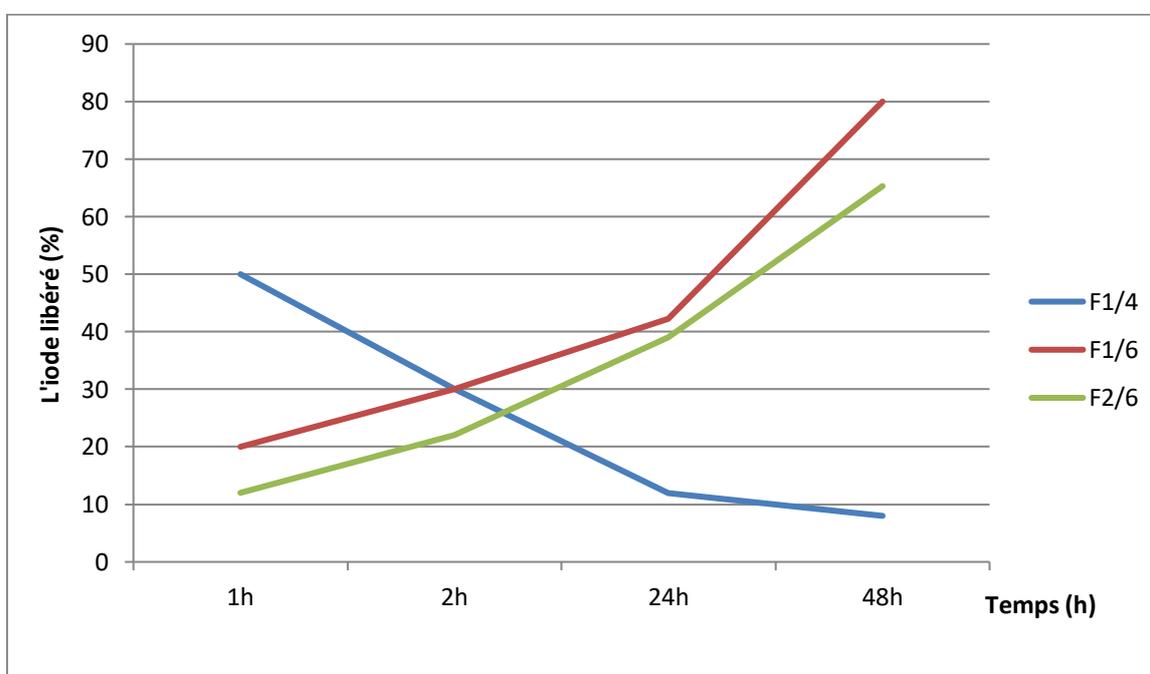


Figure 20: Courbes représentant la cinétique de libération in vitro d'iode à partir des films PVA/B-Na/PVP-I 10%

La cinétique de libération d'iode à partir des films PVA/B-Na/PVP-I 10% a variée d'un film à un autre (Figure 20).

Pour le film F1/4 (1% B-Na/4% PVA/10% PVP-I), une libération importante d'iode a été constatée durant les premières heures tandis qu'elle a été longue pour les films F1/6 (1% B-Na/6% PVA/10% PVP-I), et F2/6 (2% B-Na/6% PVA/10% PVP-I). Ce retard de libération s'est peut-être expliqué par l'augmentation de pourcentage du PVA.

En comparant les films F1/4 (1% B-Na/4% PVA), F1/6 (1% B-Na/6% PVA) et F2/6 (2% B-Na/6% PVA), nous avons observé que l'augmentation du pourcentage de PVA et de B-Na a permis de ralentir la libération d'iode et d'obtenir une libération prolongée mieux contrôlée. Donc nous pouvons dire que le F1/6 est meilleur que le F2/6 dans la libération d'iode.

III.2.6. L'activité antibactérienne :

La povidone iodée (PVP-I) a été choisie comme principe actif dans les films vu son large spectre antimicrobien : bactéries, levures, moisissures, champignons et certains virus. Les résultats de l'activité antibactérienne des films sont représentés dans les graphes ci-dessous :

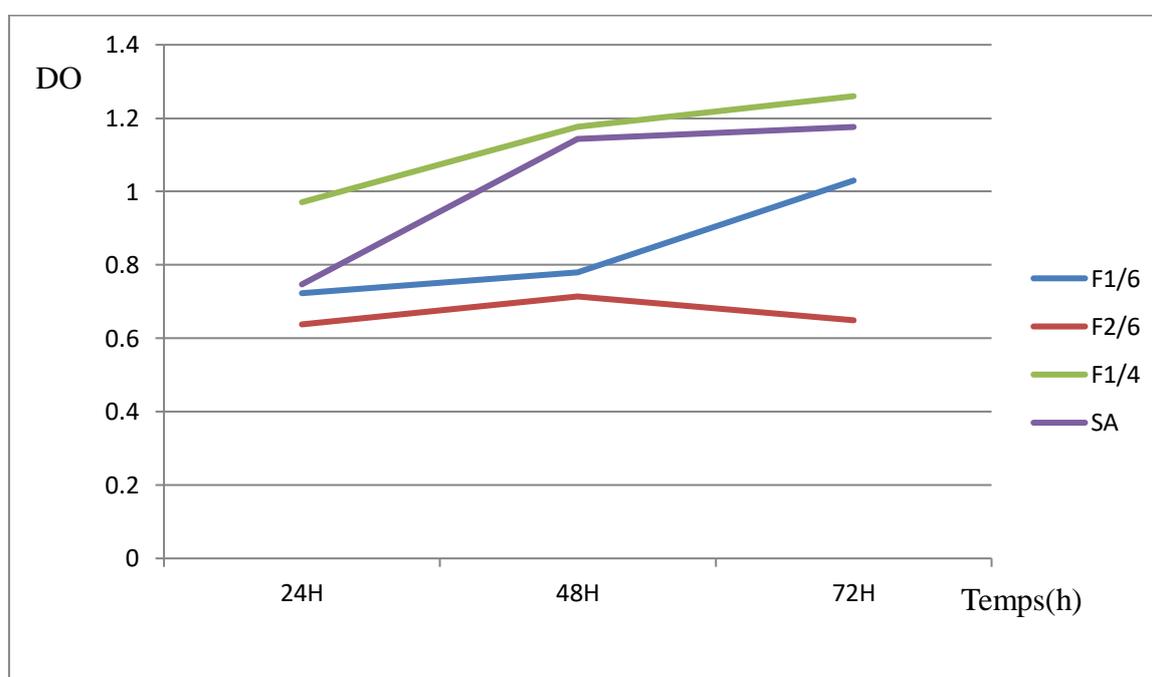


Figure 21: L'activité antibactérienne des films vis-à-vis de *S. aureus* durant 72 heures d'incubation

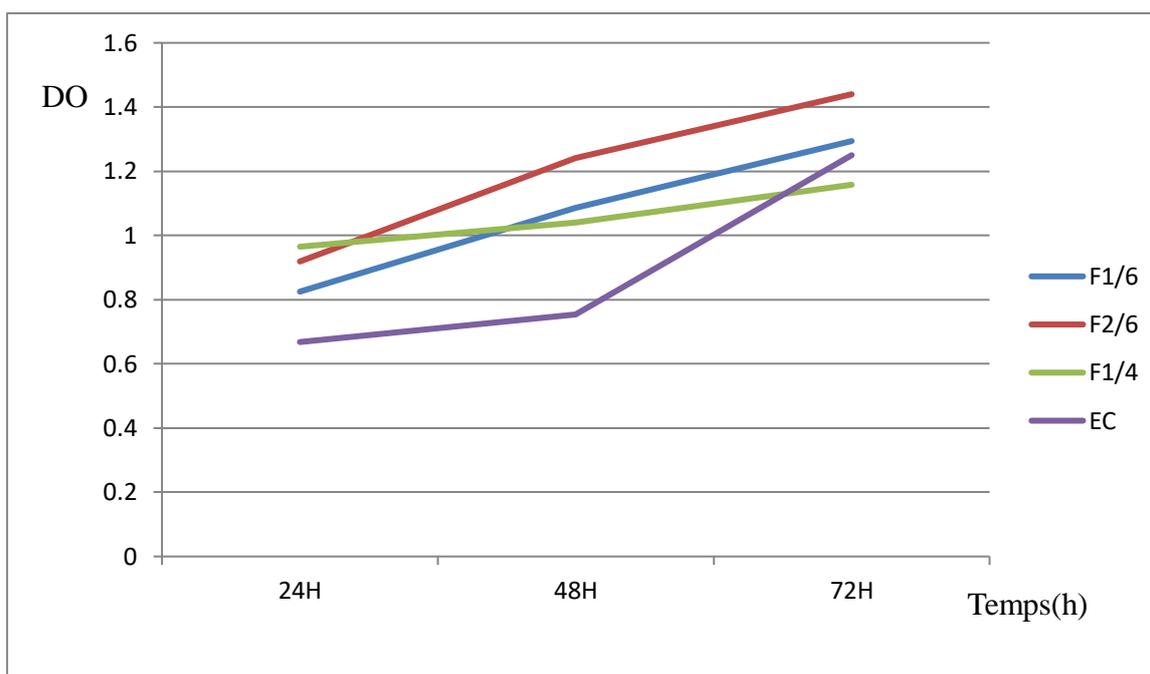


Figure 22: L'activité antibactérienne des films vis-à-vis d'*E. Coli* durant 72 heures d'incubation

Selon les figures on constate que l'activité antibactérienne varie d'un film à un autre et cela est lié à leurs compositions. Concernant *S. aureus*, les films F1/6 et F2/6 avaient une meilleure activité ; où les DO obtenues étaient nettement inférieures comparée à la DO du contrôle négatif. En revanche, le film F1/4 n'avait aucune activité, en fait les DO obtenues étaient supérieures par rapport à la DO du contrôle négatif.

Pour *E. coli*, l'activité antibactérienne était nulle pour les films F1/4, F1/6 et F2/6 où les DO obtenues étaient supérieures à la DO du contrôle négatif. En revanche, F1/4 avait une inhibition d'*E. Coli* après les 72h.

En recensant les résultats obtenus, on conclue que les films F1/6 (1% B-Na/6% PVA) et F2/6 (2% B-Na/6% PVA) démontraient un potentiel antibactérien vis-à-vis du *S. aureus* mais aucun effet sur *E. coli*.

Le film F2/6 avait un meilleur effet antibactérien après les 48h que F1/6

Conclusion

Conclusion

L'objectif de notre travail était de concevoir et évaluer des films à base de bentonite, PVP-I et d'un polymère biocompatible et biodégradable noté PVA destiné au traitement des plaies exsudatives.

Deux films ont été préparés à base de PVA 10%, l'un avec le glycérol et l'autre sans glycérol.

L'aspect organoleptique de ces deux films a permis de déduire que le glycérol améliore les propriétés du système polymérique.

Trois films à base de PVA /B-Na ont été formulés en fixant le pourcentage de la B-Na à 1% et en variant celui du polymère : 6, 8 et 10%.

En comparant le profil de gonflement de ces trois films, nous avons constaté que la diminution de pourcentage du PVA a entraîné l'augmentation de la capacité de gonflement. Par conséquent, les plus faibles proportions du PVA (4% et 6%) ont été sélectionnées afin de terminer le reste du procédé.

Quatre films à base de PVA /B-Na/PVP-I ont été élaborés en variant les pourcentages de polymère et de Bentonite tout en gardant le pourcentage de PVP-I à 10%.

Tous les films élaborés ont été caractérisés par deux techniques : FTIR et DRX. Cette caractérisation a été complétée par des observations macroscopiques, des tests de gonflement dans l'eau distillée, un test de libération d'iode et une étude de l'activité antibactérienne.

Les films préparés ont présentés une meilleure morphologie : forme ronde sans aucun rétrécissement.

L'analyse DRX des films à base PVA/B-Na et PVA/B-Na/PVP-I a montré l'apparition du pic caractéristique de PVA à $2\theta=18,71^\circ$, tandis que ce pic n'était plus visible sur les films F1/4 (1%B-Na/4%PVA/10%PVP-I) et F2/4 (2%B-Na/4%PVA/10%PVP-I) et nous avons observé aussi une disparition du pic caractéristique de la MMT dans tous les films. Cela nous a mené à supposer l'existence d'une exfoliation de la bentonite au sein de polymère.

La meilleure capacité d'absorption des films PVA/B-Na/PVP-I est de 650% qui a été observé pour le film F1/6 (1%B-Na/6%PVA/10%PVP-I).

La libération d'iode était plus rapide pour le film F1/4 (1%B-Na/4%PVA/10%PVP-I) et plus lente pour les films F1/6 (1%B-Na/6%PVA/10%PVP-I) et F2/6 (2%B-Na/6%PVA/10%PVP-I).

L'activité antibactérienne des films vis-à-vis *S. aureus* est en corrélation avec la vitesse de libération d'iode, elle était positive pour les films F1/6 (1%B-Na/6%PVA/10%PVP-I) et F 2/6 (2%B-Na/6%PVA/10%PVP-I).

En vu de ces résultats, nous pouvons estimer que le film F2/6 (2%B-Na/6%PVA/10%PVP-I) a une capacité d'absorption modérée, libère le principe actif de façon prolongée et présente un meilleur effet contre les *S. aureus* ce qui favorise son utilisation sur des plaies exsudatives.

Références bibliographiques

1. Dardenne C. Mécanismes de dérégulation de la polarisation des macrophages et de la résolution de l'inflammation au cours de la cicatrisation de plaies cutanées chez des souris diabétiques de type 2: restauration par application topique d'aspirine: Université Paul Sabatier-Toulouse III; 2015.
2. Valdivia AM. Conception et évaluation d'un pansement à libération de deux principes actifs pour le traitement des plaies chroniques: Université du Droit et de la Santé-Lille II; 2018.
3. Alipour R, Khorshidi A, Shojaei AF, Mashayekhi F, Moghaddam MJM. Skin wound healing acceleration by Ag nanoparticles embedded in PVA/PVP/Pectin/Mafenide acetate composite nanofibers. *Polymer Testing*. 2019;79:106022.
4. Oustadi F, Haghbin Nazarpak M, Mansouri M, Ketabat F. Preparation, characterization, and drug release study of ibuprofen-loaded poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl pyrrolidone) bilayer antibacterial membrane. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2020:1-10.
5. Abd El-Mohdy H, Ghanem S. Biodegradability, antimicrobial activity and properties of PVA/PVP hydrogels prepared by γ -irradiation. *Journal of Polymer Research*. 2009;16(1):1-10.
6. Kida D, Gładysz O, Szulc M, Zborowski J, Junka A, Janeczek M, et al. Development and Evaluation of a Polyvinylalcohol-Cellulose Derivative-Based Film with Povidone-Iodine Predicted for Wound Treatment. *Polymers*. 2020;12(6):1271.
7. El-Arnaouty M, Eid M, Salah M, Hegazy E-SA. Preparation and characterization of poly vinyl alcohol/poly vinyl pyrrolidone/clay based nanocomposite by gamma irradiation. *Journal of Macromolecular Science, Part A*. 2012;49(12):1041-51.
8. Meirelles LMA, Raffin FN. Clay and polymer-based composites applied to drug release: A scientific and technological prospect. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2017;20:115-34.
9. Jafarbeglou M, Abdouss M, Shoushtari AM, Jafarbeglou M. Clay nanocomposites as engineered drug delivery systems. *RSC advances*. 2016;6(55):50002-16.
10. Belamri I, Hioul S, Bouremmad FE. Synthèse de molécule pharmaceutique par catalyse hétérogène en présence de la montmorillonite traitée: Université de Jijel; 2019.
11. Aubert-Viard F. Conception et évaluation d'un pansement multicouche antibactérien pour le traitement des plaies chroniques: Université du Droit et de la Santé-Lille II; 2014.
12. Méliopoulos A, Levacher C. La peau. Structure et physiologie Editions Médicales Internationales, Allée de la Croix Bossée, F-94234 Cachan cedex, Tec et doc, Paris. 1998;11.
13. Gurgel S. Les lésions hyperpigmentées et la cosmétique: Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2018.
14. Miller KJ, Brown DA, Ibrahim MM, Ramchal TD, Levinson H. MicroRNAs in skin tissue engineering. *Advanced drug delivery reviews*. 2015;88:16-36.
15. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actualités pharmaceutiques*. 2018;57(581):20-3.
16. Fortunel NO, Martin MT. Cellules souches de l'épiderme interfolliculaire humain: phénotypes et potentialités. *Journal de la Société de Biologie*. 2008;202(1):55-65.
17. Dupasquier F. Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré: Université Claude Bernard-Lyon I; 2011.
18. Asselineau D, Pageon H, Mine S. Etude des sous-populations de fibroblastes: une approche "développementaliste" de la physiologie et du vieillissement de la peau. *Journal de la Société de Biologie*. 2008;202(1):7-14.
19. Dréno B, editor Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*; 2009: Elsevier.
20. Colige A, Nusgens B. Contribution au développement d'un pansement à base de chitosane pour le traitement des plaies chroniques.
21. Metcalfe AD, Ferguson MW. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. *Biomaterials*. 2007;28(34):5100-13.

22. Bou Haidar N. Développement d'un pansement à libération contrôlée d'une protéine spécifique anti-biofilm bactérien. Application aux plaies chroniques: Normandie; 2019.
23. He F, Jiao H, Tian Y, Zhao L, Liao X, Fan Z, et al. Facile and large-scale synthesis of curcumin/PVA hydrogel: effectively kill bacteria and accelerate cutaneous wound healing in the rat. *Journal of Biomaterials science, Polymer edition*. 2018;29(4):325-43.
24. Battu V, Brischoux S. Les plaies: définitions et étiologie. *Actualités Pharmaceutiques*. 2012;51(518):14-9.
25. Tool PSS. APERÇU DES INSTRUMENTS DE MESURE 'SOINS DE PLAIE'. Actualisation de la base de données BeST & Ajout de nouvelles échelles dans la base de données BeST. 2009:144.
26. LEPRETRE B. FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG. 2020.
27. Laporte J, Herlin C, Delicque J, Saunière D, Perrot P, Duteille F, editors. Utilisation des lambeaux libres dans la prise en charge des plaies chroniques. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*; 2019: Elsevier.
28. Joulie S. Diagnostic d'infection de plaie chronique chez le patient non diabétique: étude observationnelle descriptive des pratiques professionnelles des médecins généralistes en Midi Pyrénées par questionnaire auto administré: Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2016.
29. LA FONCTION DDFA, MEDECIN D. PROTOCOLES DE PREVENTION ET DE TRAITEMENT DES ESCARRES EN EHPAD.
30. Moulin Y. Comprendre le processus de cicatrisation. *Infirm Que*. 2001;9(1):37-40.
31. Misset B, Desport J-C. Nutrition et cicatrisation. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020;59(601):20-2.
32. Nodin E, Gottrup F, Sørensen LT. Incidences du tabac sur la cicatrisation. *Revue Francophone de Cicatrisation*. 2018;2(2):33-7.
33. Simões D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia IJ. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;127:130-41.
34. Amblard P. Ulcères de jambe. *EMC-Podologie-Kinésithérapie*. 2004;1(4):173-98.
35. Hé D. Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat 2006.
36. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008;97(8):2892-923.
37. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
38. Fromantin I, Rollot F, Cheron M, Nicodème M, Kriegel I. Biofilm et plaies. *Revue Francophone de Cicatrisation*. 2017;1(2):10-2.
39. EL MILOUDI S. Impact de l'alimentation sur le vieillissement cutané. 2017.
40. Raynaud-Simon A, Lesourd B. Conséquences cliniques. *La presse médicale*. 2000;29(39):2183-90.
41. Bagheri H. Médicaments et cicatrisation. *Revue Francophone de Cicatrisation*. 2018;2(2):22-5.
42. Colboc H, Meaume S. Âge et cicatrisation. *Revue Francophone de Cicatrisation*. 2018;2(2):30-2.
43. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*. 2005;366(9498):1736-43.
44. Guo Sa, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*. 2010;89(3):219-29.
45. Pillon F. Les différents types de pansements. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(554):27-9.
46. Boateng J, Catanzano O. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2015;104(11):3653-80.
47. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of appropriate wound dressing for various wounds. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020;8.

48. Kamoun EA, Kenawy E-RS, Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of advanced research*. 2017;8(3):217-33.
49. Mayet N, Choonara YE, Kumar P, Tomar LK, Tyagi C, Du Toit LC, et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2014;103(8):2211-30.
50. Zarrantaj P, Moghaddam AS, Manouchehri S, Atoufi Z, Amiri A, Amirkhani MA, et al. Can regenerative medicine and nanotechnology combine to heal wounds? The search for the ideal wound dressing. *Nanomedicine*. 2017;12(19):2403-22.
51. Maver T, Maver U, Pivec T, Kurečič M, Persin Z, Kleinschek KS. *Advanced wound care. Bioactive Polysaccharide Materials for Modern Wound Healing*: Springer; 2018. p. 1-8.
52. Oliveira RN, McGuinness GB, Ramos MET, Kajiyama CE, Thiré RM, editors. *Properties of PVA Hydrogel Wound-Care Dressings Containing UK Propolis*. *Macromolecular Symposia*; 2016: Wiley Online Library.
53. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(15):1638-49.
54. Akrim J, Ousaid A, Lazim M, Khayati Y. Les bonnes pratiques d'utilisation des antiseptiques: enquête à l'hôpital Cheikh Khalifa de Casablanca. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2018;53(2):147-55.
55. Caumes E, Le Maitre M, Garnier J-M, Bricaire F, Crickx B, editors. *Tolérance clinique des antiseptiques cutanés chez 3 403 malades en pratique de ville*. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*; 2006: Elsevier.
56. MACHKOUR N. *Précautions standard: étude des antiseptiques 2019*.
57. EL ATFA O. *LES ANTISEPTIQUES DE SYNTHÈSE VS LES ANTISEPTIQUES NATURELS: ENQUÊTE COMPARATIVE 2021*.
58. Mulaj RR, Mühlstädt M, Barouti N. Antiseptiques des plaies: quand et quoi? *Rev Med Suisse*. 2015;11:773-8.
59. Mœsch C, Buxeraud J. Les antiseptiques en pratique courante. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(568):14-20.
60. Jame O, Orti V, Bousquet P, Calas I, Gibert P. Antiseptiques en parodontie. *EMC-Dentisterie*. 2004;1(1):49-54.
61. Lahmiti S, El Fakiri K, Aboussad A. Les antiseptiques en néonatalogie: l'héritage des anciens à la lumière du jour. *Archives de pédiatrie*. 2010;17(1):91-6.
62. Chanal M, Cluzel M, Joly B, Cluzel R, Bouchant A, Girard M. Activité bactéricide de dérivés iodés, in vitro et in vivo sur la peau saine. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1976;6(11):451-8.
63. Greenstein G. Povidone-iodine's effects and role in the management of periodontal diseases: a review. *Journal of periodontology*. 1999;70(11):1397-405.
64. Teodorescu M, Bercea M, Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges. *Biotechnology advances*. 2019;37(1):109-31.
65. Chambon M, Bailly J, Peigue-Lafeuille H. Antiseptiques, désinfectants chimiques et virus en secteur médical. *Virologie*. 1999;3(5):367-78.
66. Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *The American journal of surgery*. 1986;151(3):400-6.
67. Nair B. Final report on the safety assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP). *International journal of toxicology*. 1998;17(4_suppl):95-130.
68. BOUTARFA M. *Caractérisation physique et rhéologique de la bentonite de Maghnia*: USTO; 2012.
69. El Yakoubi N. *Potentialités d'utilisation des argiles marocaines dans l'industrie céramique: cas des gisements de Jbel Kharrou et de Benhmed (Meseta marocaine occidentale)*. 2006.
70. HAKKOUM A. *Dépôt de particules d'or sur argiles Préparation, caractérisation et application catalytique*. 2010.

71. DINEDANE I. Etude d'une membrane composite en montmorillonite et polymère par spectrométrie: 14-11-2017; 2017.
72. Nigiz F, Yucak A, Hilmioglu N. Purification of emulsified oil by Bentonite loaded polyvinylidene fluoride/polyvinylpyrrolidone membrane. *Water Practice & Technology*. 2020;15(2):394-403.
73. Wang X, Yang L, Zhang J, Wang C, Li Q. Preparation and characterization of chitosan–poly (vinyl alcohol)/bentonite nanocomposites for adsorption of Hg (II) ions. *Chemical Engineering Journal*. 2014;251:404-12.
74. BELBACHIR I. Modification de la Bentonite de Maghnia et application dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds: Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid.
75. GUEDDOUDA M, ABOU-BEKR N, TAIBI S, ARAB R. COMPORTEMENT HYDRIQUE D'UNE BARRIÈRE OUVRAGÉE SABLE DE DUNE-BENTONITE.
76. Bouna L. Fonctionnalisation des minéraux argileux d'origine marocaine par TiO₂ en vue de l'élimination par photocatalyse de micropolluants organiques des milieux aqueux 2012.
77. Reguieg F, Sahli N, Belbachir B. Hydrogel composite of poly (vinylalcohol) with unmodified montmorillonite. *Current Chemistry Letters*. 2017;6(2):69-76.
78. Saha K, Butola B, Joshi M. Drug release behavior of polyurethane/clay nanocomposite: Film vs. nanofibrous web. *Journal of Applied Polymer Science*. 2014;131(19).
79. BOUKHEDIMI MA. ORIGINE DU PROCESSUS DE BENTONITISATION DES TERRAINS VOLCANOGENES RHYOLITIQUES DE HAMMAMBOUGHRARA (MAGHNIA; ALGERIE NORD OCCIDENTALE): Université d'Oran2 Mohamed ben Ahmed; 2009.
80. DE LA RECHE E, POPULAIRE LADE, POPULAIRE E. Mr AYAD Hichem.
81. Ullah F, Othman MBH, Javed F, Ahmad Z, Akil HM. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;57:414-33.
82. Rafieian S, Mirzadeh H, Mahdavi H, Masoumi ME. A review on nanocomposite hydrogels and their biomedical applications. *Science and Engineering of Composite Materials*. 2019;26(1):154-74.
83. Dai H, Huang Y, Huang H. Eco-friendly polyvinyl alcohol/carboxymethyl cellulose hydrogels reinforced with graphene oxide and bentonite for enhanced adsorption of methylene blue. *Carbohydrate polymers*. 2018;185:1-11.
84. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients: Libros Digitales- Pharmaceutical Press; 2009.
85. Abdullah ZW, Dong Y. Biodegradable and water resistant poly (vinyl) alcohol (PVA)/starch (ST)/glycerol (GL)/halloysite nanotube (HNT) nanocomposite films for sustainable food packaging. *Frontiers in materials*. 2019;6:58.
86. Park KR, Nho YC. Synthesis of PVA/PVP hydrogels having two-layer by radiation and their physical properties. *Radiation Physics and Chemistry*. 2003;67(3-4):361-5.
87. Serna F, LAGNEAU J, CARPENTIER J-M. La diffraction des rayons X: une technique puissante pour résoudre certains problèmes industriels et technologiques. *Chim Nouv*. 2014:1-12.
88. Dubus M. diffraction des rayons x appliquée au patrimoine. Ediciones Instituto Francés de Estudios Andinos, Université Bordeaux ...; 2018.
89. Teodorescu M, Morariu S, Bercea M, Săcărescu L. Viscoelastic and structural properties of poly (vinyl alcohol)/poly (vinylpyrrolidone) hydrogels. *RSC advances*. 2016;6(46):39718-27.
90. Salleh E, Muhamad I, editors. Starch-based Antimicrobial Films Incorporated with Lauric Acid and Chitosan. *AIP Conference Proceedings*; 2010: American Institute of Physics.
91. Deghiedy N, El-Sayed S. Evaluation of the structural and optical characters of PVA/PVP blended films. *Optical Materials*. 2020;100:109667.
92. Subramanian UM, Kumar SV, Nagiah N, Sivagnanam UT. Fabrication of polyvinyl alcohol-polyvinylpyrrolidone blend scaffolds via electrospinning for tissue engineering applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2014;63(9):476-85.

93. Chaudhuri B, Mondal B, Ray S, Sarkar S. A novel biocompatible conducting polyvinyl alcohol (PVA)-polyvinylpyrrolidone (PVP)-hydroxyapatite (HAP) composite scaffolds for probable biological application. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*. 2016;143:71-80.
94. Anissa G. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DU POLYVINYLPIRROLIDONE APPLICATION A LA RETENTION DES MÉTAUX: 04-11-2018.
95. Ge M, Li J, Song S, Meng N, Zhou N. Development and antibacterial performance of silver nanoparticles-lecithin modified montmorillonite nanoparticle hybrid. *Applied Clay Science*. 2019;183:105334.
96. Morariu S, Bercea M, Teodorescu M, Avadanei M. Tailoring the properties of poly (vinyl alcohol)/poly (vinylpyrrolidone) hydrogels for biomedical applications. *European Polymer Journal*. 2016;84:313-25.

Résumé

Le retard de cicatrisation des plaies est un sujet d'actualité d'où la nécessité de développer des pansements à base de polymères absorbants renforcés par des matériaux naturels. L'objectif de ce travail était de développer et d'évaluer des films à base de polyvinyle alcool (PVA) et de bentonite formant un système de libération prolongé d'un agent antibactérien : la Povidone iodée (PVP-I), destiné au traitement des plaies exsudatives. La préparation des films a été réalisée en utilisant des pourcentages variables du PVA et de bentonite tout en gardant 10% de PVP-I. Les films formés ont été caractérisés par DRX, FTIR, et leur efficacité a été contrôlée par un test de gonflement, test de libération d'iode et étude de l'activité antibactérienne. L'analyse DRX a permis de mettre en évidence le phénomène d'exfoliation dans tous films préparés. Une capacité d'absorption modérée, une libération prolongée du principe actif et un meilleur effet contre les *S. aureus* sont observés dans le film PVA 6%-Bentonite 2%-PVP-I 10%.

Mots clés : PVA, Bentonite, Films, PVP-I, antibactérien, cicatrisation, plaies exsudatives.

Abstract

Delayed wound healing is a current topic, hence the need to develop dressings based on absorbent polymers reinforced with natural materials. The objective of this work was to develop and evaluate Polyvinylalcohol (PVA) and bentonite based films forming a sustained release system of an antibacterial agent: Povidone-iodine (PVP-I), for the treatment of exudative wounds. Films were prepared using varying percentages of PVA and bentonite while maintaining PVP-I at 10%. The films formed were characterized by XRD, FTIR, and their efficacy was monitored by swelling test, iodine release test and antibacterial activity study. The DRX analysis revealed the exfoliation phenomenon in all prepared films. A moderate absorption capacity, a prolonged release of the active principle and a better effect against *S. aureus* are observed in the PVA 6%-Bentonite 2%-PVP-I 10% film.

Key words: Polyvinylalcohol, Bentonite, Films, Povidone-iodine, antibacterial, healing, exudative wounds.

المخلص

يعدّ التّأخر في تئام الجروح قضية موضوعية ومن هنا تأتي الحاجة إلى تطوير ضمادات تتكون من بوليميرات ماصّة معززة بمواد طبيعية. كان الهدف من هذا العمل هو تطوير و تقييم أغذية تتكون من كحول البولي فينيل و البنتونيت لتشكيل نظام إطلاق مستدام لعامل مضاد للجراثيم: بوفيدون اليود، مخصص لعلاج الجروح. تمّ تحضير الأغشية باستخدام نسب متفاوتة من كحول البولي فينيل و البنتونيت مع الاحتفاظ بنسبة 10% من بوفيدون اليود. تمّ تمييز الأغشية المتحصل عليها بدراسة انحراف الأشعة السينية والتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء. وتمت دراسة فعاليتها عن طريق اختبار معدل الانتفاخ واختبار إطلاق اليود ودراسة نشاط المضاد للبكتيريا. أتاح تحليل الأشعة السينية إبراز ظاهرة التقشير في جميع الأفلام المعدة. لوحظ قدرة امتصاص معتدلة، وإطلاق مطول للمبدأ النشط وتأثير أفضل ضد المكورات العنقودية الذهبية في فيلم كحول البولي فينيل 6%، البنتونيت 2%، بوفيدون اليود 10%.

الكلمات المفتاحية: كحول البولي فينيل، البنتونيت، أغشية، بوفيدون اليود، المضاد للبكتيريا، تئام، الجروح.