

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Saad Dahlab Blida -1-

Faculté De Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER PROFESSIONNEL EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Développement d'un nouveau Nanocomposite à base de polymères
et nanotubes de carbone pour la délivrance de la curcumine pour le
traitement de l'arthrose**

Présenté par :

-HADDJ MOHAMMED KHAWLA

-FERRADJ SAFA

Encadré par : Pr.A. HADJ- ZIANE

Co-encadré par : Mlle M. STASAIID

Année universitaire 2019/2020

Dédicaces

On tient, au terme de ce travail, à présenter nos vives dédicaces à

Toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin.

A nos chers parents

*Nulle dédicace ne puisse exprimer nos sincères sentiments pour leurs
puissances illimitées, leurs encouragements continus et leurs aides.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit
de vos innombrables sacrifices, bien que nous ne vous en acquittions jamais
assez.*

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et

Faire en sorte que jamais nous ne vous déçoive.

A nos chères familles

*Nous dédions ce travail à nos familles qui nous ont comblés d'amour, de
tendresse et d'affection on vous souhaite une vie pleine de bonheur et de
succès et que Dieu, le tout- puissant, vous protégez et vous gardez.*

A nos chers amis

*On remercie nos amis qui ont toujours été là à nous écouter. Leur soutien
inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une aide précieuse.*

Merci à vous tous



Remerciements

*Nous remercions en premier lieu **ALLAH** le tout puissant de nous avoir guidé vers le chemin de la lumière et du savoir. Pour la volonté et le courage offerts afin de réaliser ce travail. .*

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements à nos Chers parents qui ont contribué par leurs aides, encouragements, conseils, disponibilité, Patience et surtout leur confiance et sacrifice tout le long du chemin.

Nos chaleureux remerciements vont à notre chère promotrice, madame Hadj-Ziane Amel, de nous avoir encadré, orienté, aidé par ses précieux conseils pendant toute la durée de notre travail. Soyez assuré de notre attachement et profonde gratitude. Nous remercions également notre Co-promotrice Mlle. Stasaid Maroua pour sa gentillesse sa disponibilité et ses précieux conseils.

Nous tenons à adresser nos reconnaissances également aux enseignants du département Génie des procédés, ainsi qu'à l'ensemble des membres de jury pour avoir accepté de juger ce modeste travail.

*Nous exprimons nos vifs remerciements et reconnaissance à Monsieur le Directeur général de l'institut national de criminalistique et de criminologie de la gendarmerie nationale **Pr. BOUROMANA**, pour nous avoir accueilli au sein de son laboratoire pour réaliser des analyses mais la pandémie nous a privé de cet avantage.*

*On exprime notre reconnaissance au personnel du Laboratoire **SCI PHARMA**, pour son aide précieuse.*

Nos vifs remerciements vont à tous ceux qui ont participé et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

تلخيص: كان الهدف من هذا العمل تصنيع مركبات نانوية كربونية جديدة (CNT) كجهاز عبر الجلد للإفراج المستمر عن الكركمين لعلاج هشاشة العظام. في الواقع، تركز العديد من الدراسات على تصميم وتوليف وتوصيف أنظمة توصيل جديدة بهدف تحسين فعالية دواء محدد. يجب أن يزيد نظام توصيل الدواء المثالي (DDS) من فعالية وسلامة العامل العلاجي من خلال توصيل كمية مناسبة بالسعر المناسب وإلى الموقع الأكثر ملاءمة في الجسم. يمكن أن تطيل هذه الاستراتيجية النشاط الدوائي، وتقليل الآثار الجانبية وتكرار الإعطاء، وبالتالي تحسين امتثال المريض. يتم استخدام البوليمرين المختارين، ألجينات الصوديوم والكيروزان، لتصميم مصفوفة هيدروجيل لتغليف الكركمين.

الكلمات المفتاحية: الكركمين، ألجينات الصوديوم، الشيتوزان، الأنابيب النانوية الكربونية، المركب النانوي، الهيدروجيل، مضاد للالتهابات

Abstract: The main goal of this work was to fabricate a novel carbon nanotube (CNT) nanocomposite as a transdermal device for the sustained release of curcumin for the treatment of osteoarthritis. Indeed, several studies focus on the design, synthesis and characterization of new delivery systems with the aim of improving the efficacy of a selected drug. An ideal drug delivery system (DDS) should maximize the efficacy and safety of the therapeutic agent by delivering an appropriate amount at the appropriate rate and to the most appropriate site in the body. This strategy can prolong pharmacological activity; reduce side effects and the frequency of administration, thereby improving patient compliance.

The two polymers chosen, sodium alginate and chitosan, are used to design the hydrogel matrix for the encapsulation of curcumin.

Keywords: curcumin, sodium alginate, chitosan, carbon nanotubes, nanocomposite, hydrogel, anti-inflammatory.

Résumer : L'objectif de ce travail était de fabriquer un nouveau nanocomposite à base de nanotubes de carbone (NTC) en tant que dispositif transdermique pour la libération prolongée de la curcumine pour le traitement de l'arthrose. En effet, plusieurs études portent sur la conception, la synthèse et la caractérisation de nouveaux systèmes d'administration dans le but d'améliorer l'efficacité d'un médicament sélectionné. Un système d'administration de médicament (DDS) idéal devrait maximiser l'efficacité et l'innocuité de l'agent thérapeutique en délivrant une quantité appropriée au rythme approprié et au site le plus approprié du corps. Cette stratégie peut prolonger l'activité pharmacologique, réduire les effets secondaires et la fréquence d'administration en améliorant ainsi l'observance du traitement par le patient.

Les deux polymères choisis, l'alginate de sodium et le chitosane permettant de concevoir la matrice d'hydrogel pour l'encapsulation de la curcumine.

Mots clés : curcumine, alginate de sodium, chitosane, nanotubes de carbone, nanocomposite, hydrogel, anti-inflammatoire.

SOMMAIRE

RESUMES

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

NOTATIONS ET ABREVIATIONS

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE.....1

I. LES HYDROGELS 3

I.1. Description des hydrogels 3

I.2. Les propriétés des hydrogels 4

I.3. Classification des hydrogels..... 5

I.4. Synthèse des hydrogels 7

I.5. Les hydrogels stimulables 8

I.6. Mécanismes de libération du principe actif à partir des hydrogels..... 10

I.7. Les applications biomédicales des hydrogels 11

II. LES NANOTUBES DE CARBONE ET LES NANOCOMPOSITES 12

II.1. LES NANOTUBES DE CARBONE..... 12

II.1.1. Introduction 12

II.1.2. Définition :..... 13

II.1.3.	Différents types des nanotubes de carbone	13
II.1.4.	Les propriétés des nanotubes de carbone	14
II.1.5.	Applications biomédicales des nanotubes de carbone.....	16
II.1.6.	La toxicité des nanotubes de carbone	18
II.2.	LES NANOCOMPOSITES	19
II.2.1.	Définition.....	19
II.2.2.	Classification des nanocomposites	20
II.2.3.	Les nanocomposites à base des Nanotubes de carbone.....	20
II.2.4.	Nanocomposites hydrogels.....	21
II.2.5.	Nanocomposites hydrogels à base des nanomatériaux carbonés.....	22
III.	LA CURCUMINE	23
III.1.	Généralité sur la curcumine	23
III.2.	La composition chimique du curcuma	24
III.3.	Les activités pharmacologiques de la curcumine.....	26
III.4.	L'activité anti-inflammatoire de la curcumine.....	26
III.5.	L'inflammation intra - articulaire.....	27
IV.	MATERIEL ET METHODE	31
IV.1.	Introduction	31
IV.2.	Matières premières	31
IV.3.	Nanotube de carbone bi-parois.....	36
IV.4.	Curcumine (PA) :	36
IV.5.	Protocoles expérimentaux :	39
V.	Synthèse bibliographique	43
	CONCLUSION GENERALE	53

REFERENCES

ANNEXES

ABREVIATIONS

AASAL : Les **Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente**.

AIN: **Anti-Inflammatoire**.

AINS : **Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien**.

ACP : **Polymère Activable à la Curcumine**.

ALG : **Alginate de sodium**.

BDMC : **bisdemethoxycurcumin**.

CCVD : **Dépôt de vapeur chimique catalytique**.

Covide 19 : **Coronaviridae 2019**.

CS : **Chitosane**.

CMC : **Carboxymethylcellulose**.

DWCNT: **Double Walled Carbon Nanotubes**.

DMC : **La déméthoxycurcumine**.

ECH: **Epichlorohydrin**.

FDA: **Food and Drug Administration**.

FTIR :**La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier**.

GM : **Gentamicine**.

MET : Microscopie Electronique à Transmission.

MFA : Microscope à Force Atomique.

MIA : Monoïdoacétique.

MWCNT: Multi Walled Carbon Nanotubes.

NaBH₄ : tétrahydruroborate de sodium.

Nps: Nanoparticules.

NTC : Nanotubes de Carbone.

NF-κB: Factor-kappa B.

PA : Principe Actif.

Pub Med: Public Access to Medline.

PVA: PolyVinylAlcool.

SNDL : Système National de Documentation en Ligne.

SWCNT: Single Walled Carbon Nanotubes.

SEM: Scanning Electron Microscopy.

TNFα : Facteur de Nécrose Tumorale.

TOCN : Nanofibre de cellulose oxydée par TEMPO

TEMPO : 2, 2, 6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl) oxyl.

UV-Visible : La spectroscopie Ultraviolet-Visible.

ZnNP : Nanoparticules d'oxyde de zinc.

ELEMENTS CHIMIQUE

Ag: Argent.

Au : Or.

CMG: Carboxy methyl guar.

Ce :Cerium.

Fe : le fer.

MAA : Acide Méthacrylique.

MgO : Oxyde de magnésium.

NH₄ :Ammonium.

Pt : platine.

TEGDMA :TriEthylène Glycol DiMéthyl Acrylate.

UNITES ET SYMBOLES

pH : Potentiel Hydrogène.

Pka : Constante d'acidité.

MPa: MégapascalsPascal.

GPA: GigapascalsPascal.

°C : Degrés Celsius.

K° : Degrés Kelvin.

® : Marque déposée.

DA : Degré d'acétylation.

M_w : Masse molaire moyenne.

µm: Micromètre.

nm : Nanomètre.

% : Pourcentage.

T : Température.

Å° : Angström.

s : seconde.

LISTE DES FIGURES

Figure I-1	Représentation schématique d'un hydrogel piégeant les molécules d'eau.	03
Figure I-2	L'effet des différents paramètres sur le gonflement de l'hydrogel et la libération du PA.	04
Figure I-3	Classification des hydrogels en fonction de différents paramètres.	05
Figure I-4	La réticulation dans un hydrogel a) chimique b) physique.	06
Figure I-5	Structure des hydrogels a) cationiques et b) anioniques.	07
Figure I-6	Structure d'un hydrogel nanocomposite stimuable.	08
Figure I-7	La délivrance des médicaments à partir d'un hydrogel dans différent ph [10].	09
Figure I-8	Les principaux mécanismes de libération du PA à partir d'un hydrogel [45].	10
Figure I-9	(A) Illustration graphique des méthodes de réticulation utilisées pour obtenir les hydrogels, qui peuvent être utilisés pour charger les médicaments hydrophobes. (B) Représentation schématique d'une injection d'un Hydrogel dans le tissu pour une libération thérapeutique [4].	11

Figure II-1	Différentes formes allotropiques du carbone a) fullerène b) nanotube de carbone c) diamant d) graphène e) graphite.	12
Figure II-2	Différentes conformations géométriques des nanotubes de carbone.	13
Figure II-3	Structure atomique montrant la grande flexibilité des nanotubes de carbone.	15
Figure II-4	A) Illustration schématique de la chiralité des NTC, b) type d'hélicité d'un nanotube mono-paroi.	16
Figure II-5	Administration des molécules médicamenteuses par un système à base des NTC.	17
Figure II-6	Application des NTC dans l'ingénierie tissulaire.	18
Figure II-7	Les principaux organes et systèmes affectés par l'exposition aux nanotubes.	19
Figure II-8	Illustration schématique de classification des nanocomposites.	20
Figure II-9	Synthèse des nanocomposites hydrogels.	21
Figure II-10	Schéma représentant le panel de formulation des nanoparticules hybride à base des NTC	22
Figure III-1	Les rhizomes de la plante curcuma.	23
Figure III-2	Les structures chimiques des curcuminoïdes.	25

Figure III-3	Les groupements fonctionnels de la curcumine.	25
Figure III-4	Les différentes propriétés pharmacologiques de la curcumine.	26
Figure III-5	Mécanisme d'action de la curcumine dans différentes applications biomédicales	27
Figure III-6	Schéma illustrant la différence entre une articulation saine et athérosique.	28
Figure IV-1	La structure chimique du Chitosane.	32
Figure IV-2	Structure chimique de l'alginate de sodium en blocs homopolymériques successifs d'acides α -L-glucuroniques (G) et β -Dmannuroniques (M).	34
Figure IV-3	Réacteur utilisé pour la synthèse des NTC bi parois à partir de CH_4 .	36
Figure IV-4	Tautomérie céto-énolique de la curcumine ; formes dicétone (en haut) et énol (en bas).	37
Figure IV-5	La dégradation de la curcumine en milieu alcalin [142].	38
Figure IV-6	La représentation schématique des différentes étapes d'extraction des NTC jusqu'à l'obtention de NTC bruts.	39
Figure IV-7	Le montage a reflux pour la fonctionnalisation des NTC.	40
Figure IV-8	Le protocole de synthèse de l'hydrogel nanocomposite.	41
Figure IV-9	Représentation schématique de la procédure d'insertion puis de libération du PA.	42

Figure V-1	Nombre de publications se rapportant à l'hydrogel nanocomposite par année selon la base des données en ligne PubMed®.	44
Figure V-2	La synthèse de l'hydrogel nanocomposites hémicellulosiques-MWNT [143].	46
Figure V-3	Les étapes de synthèse d'hydrogel (TOCN-PVA-Cur) [149].	50
Figure V-4	Illustration schématique de méthode de synthèse d'ACP [150].	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1	Les propriétés caractéristiques des hydrogels	05
Tableau I-2	Méthode couramment utilisé pour la fabrication des hydrogels.	08
Tableau III-3	Les caractéristiques générales du cartilage normal et arthrosique	29
Tableau IV-1	Les propriétés des différents produits utilisés.	39

INTRODUCTION GENERALE

Parmi les maladies dont souffrent bon nombre de personnes l'arthrose. C'est la forme la plus courante de la maladie articulaire associée à l'âge, à l'obésité et aux blessures traumatiques [1,2]. Il s'agit d'une maladie dégénérative invalidante qui affecte les articulations synoviales et entraîne une détérioration du cartilage [3]. Malgré la prévalence de cette maladie, la compréhension de la physiopathologie de l'arthrose est encore incomplète [4]. Cependant, l'apparition et la progression de l'arthrose sont fortement associées à l'inflammation de l'articulation [5].

Des recherches pour la découverte d'un traitement de l'arthrose ont mis au point des formes qui consistent à administrer par les voies intra-articulaire et transdermique des médicaments anti-inflammatoires pour soulager et contrôler localement l'inflammation dans les articulations [6].

Avec le développement des nanotechnologies, de nombreuses études se sont concentrées sur le développement des nanosystèmes pour la libération prolongée du principe actif [7], tels que les hydrogels nanocomposites pour mettre au point des moyens thérapeutiques très probants [8].

À cet effet, les hydrogels nanocomposites incorporant des nanomatériaux fonctionnalisés notamment les nanotubes de carbone [9], les fullerènes, les nanofibres de carbone, le graphite et l'argile en raison de leurs excellentes propriétés mécaniques, thermiques, électriques et optiques qui offrent une nouvelle opportunité pour fabriquer des hydrogels à haute performance [10].

Dans cette perspective, l'élaboration d'un nanocomposite à base des polymères chargés par des nanotubes de carbone pour la délivrance contrôlée d'un anti-inflammatoire biologique « la curcumine » par la voie transdermique s'insère dans notre problématique.

Au cours de cette présente étude, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'effet Curatif de la curcumine sur l'inflammation intra articulaire afin de mettre en évidence l'action de ce bio-principe actif dans le soulagement des douleurs de l'arthrose

par la suite nous avons tenté de présenter la curcumine sous une forme pharmaceutique convenable.

L'enjeu critique de notre travail était de disperser les NTC de manière homogène dans la matrice hydrogel, cette dispersion avait été obtenue par la fonctionnalisation covalente des NTC. La fonctionnalisation ainsi que la sélection de la voie d'administration transdermique minimisent les problèmes toxicologiques liés à l'utilisation de nano-charges dans les applications biomédicales [11].

Pour cela notre présent mémoire est réparti en trois chapitres :

- Le premier chapitre consiste en une étude bibliographique comportant des notions théoriques sur les hydrogels, les NTC, les nanocomposites, la curcumine et ses applications dans le domaine médical, ainsi que sur l'inflammation intra articulaire.
- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des matières premières, du matériel, du procédé, ainsi que des méthodes de caractérisation qui étaient prévus pour la réalisation de cette étude, si la pandémie n'avait pas eu lieu .
- Le dernier chapitre sera intégralement consacré à une synthèse bibliographique des différents travaux de recherche effectués dans le même domaine ces dix dernières années.

Enfin, nous terminerons ce mémoire par une conclusion générale qui résumera les différents résultats obtenus au préalable, accompagnée des recommandations sur les perspectives à entreprendre pour la continuité de cette étude.

I. LES HYDROGELS

I.1. Description des hydrogels

Les hydrogels sont définis comme étant des réseaux de polymères réticulés tridimensionnels qui présentent une grande capacité d'absorption de l'eau ou des fluides biologiques [13]. Les chaînes de polymères sont reliées les unes aux autres par réticulation et immergées dans une solution aqueuse [14,15].

Ces matériaux constituent un état intermédiaire entre l'état solide et liquide car ils contiennent deux phases : une phase solide formée par le réseau polymérique, et une seconde phase liquide (aqueuse) [16].

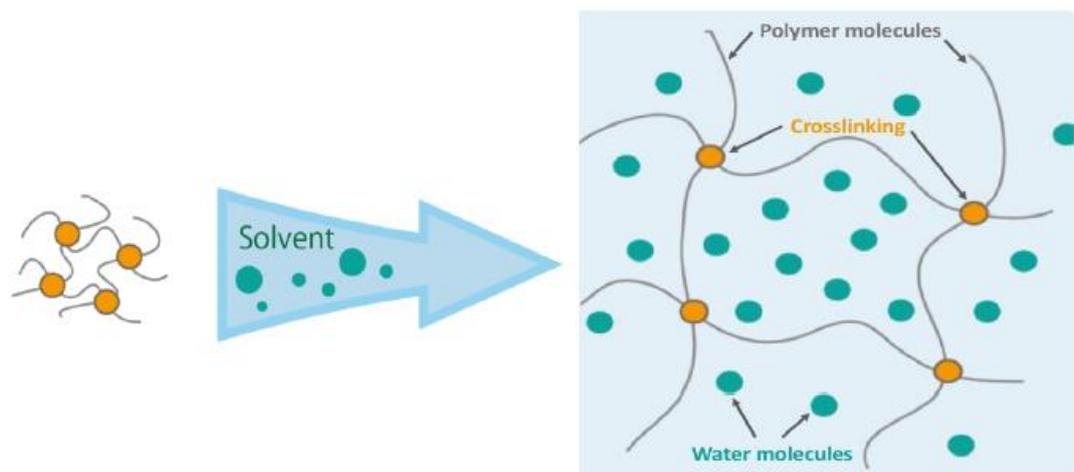


Figure I-1 : Représentation schématique d'un hydrogel piégeant les molécules d'eau.

Par définition l'eau doit constituer au moins 10% du poids total (au volume) pour qu'un matériau soit qualifié d'hydrogel. Leur affinité à absorber l'eau est attribuée à la présence des groupes hydrophiles tels que $-OH$, $-CONH-$, $-CONH_2-$ et $-SO_3H$ dans les polymères formant des structures hydrogel [8]. Cette teneur en eau leur confère un degré de flexibilité très similaire aux tissus naturels ce qui leur permet de se trouver dans diverse application biomédicales [17].

I.2. Les propriétés des hydrogels

Les hydrogels sont devenus très populaires en raison de leurs propriétés particulières remarquables telles que la mollesse, la flexibilité, la biocompatibilité, la sensibilité aux variations du pH, à la température et à d'autres stimuli environnementaux [18,19].

Le gonflement en milieu aqueux est la propriété la plus importante des hydrogels, car elle leur confère des applications potentielles dans le domaine biomédical [19].

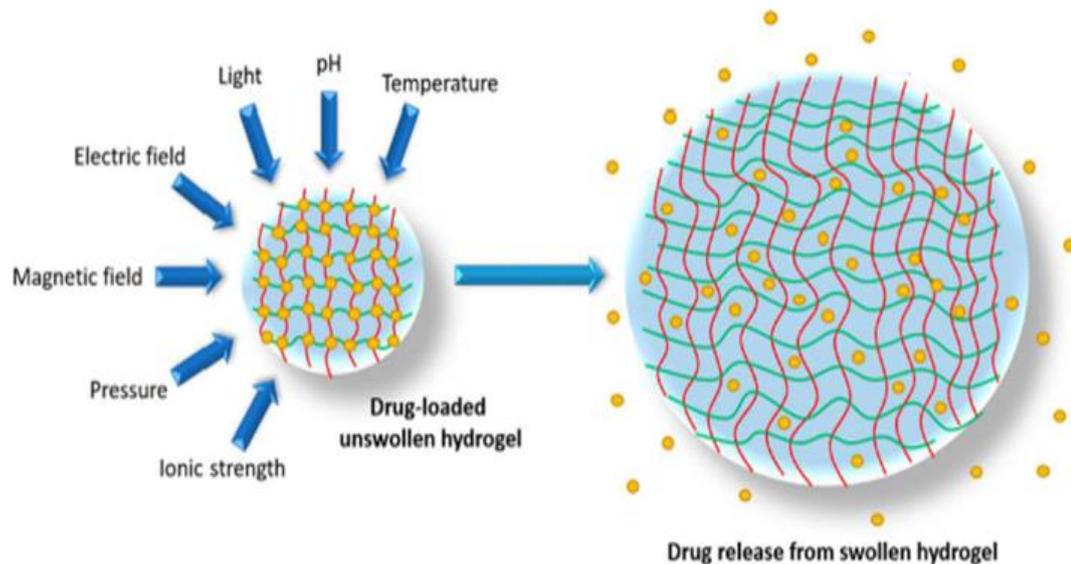


Figure I-2 : L'effet des différents paramètres sur le gonflement de l'hydrogel et la libération du PA.

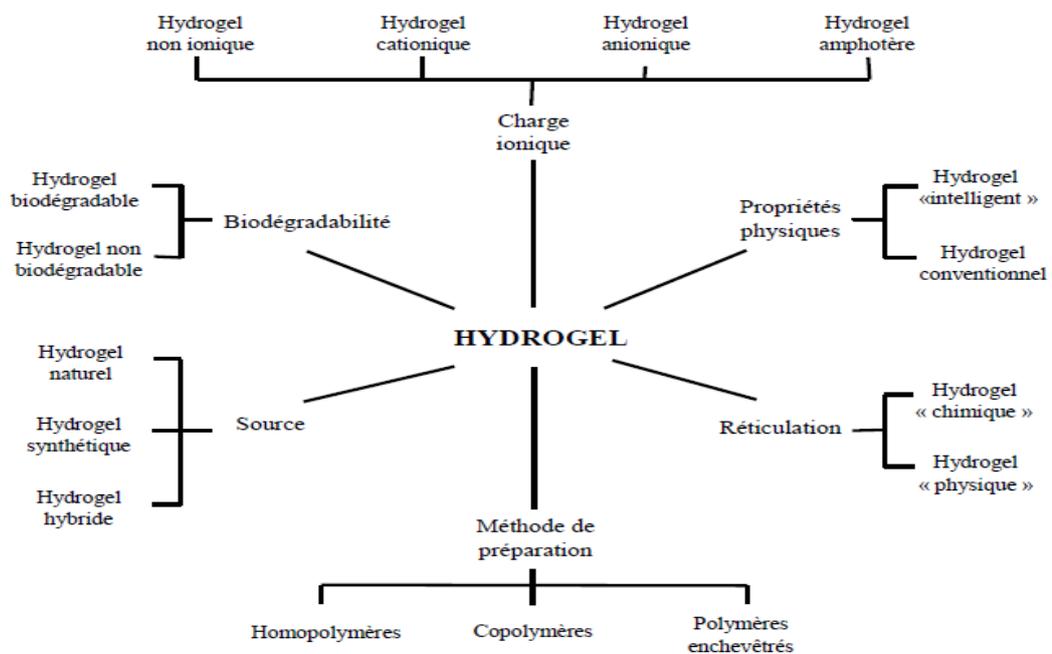
On peut citer quelques propriétés les plus importantes d'un hydrogel dans le tableau suivant

Tableau I-1 : Les propriétés caractéristiques des hydrogels [18].

Les propriétés mécaniques	La dégradabilité	La biocompatibilité
<ul style="list-style-type: none"> - Le temps de réaction, la température, la quantité et le type de solvant influent sur la structure définitive du gel et peuvent également affecter les propriétés mécaniques du gel. - Le degré de gonflement est intimement lié à sa résistance mécanique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les matériaux utilisés pour la formation d'hydrogels doivent être dégradés sur une période de temps, totalement ou partiellement selon leur domaine d'application. 	<ul style="list-style-type: none"> - C'est la capacité d'un hydrogel à interagir avec les tissus ou les muqueuses sans provoquer des réactions inflammatoires ou de réponse du système immunologique.

I.3. Classification des hydrogels

Il existe de nombreux types d'hydrogels, d'où la littérature rapporte un certain nombre de classifications et présente différents points de vue. (Figure I-3)

**Figure I-3** : Classification des hydrogels en fonction des différents paramètres [21].

I.2.1. Origine (source)

Selon leur origines, on trouve des hydrogels synthétiques [15], et des hydrogels à base de polymères naturels tels que les polysaccharides [16]. Les hydrogels utilisant des polymères d'origine naturel sont largement utilisés notamment dans le domaine biomédical, comme par exemple pour l'ingénierietissulaire [15,16], ou encore pour la délivrance des molécules bioactif [17].

I.2.2. Réticulation

Les hydrogels à réticulation physique ou réversible [12] ont l'avantage de ne pas utiliser les agents de réticulation, connus par une production relativement facile, une biodégradation et une non-toxicité [13]. Ils sont susceptibles d'être modifiés en changeant les conditions expérimentales (pH, température, force ionique).

Quant aux hydrogels à réticulation chimique ou irréversible, leurs chaînes polymériques sont liées par covalence via un greffage de monomères ou l'ajout d'un agent de réticulation pour interconnecter deux chaînes polymères [30].

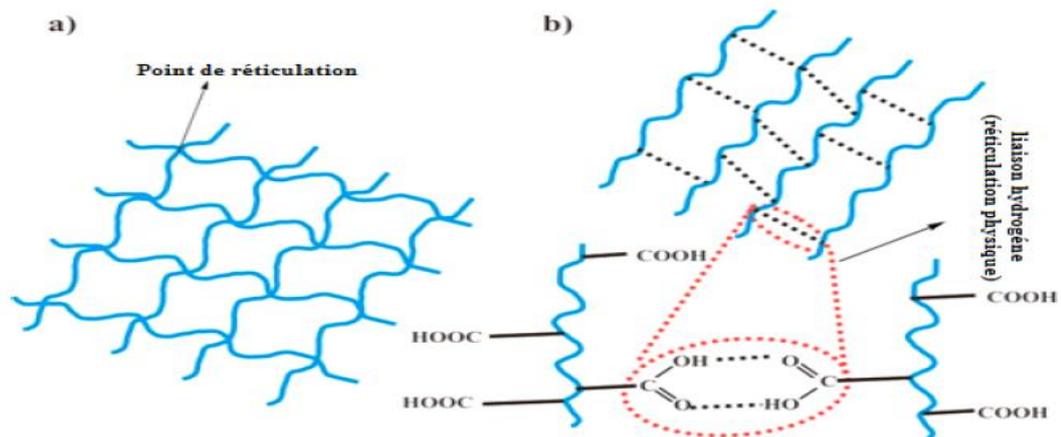


Figure I-4 : La réticulation dans un hydrogel a) chimique b) physique [10].

I.2.3. Méthodes de préparation

Selon la voie de synthèse, ils sont classés en homopolymères [31], copolymères [32] et multipolymères [33]. Les hydrogels homopolymères sont préparés à partir d'un seul type de monomère hydrophile. Les hydrogels copolymères composés d'au moins deux espèces de monomères différents et des hydrogels multipolymères qui sont préparés à partir de trois monomères ou plus [34].

I.2.4. Charge ionique

En fonction de la présence d'une charge sur les groupes liés au réseau de polymères, les hydrogels peuvent être soit ioniques (anioniques [35] ou cationiques [36]), soit neutres [37], ou amphotères [38].

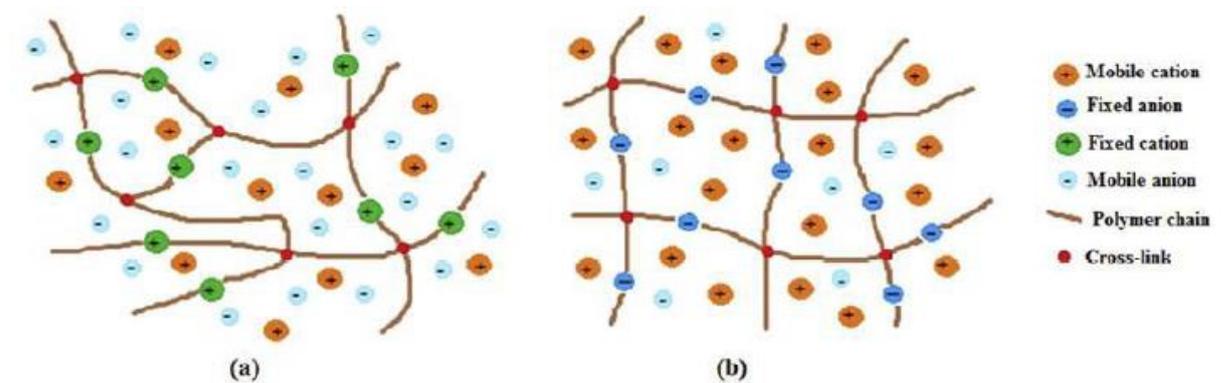


Figure I-5: Structure des hydrogels a) cationiques et b) anioniques.

I.4. Synthèse des hydrogels

En fonction du type de propriété souhaitée, deux méthodes de fabrication des hydrogels permettent d'obtenir soit un hydrogel « permanent » soit un hydrogel « réversible ».

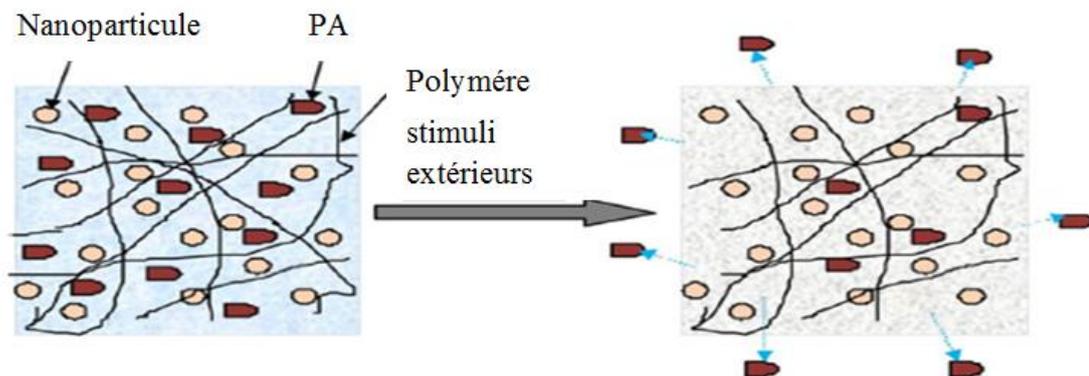
Les principales méthodes de synthèse chimiques ou physiques pour la fabrication d'hydrogels, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau I-2 : Méthode couramment utilisé pour la fabrication des hydrogels [39].

Hydrogels réversibles (Physiques)	Hydrogels permanents (Chimiques)
- Chauffage ou refroidissement d'une solution	- Irradiation
- Diminution du pH pour former un gel par liaisons hydrogènes entre deux polymères en solution aqueuse	- Réticulation chimique

I.5. Les hydrogels stimulables

Une des grandes particularités de certains hydrogels est leur capacité à réagir à des stimuli extérieurs, et ainsi subir des modifications plus ou moins importantes d'un point de vue structural (structure du réseau), gonflement, perméabilité, ou encore des propriétés mécaniques.

**Figure I-6** : Structure d'un hydrogel nanocomposite stimulable.

Les hydrogels stimulables sont des matériaux qui présentent un grand intérêt dans le domaine du stockage et de la délivrance médicamenteuse [40]. Effectivement, la structure poreuse du réseau permet à la molécule considérée de s'introduire dans

l'hydrogel, ce qui le protège en présence d'enzymes ou de pH faible comme par exemple dans le cas d'une ingestion orale. La façon dont la molécule thérapeutique est incorporée dans l'hydrogel impacte le contrôle de sa délivrance en fonction de son interaction avec la matrice [41]. Malgré les forts potentiels des hydrogels stimulables, ceux-ci semblent avoir une efficacité limitée par le relargage de molécules due à leurs faibles propriétés mécaniques engendrant leur dégradation [42].

➤ Sensibilité au pH

Les hydrogels sont constitués d'un squelette en polymères possédants des fonctions libres à caractère ionique dont la caractéristique est de pouvoir accepter ou donner un proton lors d'une variation de pH [43]. Ce phénomène est régi par la modification du degré d'ionisation, ce qui engendre le changement de la charge de ces fonctions et peut donc provoquer une variation rapide du volume [44]. Typiquement, les hydrogels anioniques (groupe libre : acide carboxylique) ou cationiques (groupe libre : fonction amine) sont sensibles au pH. Les mécanismes dirigeant ce phénomène dépendent de la charge ionique et du pKa des fonctions considérées, mais également de la force ionique de la solution extérieure [43].

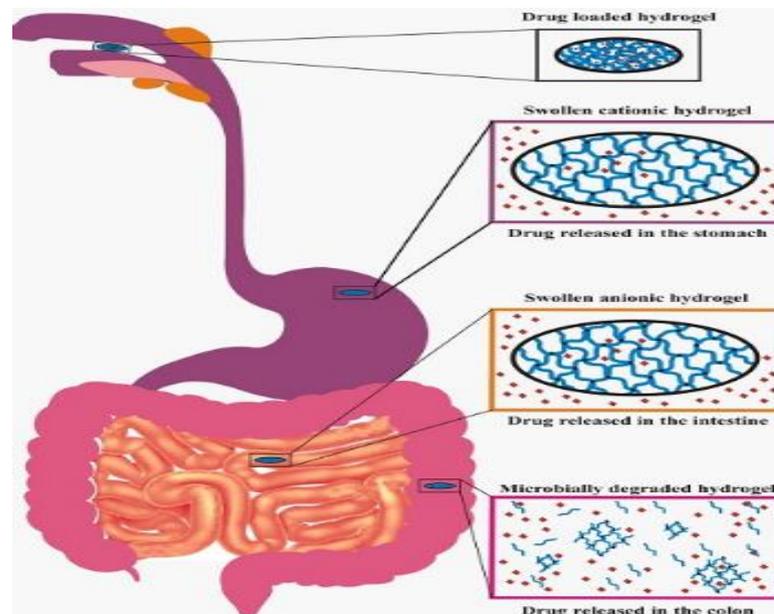


Figure I-7 : La délivrance des médicaments à partir d'un hydrogel dans différents pH [10].

➤ Sensibilité à la température

Les hydrogels sensibles à la variation de température, sont appelés hydrogels thermosensibles. Un changement de température induit une transition solide-gel (sol-gel) à une température critique. Par exemple, la gélatine (hydrogel physique) est liquide à des températures supérieures à 35°C. Ce phénomène entraîne la déshydratation du réseau (dégonflement) et donc sa rétractation. Plusieurs études rapportent la fabrication de ce type d'hydrogel à base de différents polymères par exemple méthylcellulose [46], ou encore l'un des plus utilisés à savoir le Poly N-isopropylacrilamide [8].

Les différents points mentionnés (sensibilité au pH, sensibilité à la température) illustrent bien l'étendue du domaine d'activité des hydrogels au regard de leur nature, leur mise en forme et leurs propriétés intrinsèques. Chacun de ces critères est à prendre en compte pour l'obtention d'un matériau aux propriétés désirées [44].

I.6. Mécanismes de libération du principe actif à partir des hydrogels

Les mécanismes de diffusion des PAs à partir des hydrogels permettent de classer le système de libération contrôlée comme des libérations par diffusion, par gonflement ou contrôlée chimiquement. Figure (I-8)

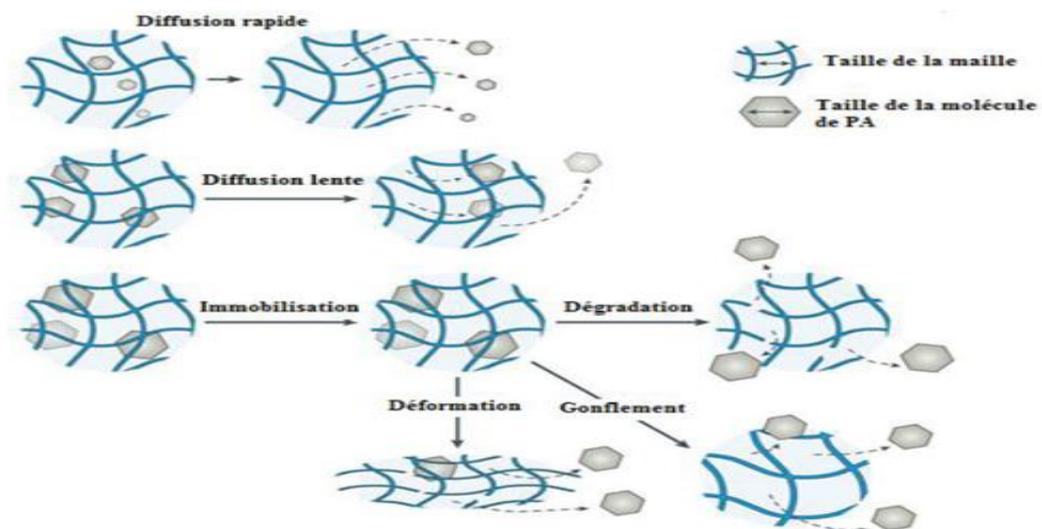


Figure I-8 : Les principaux mécanismes de libération de PA à partir d'un hydrogel [47].

I.7. Les applications biomédicales des hydrogels

Les hydrogels présentent des formes physiquement stables, et une capacité à tenir un solvant tout en permettant la diffusion et la pénétration des solutés et une taille macroscopique est généralement de l'ordre du millimètre au centimètre. De manière correspondante, ils sont généralement implantés chirurgicalement dans le corps [48] ou mis en contact avec le corps pour l'administration de médicament transépithélial qui comprend la peau, les muqueuses et l'épithélium intestinal [49] ou injectés carrément dans le tissu (Figure I-9) pour une libération prolongée de médicament [4].

Le tableau 1 dans l'annexe donne un aperçu sur les applications biomédicales des hydrogels.

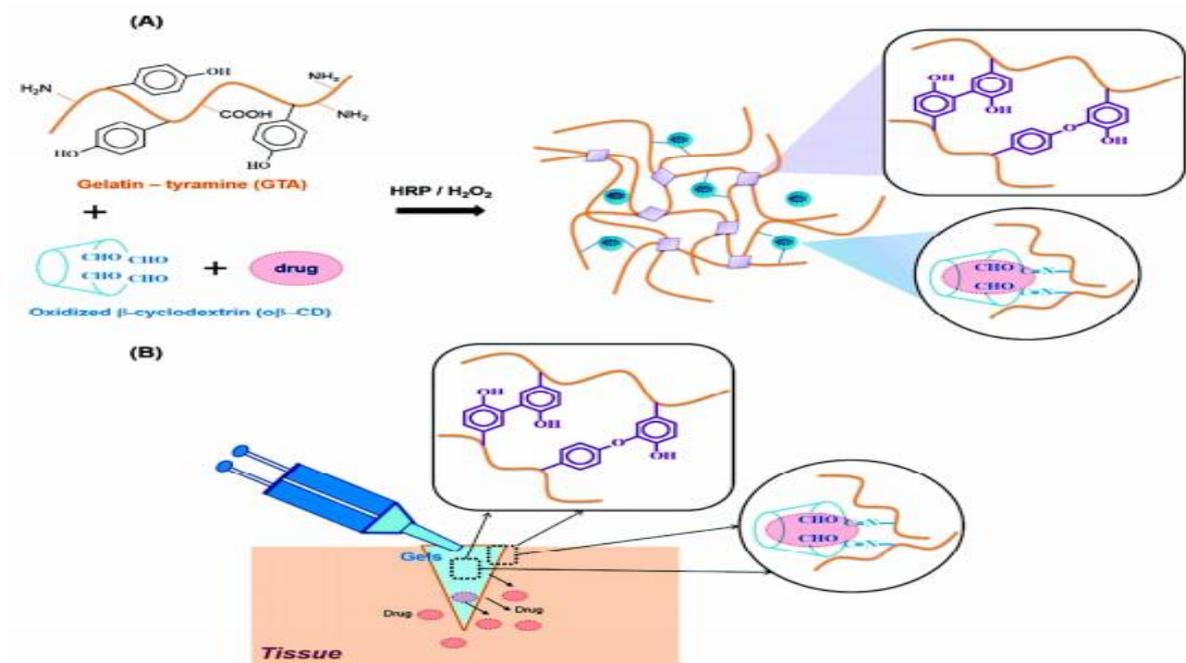


Figure I-9: (A) Illustration graphique des méthodes de réticulation utilisées pour obtenir les hydrogels, qui peuvent être utilisés pour charger les médicaments hydrophobes. (B) Représentation schématique d'une injection d'un Hydrogel dans le tissu pour une libération thérapeutique [4].

II. LES NANOTUBES DE CARBONE ET LES NANOCOMPOSITES

II.1. LES NANOTUBES DE CARBONE

II.1.1. Introduction

Découverts depuis à peine plus d'une vingtaine d'années, d'un coup de hasard lors de la synthèse des fullerènes par arc électrique [50], le chercheur Japonais Sumioliijima observa au microscope électronique un sous-produit qui se présentait comme un dépôt noirâtre, dur et filamenteux, ce dépôt avait une simplicité chimique et une singularité structurale tubulaire unique, mettant en évidence l'existence d'une nouvelle forme allotropique du carbone la (Figure II-1) nommé par la suite : nanotube de carbone.

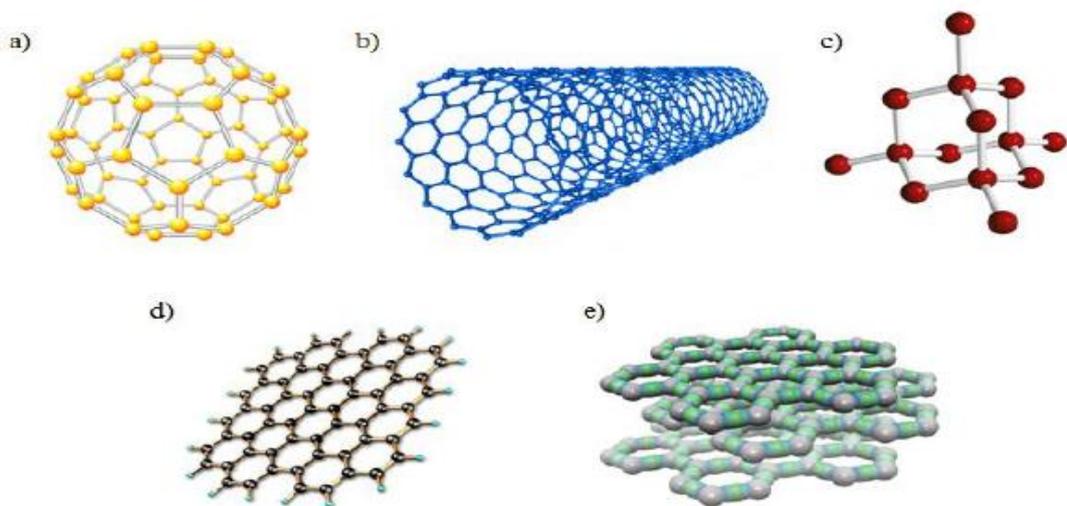


Figure II-1: Différentes formes allotropiques du carbone a) fullerène b) nanotube de carbone c) diamant d) graphène e) graphite.

Leurs caractéristiques dimensionnelles associées à des propriétés physiques, mécaniques et électriques remarquables ouvrent à l'industrie de nombreuses et prometteuses perspectives d'innovations.

II.1.2. Définition :

Un nanotube de carbone NTC est composé d'un ou plusieurs feuillets de graphène [35], constitués d'un arrangement hexagonal d'atomes de carbone hybridés sp^2 (la distance C-C est d'environ 1,4 Å) [34]. Ce réseau hexagonal est enroulé sur lui-même de manière à former un tube cylindrique creux[52].

II.1.3. Différents types des nanotubes de carbone

Il existe deux principaux types de nanotubes disponibles :

Des NTC à paroi unique (SWCNT), formés par enroulement d'une seule feuille de graphène constituant un cylindre d'un diamètre compris entre 0,6 et 2,4 nm [53] et d'une longueur allant jusqu'à quelques centimètres [54].

Des NTC multiparois (MWCNT), sont constitués de plusieurs feuillets de graphène enroulés les uns autour des autres, consistent en un ensemble de cylindres concentriques et séparés de 0,35 nm. Chaque couche de graphène forme un tube individuel et le diamètre extérieur allant de 2,5 à 100 nm [55] et de longueurs de dizaines de micromètres[56]. Deux configurations différentes peuvent être rencontrées, basées soit sur un emboîtement de feuillets de graphène arrangés en cylindres concentriques dit en « poupées russes » généralement composés de 2 à 50 tubes concentriques, soit sur l'enroulement d'un unique feuillet de graphène en spirale dit en « parchemin ». Les NTC bi-parois (DWCNT) sont à la frontière entre les SWCNT et les MWCNT [55]. (Voir Figure II-2)

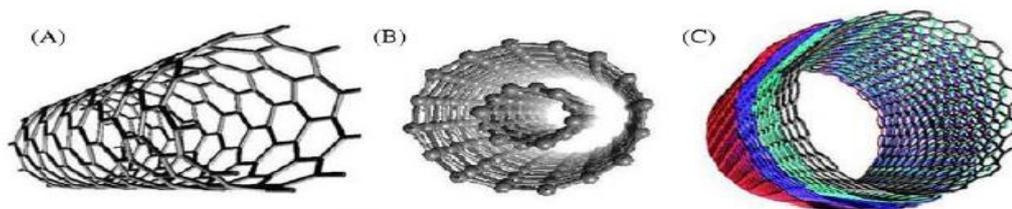


Figure II-2 : Différentes conformations géométriques des nanotubes de carbone.

Les SWCNT sont caractérisés par une paroi mieux définie et d'un diamètre plus petit qui les rendent appropriés en tant que transporteurs de médicaments en raison de leur contrôle de qualité. Par contre, les MWCNT peuvent présenter des défauts dans leur nanostructure, ce qui entraîne un manque de stabilité qui facilite leur modification [53].

II.1.4. Les propriétés des nanotubes de carbone

Les NTC possèdent des propriétés mécaniques, électriques et thermiques extrêmement uniques. Bien qu'ils soient de très petite taille, diverses techniques telles que SEM, MET, AFM, etc. ont été utilisées pour décrire les propriétés mécaniques des NTC [56].

II.1.4.1. Les propriétés mécaniques

Le comportement mécanique est la réponse d'un solide à une contrainte mécanique, les atomes d'un solide sous charge sont déplacés de leur position d'équilibre et tendent à rétablir leur position initiale lorsque cette charge est supprimée [43]. Les propriétés mécaniques d'un solide dépendent principalement de la résistance de ses liaisons interatomiques [58]. En raison des liaisons sp^2 covalentes entre les atomes de carbone, les NTC présentent des propriétés mécaniques extraordinaires [61] résumées ci-dessous :

a) Elasticité et résistance aux déformations :

Une propriété étonnante des nanotubes de carbone est leur grande élasticité [62], déterminée par le module d'Young révélant une valeur de 1,8 MPa et de 1,3 MPa pour les MWNT [63] et de SWNT [58] respectivement, représentant un module d'élasticité supérieur à celui du diamant [62]. De surcroît, les NTC ont une forte résistance aux déformations axiales et peuvent subir un allongement de 30% avant leur rupture [65].

b) Solidité et résistance à la traction :

Les NTC sont considérés 100 fois plus solides que l'acier ultrarésistant [65] et ils ont une résistance à la traction supérieure à celle du kevlar, pouvant supporter une contrainte supérieure à 50 GPa [66]. Des résultats expérimentaux ont montré que les MWNT avaient des résistances à la traction comprises entre 11 et 63 GPa [51]. Ils ont

montré que seule la couche externe était capable de supporter des charges plus élevées alors que le transfert de charge vers les couches internes était très faible [68]. Rapportant ainsi une force de rupture moyenne des SWNT de 30 GPa [53].

c) Légèreté :

Les NTC ont une masse 6 fois plus faible que celle de l'acier, ce qui en fait d'eux la fibre la plus légère connue [65].

d) Flexibilité :

les NTC ont des propriétés mécaniques exceptionnelles et une très grande flexibilité [70], causés par la réorganisation des atomes de carbone de la feuille de graphène sous l'action d'une contrainte, elle forme des pentagones et des heptagones (défauts de Stone-Wales) [59], qui est totalement réversible jusqu'à atteindre des angles critiques de 110° [71], Comme illustré dans la (figure II-3)

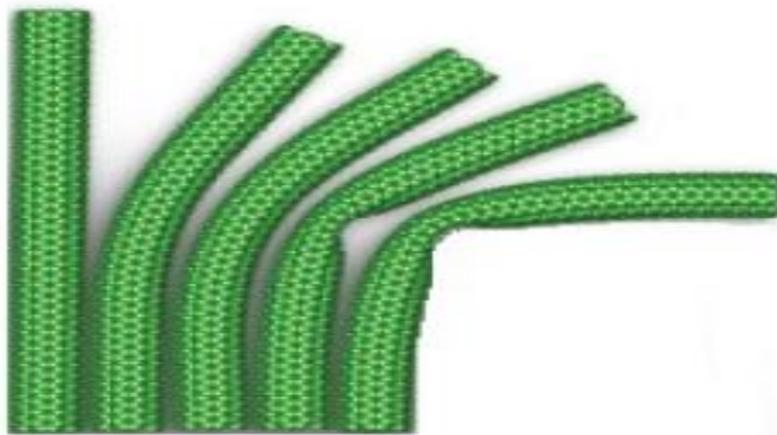


Figure II-3 : Structure atomique montrant la grande flexibilité des nanotubes de carbone.

II.1.4.2. Les propriétés électriques

Des calculs théoriques ont montré que les propriétés de conduction des nanotubes de carbone sont très sensibles à leur structure géométrique [70]. (Figure II-4)

Les NTC avec une hélicité de type chaise partagent des propriétés électriques similaires à celles des métaux.

Par contre, les NTC de type zigzag et chiral possèdent des propriétés électriques similaires à celles des semi-conducteurs [73]. Les NTC présentent une capacité de transport électronique 1000 fois plus grande qu'un composant métallique usuel, tel que le cuivre ou l'aluminium [74].

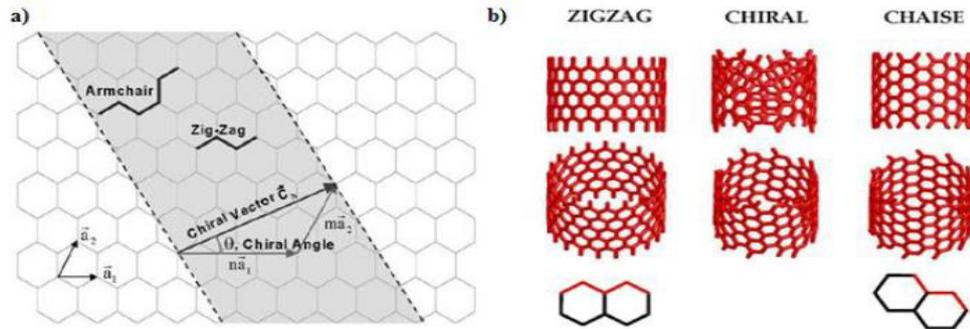


Figure II-4: a) Illustration schématique de la chiralité des NTC, b) type d'hélicité d'un nanotube mono-paroi.

II.1.5. Applications biomédicales des nanotubes de carbone

Depuis plusieurs années, un grand intérêt est porté aux nanotubes de carbone dans les domaines de la biologie et de la recherche médicale. En raison des propriétés intéressantes des NTC fonctionnalisés, de nombreux travaux impliquant des systèmes basés sur ces derniers ont été développés pour explorer leur utilité dans les applications thérapeutiques, diagnostic et analytique [73].

Le tableau 2 dans l'annexe donne un aperçu de l'état de l'art sur les applications biomédicales des systèmes à base de NTC.

En effet, grâce à leurs propriétés électroniques remarquables, leur sensibilité à l'environnement extérieur et leurs dimensions nanométriques, les NTC peuvent facilement libérer des biomolécules [60], des protéines [77], du glucose [78], ou encore des acides nucléiques [79], au site cible souhaité. D'autre part, leur composition chimique (carbone) et leurs structures essentiellement inertes, leur confèrent une biocompatibilité intéressante.

Néanmoins plusieurs formulations pharmaceutiques ont été explorées principalement en raison de leur capacité à libérer des molécules médicamenteuses de manière contrôlée [78].

Les NTC ont rapidement été étudiés en tant que systèmes de vectorisation de molécules pharmacologiques au cœur de l'organisme, grâce à leur taille nanométrique, leur surface spécifique élevée et la possibilité de remplir leur canal central par une molécule d'intérêt thérapeutique, ensuite ils ont été explorés de manière rigoureuse dans le traitement du cancer pour transporter et administrer des médicaments et pour les évaluer pour un potentiel de thérapie génique, de thérapie thermique, de thérapie photodynamique et de thérapie ciblée lymphatique [81].

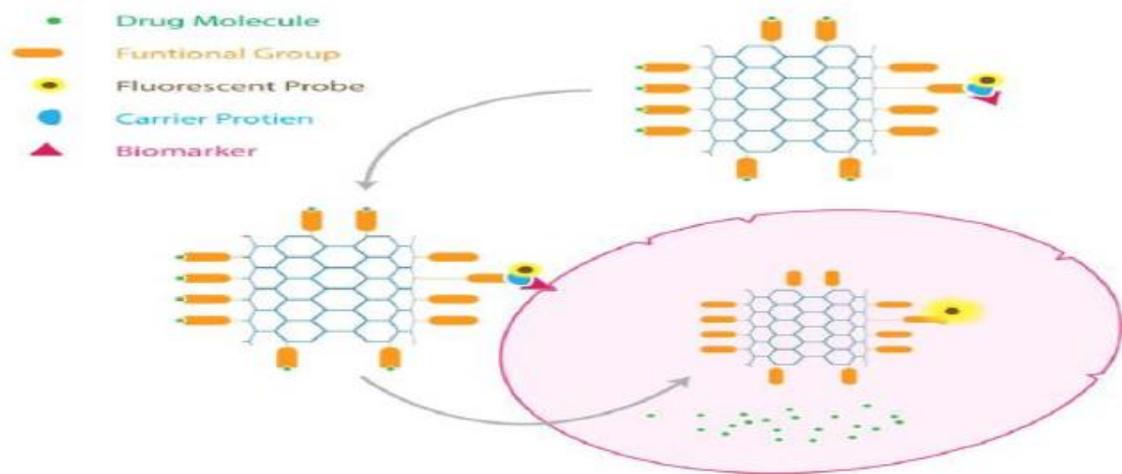


Figure II-5 : Administration des molécules médicamenteuses par un système à base des NTC.

En plus de leur rôle dans le traitement du cancer, les systèmes à base de NTC ont également été utilisés pour le traitement des maladies infectieuses [82], de troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer et le parkinsonisme en étant des matériaux biomédicaux prometteurs en neurosciences [67].

Enfin, les NTC peuvent potentiellement être utilisés dans la régénération tissulaire comme additifs pour renforcer la résistance mécanique des échafaudages tissulaires [53] et la conductivité en dispersant une petite fraction de NTC dans un polymère [83] ou pour améliorer les avantages de la matrice extracellulaire native.

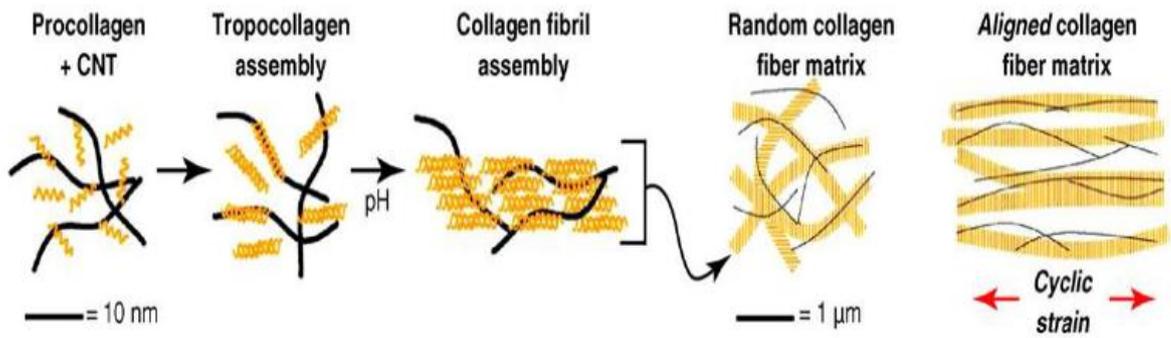


Figure II-6 : Application des NTC dans l'ingénierie tissulaire.

II.1.6. La toxicité des nanotubes de carbone

Les applications biomédicales des systèmes à base de NTC sont multiples mais les risques de la fabrication et de l'utilisation de ces matériaux à l'échelle industrielle sur l'environnement et la santé ont longtemps été ignorés. Cependant, de nombreuses équipes de recherche étudient actuellement leur toxicité potentielle *in vitro* et *in vivo* afin de mieux comprendre l'interaction de ces nanomatériaux avec notre organisme [84].

Le plus grand danger des NTC est sans doute lié à leur facteur de forme élevé (fibres) et à leur non-biodégradabilité (persistance dans l'organisme), en particulier par voie respiratoire [83]. La biosécurité des NTC peut être attribuée aux différentes méthodes employées pour la synthèse ainsi qu'à la voie d'administration de ces systèmes [75].

D'une part, les résidus catalytiques provenant par exemple des catalyseurs de synthèse peuvent potentiellement être toxiques pour l'organisme. En effet, des résidus de fer, peuvent entraîner la formation de radicaux libres (OH°) et provoquer l'endommagement cellulaire. Des résidus de cobalt peuvent également conduire à des défauts au niveau des chromosomes [86].

D'autre part, le type et la méthode de fonctionnalisation affectent de manière significative la toxicité [87], plus les NTC ont un taux de fonctionnalisation élevé, plus cela facilite leur dispersion et permet rapidement leur élimination dans le cas contraire, les NTC vont souvent circuler dans l'organisme avant de s'accumuler dans les différents organes où ils sont difficilement biodégradables : tels que le foie, la rate, les poumons [88].

Bien que le conflit concernant la biosécurité ne soit pas encore résolu, de nombreux progrès ont été réalisés à cet égard. Certaines observations importantes conduisent à l'optimisme quant à leur utilisation dans les applications biomédicales [89] notamment certains scientifiques s'intéressent à la façon dont ils peuvent être utilisés au quotidien tout en minimisant leurs risques potentiels dès leur conception par exemple en modifiant leurs tailles par agrégation, ou leurs surfaces par encapsulation ou enrobage par l'approche qui a été nommée « Safer by design ». Cependant, étant donné le nombre alarmant de rapports qui s'accumulent, on peut raisonnablement anticiper que les NTC ont un avenir prometteur en matière d'administration de médicaments [90].

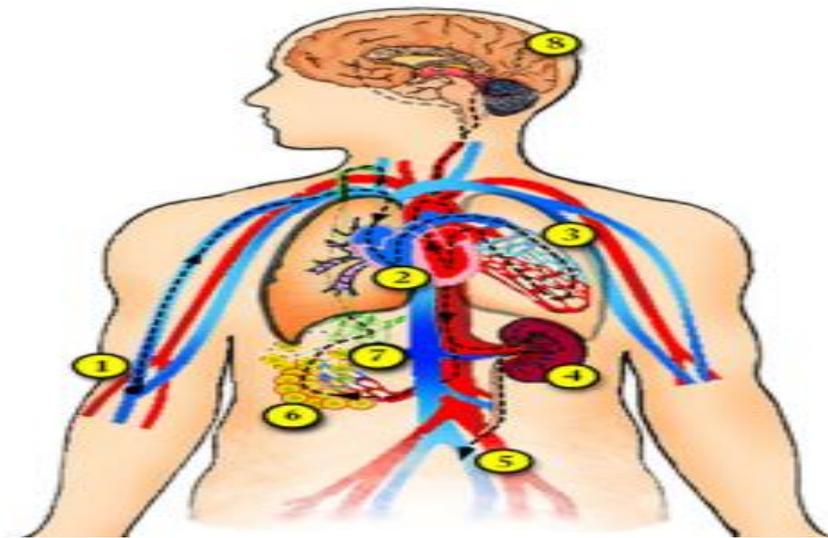


Figure II-7 : Les principaux organes et systèmes affectés par l'exposition aux nanotubes.

II.2. LES NANOCOMPOSITES

II.2.1. Définition

Un nanocomposite possède une dimension de l'ordre nanométrique [91], tel que décrit ci-dessous par Sanchez:

"Nous appellerons matériaux hybrides tout système organo- minéral ou biominéral dans lequel l'une au moins des composantes, organique ou inorganique, se situe dans un

domaine de taille comprise entre le dixième de nanomètre et la dizaine de nanomètres. Ces diverses composantes peuvent être des molécules, des oligomères ou des polymères, des agrégats, voire des particules. Ces matériaux sont donc des nanocomposites, voire des composites à l'échelle moléculaire"[92].

II.2.2. Classification des nanocomposites

Classiquement les nanocomposites sont classés suivant la nature de la matrice et l'ordre croissant de la température d'utilisation. La (Figure II-8) illustre un schéma de classification des nanocomposites.

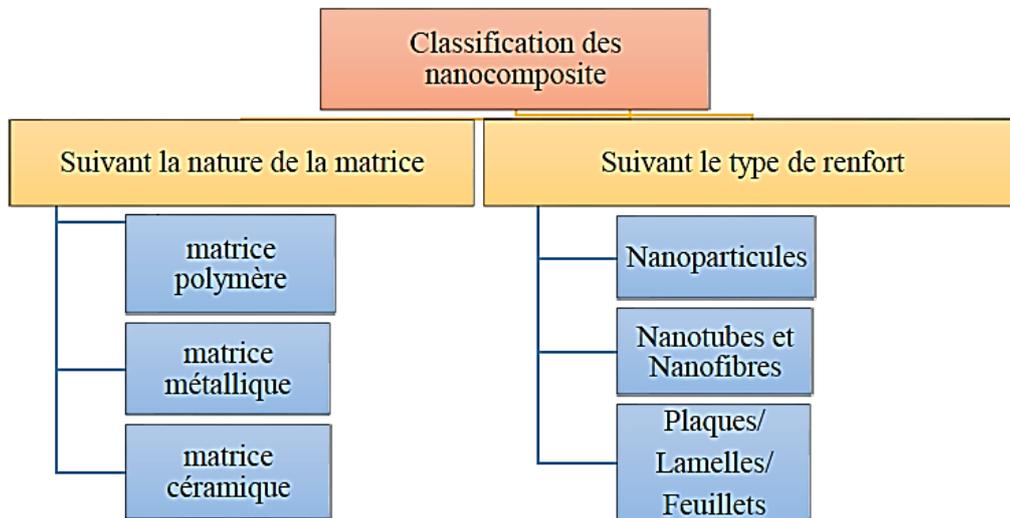


Figure II-8 : Illustration schématique de classification des nanocomposites.

II.2.3. Les nanocomposites à base des nanotubes de carbone

Au vu des excellentes propriétés mécaniques des NTC, ceux-ci ont rapidement été mélangés avec différentes matrices afin de fabriquer des nanocomposites aux propriétés diverses et variées. Les composites polymères/NTC permettent de diminuer considérablement la masse des objets tout en améliorant leurs propriétés mécaniques, thermiques et électriques des polymères [94,95].

Les recherches ont ainsi permis d'utiliser les propriétés intrinsèques des NTC à l'échelle macroscopique [63,96].

L'un des problèmes majeurs des NTC dans les nanocomposites est la dispersion de ces objets. En effet, leur nature hydrophobe induit une limitation au regard des interactions NTC/Polymère. Ce caractère est attribué à l'interaction π - π entre les tubes induisant la formation d'agglomérats de NTC au sein du nanocomposite. Pour pallier ce problème, les scientifiques ont mis au point des techniques permettant de maximiser et de maintenir l'état de dispersion des NTC. Ainsi, il est possible de réaliser une fonctionnalisation de surface par des amines (NH₂), hydroxyles (OH), ou encore des fonctions carboxyliques (COOH) [83,97].

II.2.4. Nanocomposites hydrogels

Les nanocomposites hydrogels aussi appelés « hydrogels hybrides » sont définis, par un réseau tridimensionnel réticulé de manière physique ou chimique (similairement aux hydrogels seuls) et incluant des nanomatériaux qui peuvent être de nature très variable : les nanoparticules carbonées (NTC, graphène), nanoparticules polymériques, nanoparticules inorganiques (oxyde de fer), nanoparticules métallique (or, argent). Ces nanoparticules interagissent directement avec le réseau polymérique, ce qui permet l'obtention de nouvelles propriétés [85,86].

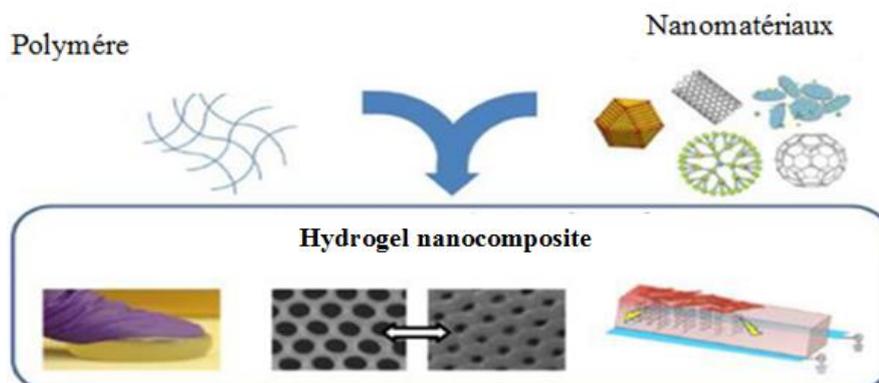


Figure II-9 : Synthèse des nanocomposites hydrogels.

II.2.5. Nanocomposites hydrogels à base des nanomatériaux carbonés

Les nanomatériaux carbonés comme les NTC ou encore le graphène, les fullerènes, les nano-diamants sont largement étudiés pour de potentielles applications biomédicales [85,87].

La présence des NTC dans une matrice hydrogel ralentit la diffusion de la molécule, permettant ainsi de mieux réguler la cinétique de relargage, tout en améliorant la capacité de stockage de la molécule.

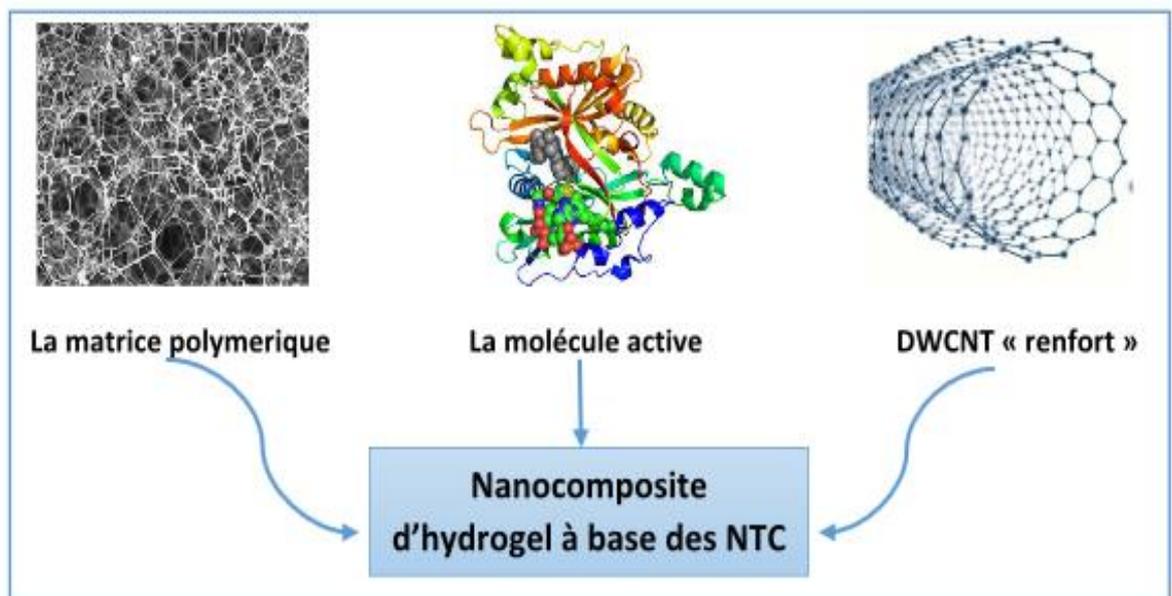


Figure II-10 : Schéma représentant le panel de formulation des nanoparticules hybride à bas des NTC.

Les NTC sont parfaits pour la fabrication de nanocomposite [93]. Ils font l'objet d'une grande attention en tant qu'agent de renforcement des hydrogels en améliorant les propriétés mécaniques, thermiques et électriques de la matrice polymère [94].

III. LA CURCUMINE

III.1. Généralité sur la curcumine

Le curcuma est une plante vivace appartenant à la famille Zingibéracées. Le rhizome est la partie utilisée de la plante. Cependant, on l'utilise aussi depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne et chinoise [95].



Figure III-1 : Les rhizomes de la plante curcuma.

La découverte de la curcumine présente dans le curcuma parmi les autres curcuminoïdes, remonte au milieu du siècle des lumières quand Vogel et Pelletier publient en 1815 dans le Journal de pharmacie et sciences accessoires l'isolement de la « matière colorante jaune » des rhizomes de Curcuma dans leur essai intitulé « Examen chimique de la racine de Curcuma » [93].

En raison des effets bénéfiques empiriques du curcuma sur la santé, la consommation de curcumine a nettement augmenté dans le monde entier. Maintenant la curcumine est «généralement reconnue comme étant sans danger» par FDA des Etats-Unis [94].

La curcumine est un polyphénol hydrophobe, qui a été objet de nombreuses études au cours des dernières décennies pour l'identification et caractérisation de ses propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et propriétés pharmacologiques cliniques [95].

Cependant, les applications cliniques de la curcumine sont limitées en raison de sa faible solubilité dans l'eau de par sa nature hydrophobe entraînant une mauvaise absorption. [95, 96].

Concernant les paramètres pharmacocinétiques existant en raison des faibles niveaux de curcumine dans le plasma et les tissus. Beaucoup d'approches ont été entreprises pour surmonter la limitation de la biodisponibilité faible de la curcumine par l'utilisation des nanocomposites chargés en curcumine [93].

Contrairement aux produits disponibles dans le commerce des médicaments, la curcumine est censée être dépourvu d'effets secondaires majeurs. Dans les essais cliniques chez l'Homme, pas de toxicité limitant la dose (pas d'augmentation des effets indésirables). L'effet sur le placebo a été rapporté lorsqu'il est administré à des doses supérieures à 12 g / jour, impliquant une sécurité extrême de la curcumine [95, 96,97].

III.2. La composition chimique du curcuma :

Le curcuma contient des composants tels que les huiles volatiles, les sucres, les protéines et les résines, ainsi qu'un ingrédient polyphénolique appelé curcuminoïdes consistant en :

- a. La curcumine également connue sous le nom de DFM.
- b. La déméthoxycurcumine (DMC).
- c. bisdeméthoxycurcumine (BDMC).

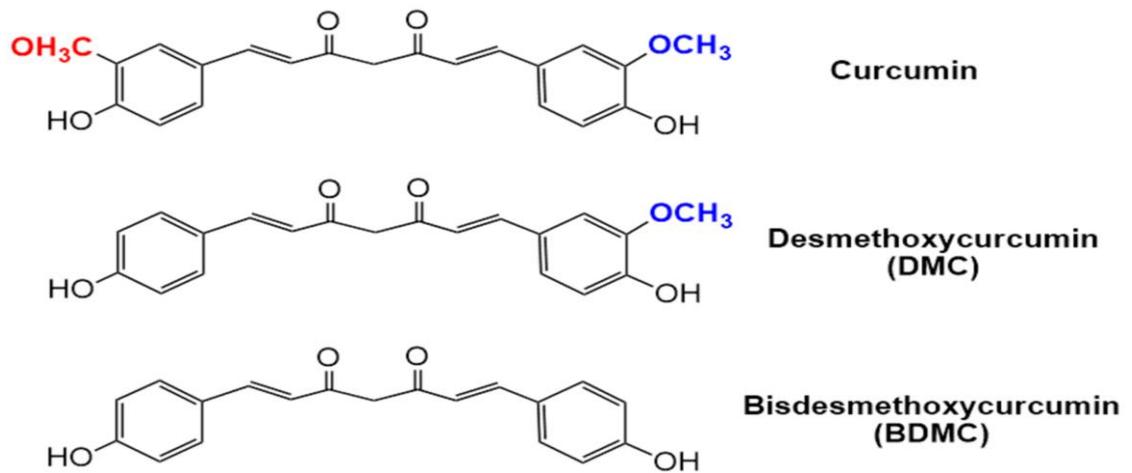


Figure III-2: Les structures chimiques des curcuminoïdes.

L'activité pharmacologique du curcuma est principalement attribuée à ces curcuminoïdes. La DFM est le principal constituant (B77%), le plus actif est responsable de son dynamisme jaune, alors que la DMC (B17%) et la BDMC (B3%) sont présentes à concentrations plus basses [97]. La curcumine contient deux acides féruliques liés avec un carbone supplémentaire (méthane) pour réduire les groupes carboxyle [101].

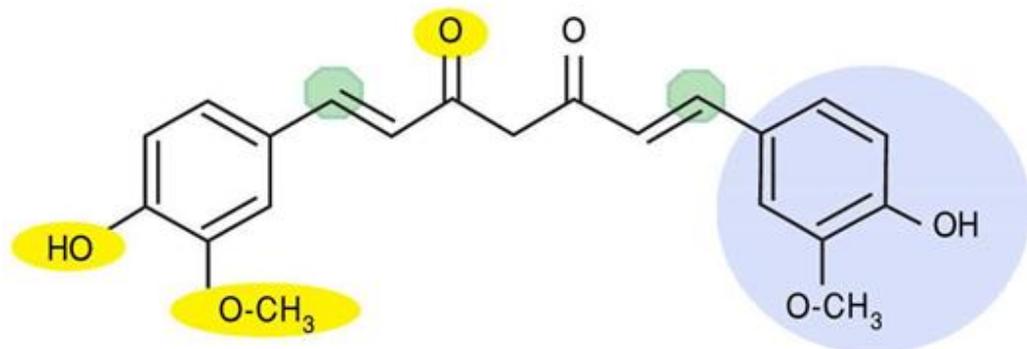


Figure III-3: Les groupements fonctionnels de la curcumine.

La curcumine présente un lien à sept carbones et trois principaux groupes fonctionnels comprenant un fragment β -dicétone α , β -insaturé et un groupe O-méthoxy-phénolique aromatique [102]. La présence d'atomes d'hydrogène intramoléculaires est transférée sur la chaîne β -dicétone de la curcumine conduisant à l'existence de conformations céto et énol tautomères dans l'équilibre. Ces tautomères céto-énol existent également dans plusieurs formes cis et trans.

III.3. Les activités pharmacologiques de la curcumine

En raison de la nature polyphénolique, la curcumine module plusieurs voies de signalisation et exerce un grand spectre d'activités pharmacologique [99,102].

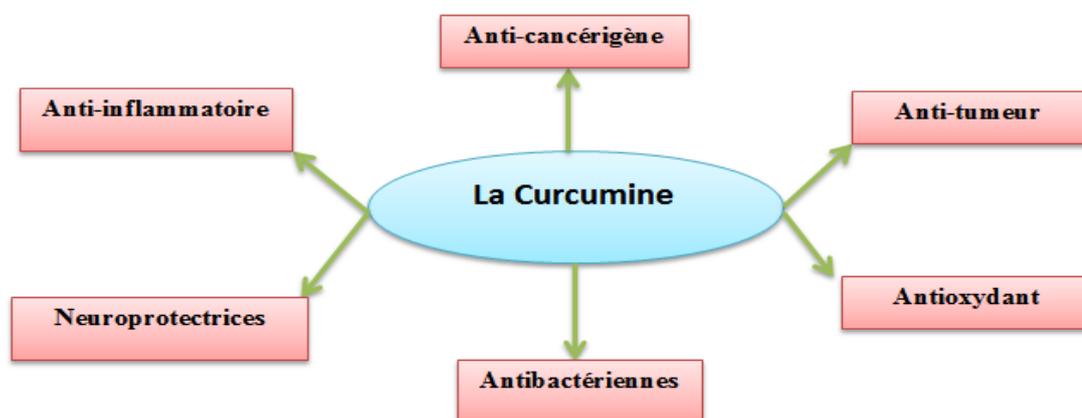


Figure III-4 : Les différentes propriétés pharmacologiques de la curcumine.

III.4. L'activité anti-inflammatoire de la curcumine

La curcumine jouit d'une riche histoire en tant qu'anti-inflammatoire en médecine traditionnelle. Elle peut supprimer l'inflammation aiguë et chronique. La curcumine peut réduire l'inflammation en abaissant les niveaux d'histamine et éventuellement en augmentant la production de la cortisone naturelle par les glandes surrénales [100]. Dans les cellules vasculaires humaines systèmes in vitro, la curcumine a démontré son action anti-inflammatoire par atténuation de la réponse inflammatoire du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) cellules endothéliales humaines stimulées en interférant avec NF- κ B. Les propriétés anti-inflammatoires peuvent être attribuées à sa capacité à inhiber à la fois

biosynthèse de prostaglandines inflammatoires à partir d'acide arachidonique et fonction des neutrophiles au cours des états inflammatoires [87].

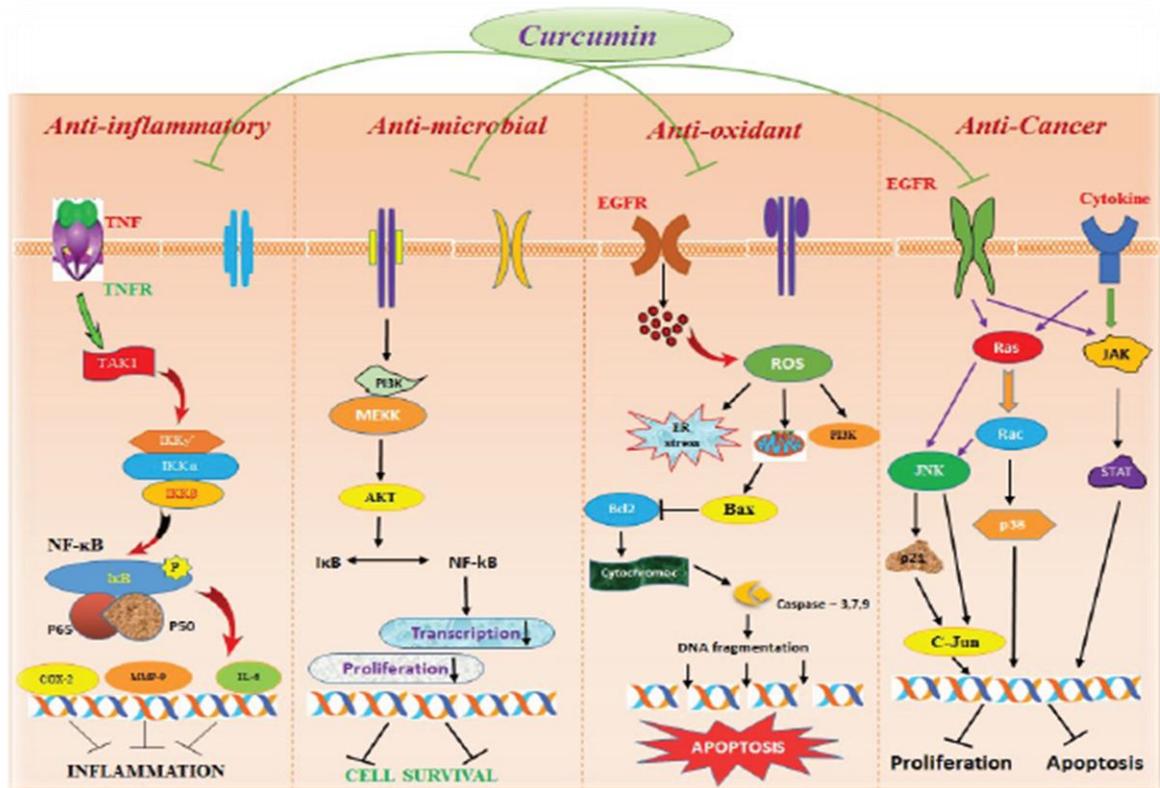


Figure III-5: Mécanisme d'action de la curcumine dans différentes applications biomédicales.

III.5. L'inflammation intra-articulaire

L'arthrose est la maladie articulaire la plus commune dans le monde. Avec le vieillissement progressif de la population, elle devient un problème majeur de santé publique [105]. Elle est définie selon l'OMS par « la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral » [103].

L'arthrose est une inflammation intra-articulaire caractérisée par des lésions en foyer du cartilage articulaire, liée à un déséquilibre du métabolisme du cartilage normalement soumis à un état d'équilibre critique entre mécanismes de dégradation sous l'influence des hormones [105].

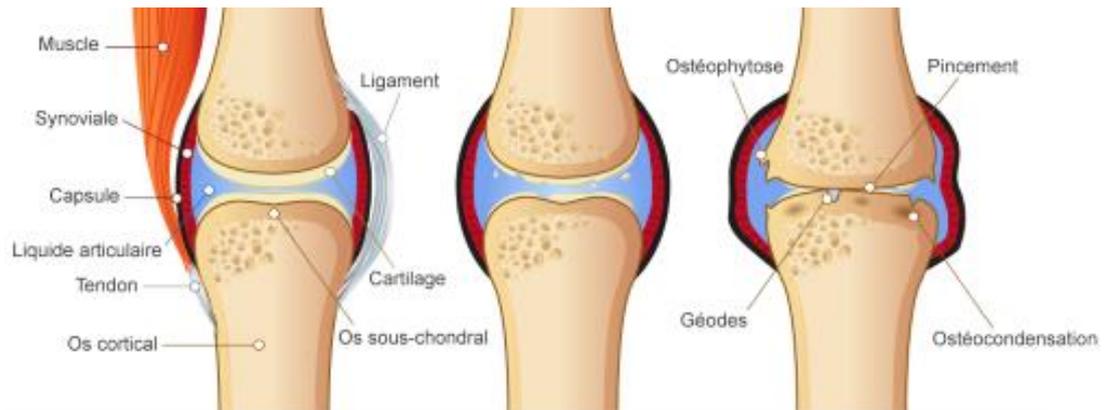


Figure III-6 : Schéma illustrant la différence entre une articulation saine et athérosique.

Le tableau III-1 ci-dessous illustre les caractéristiques générales du cartilage normal et arthrosique [105].

Tableau III-1 : les caractéristiques générales du cartilage normal et arthrosique.

Caractéristiques générales du cartilage normal	Caractéristiques générales du cartilage arthrosique
<p>Macroscopiquement, le cartilage articulaire normal est un tissu blanc, brillant, discrètement translucide, d'épaisseur variant de 2 à 7 mm.</p> <p>Sur le plan histologique, il s'agit d'un tissu conjonctif avasculaire non innervé composé d'une matrice extracellulaire et d'un seul type cellulaire : les chondrocytes.</p> <p>La matrice extracellulaire est principalement formée d'eau (70 à 80 %), le reste étant constitué par un réseau de fibres collagènes rigides [94].</p>	<p>Lorsqu'il devient arthrosique, le cartilage brunit et disparaît dans certaines zones laissant entrevoir l'os sous chondral.</p> <p>Histologiquement, il devient fibrillaire voire fissuré avec diminution du nombre des cellules et perte de leur agencement [104].</p>

Bien que l'arthrose soit une maladie incurable, il est possible de soulager les symptômes qu'elle provoque [4]. De ce fait, les traitements opératoires, la physiothérapie, les

traitements médicamenteux et les thérapies alternatives permettent de les soulager [108]. Parmi ses différentes alternatives, il est important de s'intéresser aux traitements antiarthrosique d'action lente [5].

Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente ou AASAL sont des molécules spécifiques de la prise en charge de l'arthrose et regroupent les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la curcumine. Ce sont des constituants qui présentent des actions observées sur les études vitro et reposent sur leur capacité à stimuler la synthèse du cartilage [106]. Ces molécules participent donc à freiner la dégradation du ce dernier et diminuent de ce fait la symptomatologie douloureuse [107,108].

IV. MATERIEL ET METHODE

IV.1. Introduction

Dans ce chapitre sont présentés le matériel, les différentes méthodes de synthèse pour la conception des nanocomposites ainsi que les techniques de caractérisation, il est réparti en deux parties principales

- La présentation des matières premières utilisées pour l'élaboration du nanocomposite à base des polysaccharides renforcés par les NTC bi-parois.
- La description des protocoles de préparation et les méthodes de caractérisation du nanocomposite.

IV.2. Matières premières

IV.2.1. Chitosane

Le chitosane (CS) est un polysaccharide cationique naturel, peu répandu dans la nature [112]. Il se trouve dans certains champignons, les zygomycètes, et dans la paroi abdominale des reines de termites [113]. Par la suite il est obtenu dans l'industrie par acétylation de la chitine. C'est un biopolymère extrait de l'exosquelette des crustacés, des mollusques, des insectes et de Certaines familles de champignons [114].

Ce biopolymère est formé d'une longue chaîne de disaccharide de N-acétyl-glucosamine et de glucosamine liée en β (1 \rightarrow 4). Le CS a trois types de groupes fonctionnels réactifs ; un groupement amine et deux groupements hydroxyles en positions

C₂, C₃ et C₆ respectivement [116]. Grâce à ses groupements amines libres, il possède une charge positive alors que la plupart des polysaccharides sont chargés négativement [29].

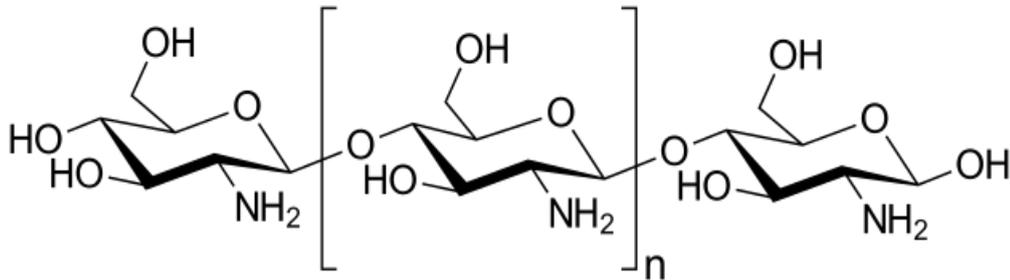


Figure IV-1 : la structure chimique du Chitosane.

IV.2.2. Propriétés physico-chimiques du Chitosane :

➤ Masse moléculaire

Les chitosane obtenus industriellement présentent une masse molaire (MM) de l'ordre de 100-500 kDa. La détermination de la MM peut se faire par des mesures viscosimétriques, par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) couplée à différentes techniques de détection (réfractométrie, microviscosimétrie, diffusion statique de la lumière multi-angle) [118]. Les masses de chitosane dépendent, en fait, du type d'application désirée.

➤ Le taux de cristallinité

Le taux de cristallinité est un paramètre important car elle contrôle un certain nombre de propriétés comme l'accessibilité des sites internes dans les chaînes macromoléculaires, les propriétés de gonflement dans l'eau ou encore les propriétés diffusionnelles [117]. En fait, la chitosane est généralement une substance semi-cristalline.

➤ Solubilité :

En général, la solubilité du chitosane dépend de la force ionique, du pH, de la nature de l'acide utilisé et de la distribution des groupes acétyles le long de la chaîne macromoléculaire [117]. De plus, la solubilité du chitosane augmente lorsque la masse molaire diminue [120].

➤ Viscosité

La viscosité est une caractéristique importante du chitosane concernant son comportement en solution. Cette caractéristique est liée à la conformation des chaînes macromoléculaires en solution. La viscosité dépend du MM, mais aussi du pH car ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaîne de polymère. Plus le pH est bas, plus la viscosité est donc forte. La viscosité augmente en fonction de la MM des chaînes macromoléculaires [121].

➤ Comportement en solution

La solubilisation du chitosane est possible grâce à la protonation des fonctions NH_2 sur la position C_2 de l'unité D-glucosamine. Le polysaccharide devient alors, en milieu aqueux acidifié, un polyélectrolyte cationique dont la solubilisation est due aux répulsions électrostatiques entre les fonctions amines. Néanmoins, la solubilité du chitosane est difficile à maîtriser. Elle dépend de différents paramètres tels que la masse molaire moyenne en masse (M_w), le DA, la concentration ionique, le pH, la nature de l'acide utilisé pour la protonation et la distribution des groupements acétylés le long de la chaîne. La solubilité du chitosane diminue avec la M_w [123]. Lorsque le DA augmente, le chitosane devient soluble sur une plus large gamme de pH en dépit d'une diminution de la solubilité [112].

➤ Aptitude à la formulation du gel

L'un des mécanismes d'obtention des hydrogels de chitosane est par réticulation ionique (complication) ou formation de complexes poly-électrolytes. La réticulation ionique implique l'interaction des groupes NH_3^+ du chitosane avec des anions comme le sulfate [125] ou le Citrate [126].

Dans le cadre de la réticulation du chitosane par formation de complexes polyélectrolytes. La réaction a lieu avec un polymère chargé négativement et dont les charges sont opposées à celles du chitosane, tels que les alginates [127].

D'autre part, il est possible d'obtenir des hydrogels physiques de chitosane en modifiant la balance des interactions hydrophiles/hydrophobes en faisant varier certains

paramètres physico-chimiques, notamment la densité de charge apparente du polymère [128].

IV.2.3. Alginate :

L'alginate est un nom utilisé pour une famille de polysaccharides produite par les algues brunes et les bactéries [130]. La présence d'alginate dans les algues lui confère la flexibilité ; de plus, il agit comme réservoir d'eau empêchant la déshydratation. C'est un polymère avec des séquences en alternance des résidus d'acide P-D mannuronique (M) et α -L- guluronique (G) [131].

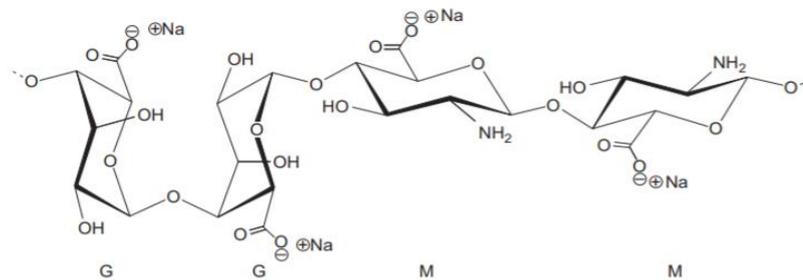


Figure IV-2 : Structure chimique de l'alginate de sodium en blocs homopolymériques successifs d'acides α -L-guluroniques (G) et β -D-mannuroniques (M).

II.1.4.3. Propriétés physico-chimique d'alginate :

➤ Solubilité

L'alginate de sodium, comme tous les sels d'alginate monovalents, est soluble dans l'eau pour des valeurs de forces ionique faibles. L'addition de sels tels que le chlorure de potassium va progressivement diminuer la solubilité de l'alginate dans l'eau jusqu'à la séparation de phases [130]. Cela implique que la présence de sels dans l'eau peut avoir une forte influence sur la cinétique de solubilisation des alginates. Ceci est d'autant plus vrai dans le cas des ions di-ou multivalents qui vont non seulement augmenter la force ionique totale du système, mais aussi être capables de provoquer une agrégation à grande échelle des chaînes polymères pouvant aboutir à la formation d'un hydrogel [133].

➤ Viscosité et gélification :

Les alginates présentent en général un comportement quasi-Newtonien, même si des déviations peuvent être observées suivant plusieurs facteurs, notamment le type d'alginate, la concentration de la solution, la composition chimique de l'alginate, sa masse moléculaire moyenne [134].

La principale caractéristique de l'alginate est sa capacité à se gélifier en présence de cations multivalents tels que les ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} ou encore Al^{3+} grâce à la formation d'une jonction impliquant plusieurs chaînes polysaccharidiques. Cette transition sol/gel n'est pas influencée par la température [135].

➤ Comportement en solution :

Lorsque la salinité du milieu augmente, la solubilisation du polyanion est plus lente. Le pH de la solution joue aussi un rôle dans la solubilisation des alginates. Si le pH de la Solution contenant l'alginate est inférieur au pKa de l'acide mannuronique ($\text{pKa} = 3.38$) et de l'acide guluronique ($\text{pKa} = 3.65$), alors il peut y avoir formation d'un hydrogel. Chaque Alginate a son propre pKa apparent qui dépend de la répartition des blocs G et M sur la Chaîne, la concentration en alginate et de la force ionique de la solution aqueuse [136].

Un changement de force ionique dans la solution peut avoir un effet important sur la conformation de la chaîne polymère et donc sur la viscosité de la solution. De plus, lorsque la force ionique augmente, la vitesse de solubilisation de l'alginate diminue. Ainsi, il est préférable de solubiliser dans un premier temps l'alginate dans l'eau pure avant d'y ajouter une espèce ionique sous agitation [137].

➤ Aptitude à la formation de gels :

Les alginates ont la capacité de gélifier par deux mécanismes :

Le premier est la gélification de l'acide alginique. Ce mécanisme se produit lorsque le pH du milieu est au-dessous du pKa de l'alginate. L'acide alginique est alors non chargé

et les associations intermoléculaires peuvent se faire par des liaisons hydrogènes et par interactions hydrophobes [139].

Le second est un mécanisme de gélification inotrope se produisant en présence de cations multivalents comme l'ion calcium [137].

IV.3. Nanotube de carbone bi-parois

Les NTC utilisés dans le cadre de ce travail sont à double parois (DWCNT), ils ont été synthétisés au CIRIMAT/Université Paul Sabatier, dans un four tubulaire horizontal par dépôt chimique catalytique en phase vapeur (Catalytic Chemical Vapor Deposition (CCVD)) avec une poudre de catalyseur de composition élémentaire 0,99Mg (Co_{3/4} Mo_{1/4}) 0,01 et à partir d'une source de carbone (12C ou 13C) (i.e. méthane (CH₄), éthanol (EtOH)) [84].

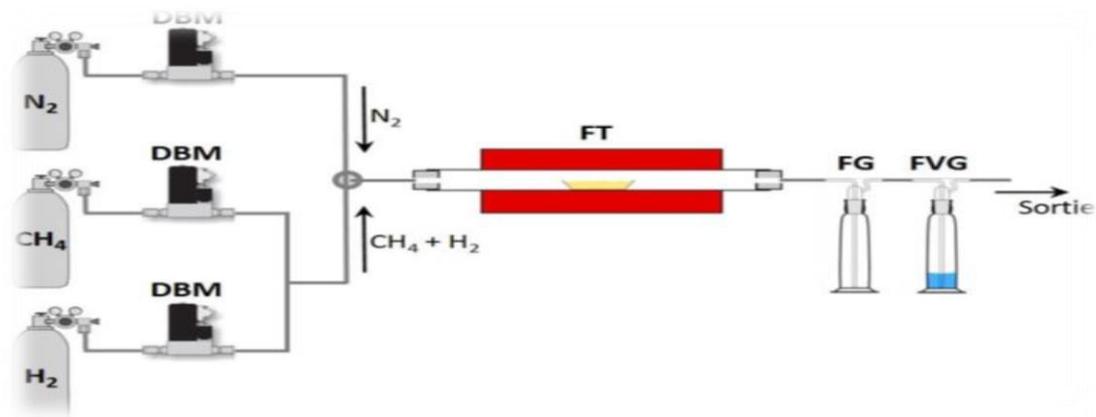


Figure IV-3 : Réacteur utilisé pour la synthèse des NTC bi parois à partir de CH₄.

IV.4. Curcumine (PA) :

La curcumine est un composé complexe constitué des fonctions chimiques pouvant évoluer en fonction de l'environnement direct, de la présence de différents types de solvants, de la température et de la présence de lumière. Cette complexité confère à la curcumine une large collection d'interactions possibles qui multiplie le nombre de cibles moléculaires potentielles [96].

IV.2.4. Les propriétés de la curcumine

➤ Solubilité :

La curcumine est un composé d'apparence hydrophile par la nature des substituants polaires sur les noyaux aromatiques mais en dépit de ceux-ci, elle n'est pas soluble dans la solution aqueuse et facilement soluble dans les solvants organiques. Elle possède néanmoins une très bonne solubilité dans les solvants polaires aprotiques et protiques, par ordre de solubilité décroissant : acétone > 2-butanone > acétate d'éthyle > méthanol > éthanol > 1,2-dichloroéthane > 2-propanol > éther diéthylique > benzène > hexane. La curcumine est jaune-orange pour un pH compris entre 2,5 et 7, et rouge à pH supérieur à 7. En conditions physiologiques, il existe un équilibre entre une forme énolique et une forme dicétonique [141].

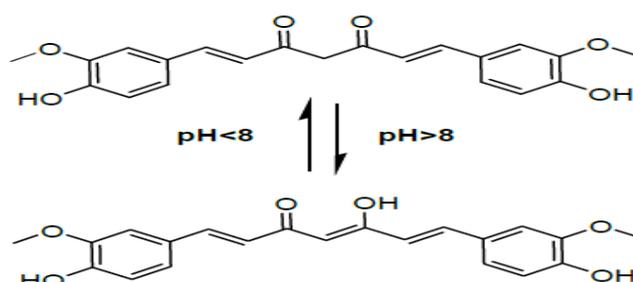


Figure IV-4 : Tautomérie céto-énolique de la curcumine ; formes dicétonique (en haut) et énol (en bas).

➤ Stabilité chimique :

La curcumine est stable à pH acide (estomac), mais pas à pH neutre ou alcalin. Dans des conditions physiologiques *in vitro* (tampon phosphate 0,1 M ; pH 7,2), elle se dégrade à plus de 90 % en 30 minutes en féruloilméthane (**68**), en acide férulique (**65**) et en vanilline (**69**) par des mécanismes qui ont été étudiés par Arrieta et al. (1988), Tonnesen et al [138].

À pH 10,8, la demi-vie de la curcumine est d'environ une minute. La tétrahydrocurcumine, un des principaux métabolites de la curcumine, est à l'inverse de cette dernière, assez stable en milieu neutre ou alcalin, garde ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires [14].

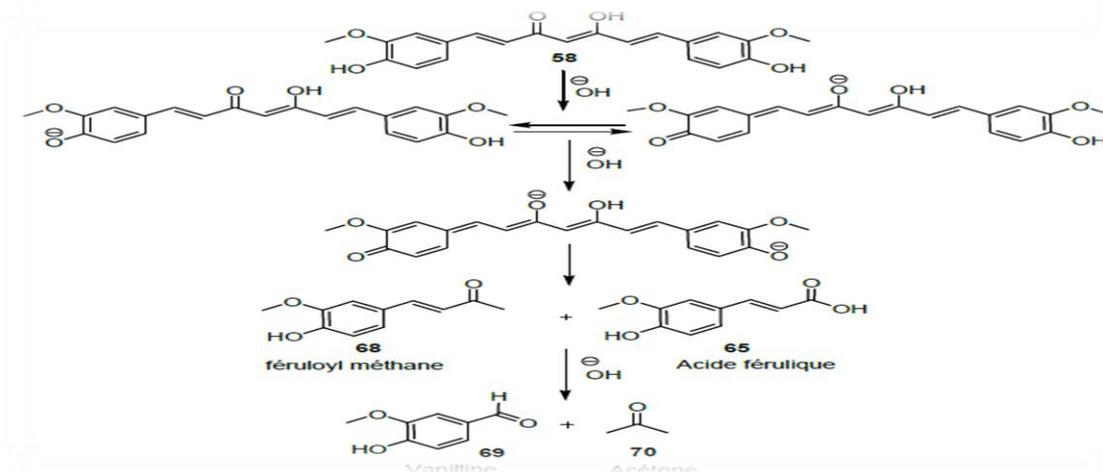


Figure IV-5: La dégradation de la curcumine en milieu alcalin [142].

➤ Produits chimiques:

Les différents produits chimiques utilisés durant notre étude n'ont subi aucune purification préalable et sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV-1: Les propriétés des différents produits utilisés.

	Pureté	Origine
Acide nitrique (HNO₃)	68%	AnalaR NORMAPUR
Acide sulfurique (H₂SO₄)	95-98%	AppliChemPanreac ITW Companies
Acide chloridrique (HCl)	37%	PANREAC QUIMICA SA
Hydroxyde de Sodium (NaOH)	98%	BIOCHEM Chemopharma
Poudre composite	-	CIRIMAT/Université Paul Sabatier

IV.5. Protocoles expérimentaux :

IV.5.1. Protocole d'extraction des NTC bi parois :

L'extraction des NTC bi-parois à partir de la poudre composite consiste à la dissolution du support (magnésie ou oxyde de magnésium) et des particules catalytiques résiduelles. Pour ce faire : on ajoute du HCl à 37% qui permet d'éliminer les particules métalliques qui n'ont pas réagi lors de la CCVD (qui n'ont pas servi à la croissance des NTCs) d'une part, et d'autre part, MgO est facilement éliminé par dissolution dans de l'acide chlorhydrique concentré. Où un excès d'acide chlorhydrique (HCl, 37% ; 15 ml) est utilisé pour réaliser l'attaque chimique de la poudre composite dans un erlenmeyer. Cette réaction est très exothermique, et la poudre composite étant très volatile, il convient de la mouiller légèrement à l'eau avant l'ajout progressif de HCl [62].

Par ailleurs, une étape de filtration sous vide de la suspension permet de récupérer les NTC mouillés qui ne traversent pas la membrane en nitrate de cellulose (Whatman, diamètre des pores de 0,45 μm). Finalement, l'ensemble est rincé à l'aide de l'eau distillée jusqu'à la neutralisation du pH.

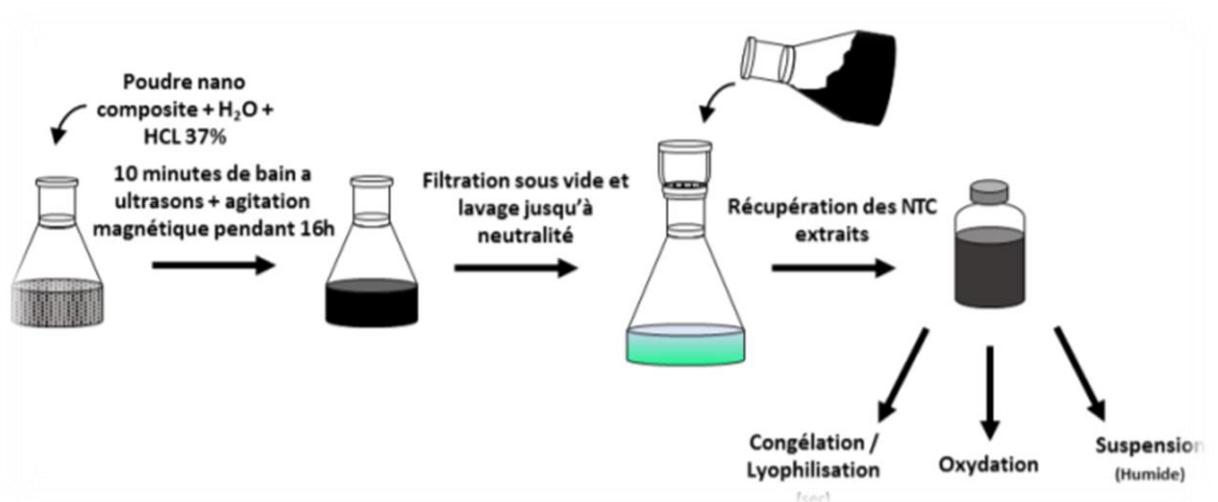


Figure IV-6: La représentation schématique des différentes étapes d'extraction des NTC jusqu'à l'obtention de NTC bruts.

IV.5.2. Protocole de Fonctionnalisation des NTC :

100 mg de DWNTs bruts humides sont introduits dans un ballon de 250 mL. Puis on leur ajoute 100 mL d'un mélange d'acides nitrique et sulfurique concentrés HNO_3 65%, H_2SO_4 95% (1 : 3). La suspension est soniquée au bain à ultrasons pendant 10 min afin de casser les agglomérats et de disperser au mieux les DWNTs bruts. La suspension est ensuite portée à reflux à 70°C pendant différents temps de réaction (3h, 4h, 5h ou 6h30). Une fois la réaction est terminée, la suspension est refroidie à température ambiante. Le contenu du ballon est dilué lentement dans 400 mL d'eau désionisée (réaction exothermique et dégagement de vapeurs nitreuses) puis la suspension est laissée 24h afin de favoriser la décantation des DWNTS oxydés. La suspension est par la suite filtrée sur une membrane en polypropylène (Merk Millipore, $0,45\ \mu\text{m}$). Il faut noter que le filtrat sortant est de couleur marron-orange et que la filtration est très lente. Les DWNTs oxydés retenus sur la membrane sont lavés à l'eau désionisée jusqu'à l'obtention d'un filtrat incolore et neutre. Les DWNTs oxydés sont récupérés dans un pilulier en verre taré, immergés dans de l'eau désionisée et dispersés avant congélation. Une fois l'échantillon congelé, celui-ci est lyophilisé.

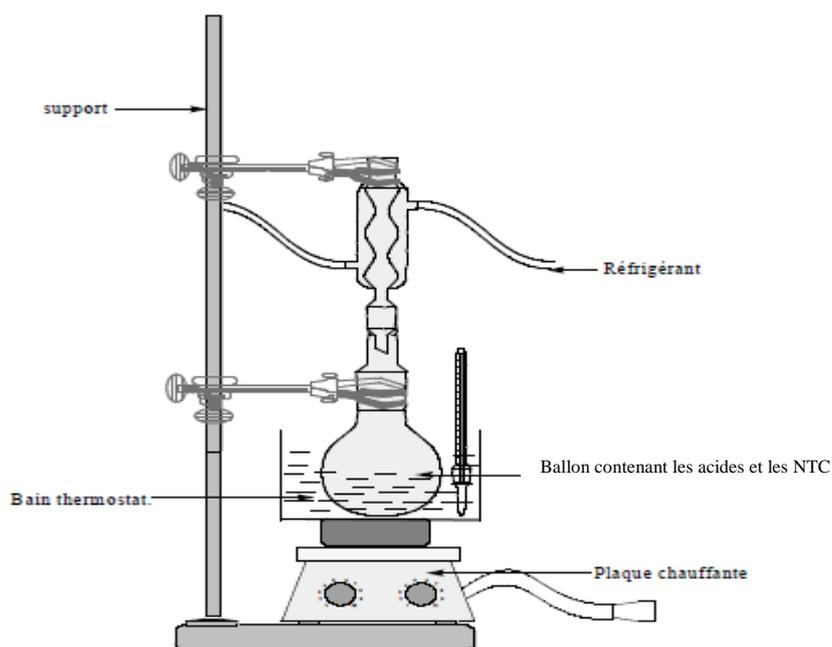


Figure IV-7: Le montage à reflux pour la fonctionnalisation des NTC.

IV.5.3. Protocole de synthèse de l'hydrogel :

L'élaboration du nanocomposite se déroule en plusieurs étapes [140].

a. La première étape consiste à la formulation d'hydrogel :

a.1 La préparation de solution d'alginate de sodium :

Dissolution de 0.025g d'alginate de sodium dans 100 ml d'eau distillé sous agitation magnétique à T° ambiante.

a.2 La préparation de solution de chitosane :

Dissolution de 0.0275 g de chitosane dans 100 ml de HCL à pH 0.7 sous agitation magnétique.

a.3 La préparation de l'hydrogel :

1.25 ml de solution de chitosane a été ajouté à 3,75 ml de solution d'alginate de pH 7 et agité vigoureusement pour obtenir le pH final de 3,0.

b. La deuxième étape est l'ajout des NTC :

La dispersion des NTC dans la matrice polymérique afin d'obtenir un hydrogel nanocomposite. Les NTC fonctionnalisés ont été dispersés par ultrasons pendant 2 heures dans la matrice hydrogel ensuite Le pH a été ajusté à 7,0.

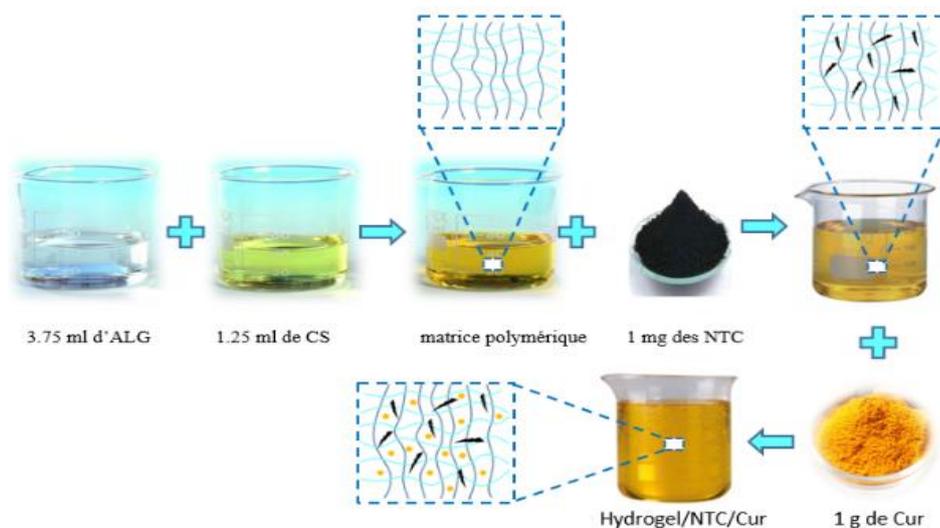


Figure IV-8 : le Protocole de synthèse de l'hydrogel nanocomposite.

c. La troisième étape L'incorporation de PA :

50 mg d'hydrogel ont été immergée dans 20 mL de solution de curcumine (5 mg de curcumine et 20 mL d'eau désionisée et 0,1 mL Tween-80) pendant 48 h à température ambiante. L'échantillon gonflé et chargé en principe actif a été retiré de la solution, lavé pour éliminer le PA qui se trouve sur la surface de l'échantillon, essuyé et séché à 40°C dans une étuve.

L'efficacité de chargement est déterminée à l'aide de cette équation :

$$\text{Principe actif chargé (mg/g)} = \frac{(m_d - m_i)}{m_i}$$

Avec

m_i : masse de l'hydrogel non chargé à l'état sec.

m_d : masse de l'hydrogel chargé en PA à l'état sec.

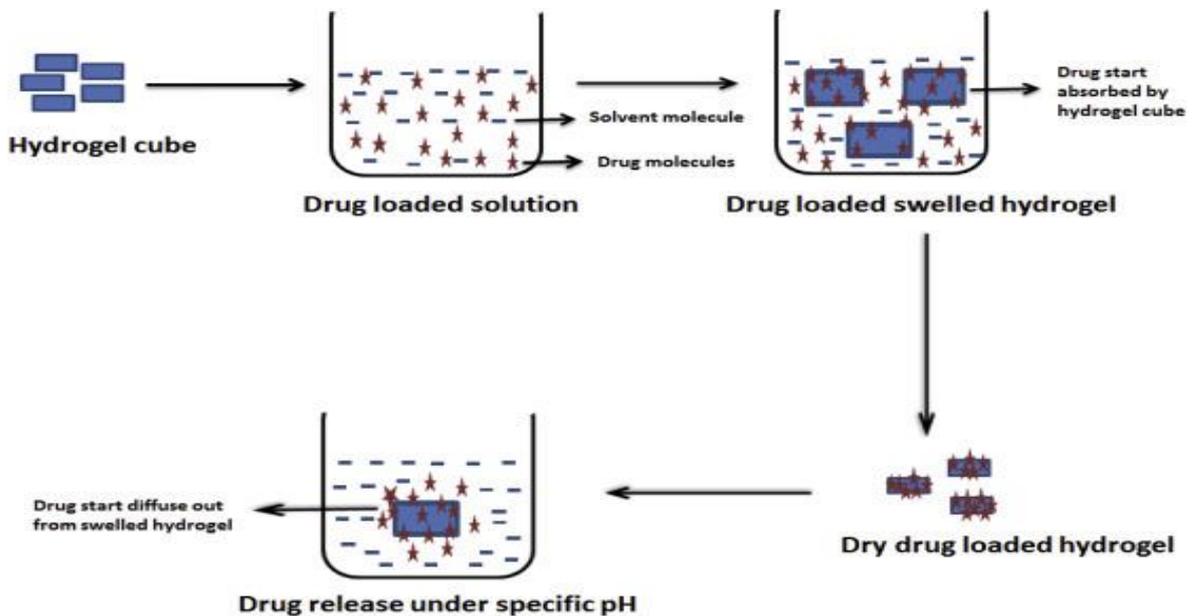


Figure IV-9: Représentation schématique de la procédure d'insertion puis de libération du PA.

V. Synthèse bibliographique

V.1. Contexte

L'arthrose est une maladie dégénérative articulaire caractérisée par une perte de cartilage articulaire entraînant une douleur intense et une mobilité réduite chez les patients. L'utilisation d'un traitement topique évite l'effet indésirable en réduisant l'exposition systémique associée aux AINS [3]. Dans ce cas notre étude est concentrée principalement sur les tendances actuelles dans le développement du système de délivrance des médicaments à base de matériaux nanométriques plus précisément les hydrogels nanocomposites, avec une localisation accrue de l'agent thérapeutique sur le site cible avec une action prolongée.

V.2. Objectif

Notre objectif est le développement d'un nouveau nanocomposite hydrogel renforcé par les nanotubes de carbone afin d'avoir une délivrance contrôlée de la curcumine pour le traitement de l'inflammation intra articulaire.

V.3. Méthode de recherche

Nous avons effectué des recherches dans les bases de données suivantes :

- Google scholar
- PubMed
- SNDL

V.4. Les critères de sélections

Les synthèses des hydrogels nanocomposites à base des NTC ou autre matériaux composite, l'utilisation de la curcumine dans la matrice hydrogel pour le traitement de l'arthrose.

V.5. Collecte et analyse des données :

De nombreux nanocomposites de NTC à base d'hydrogels peuvent être trouvés dans la littérature. Une augmentation du nombre de publications sur les hydrogels nanocomposites car les résultats donnés affichent des nouvelles améliorations excellentes concernant les propriétés mécaniques, optiques, électriques, et les propriétés biologiques des hydrogels.

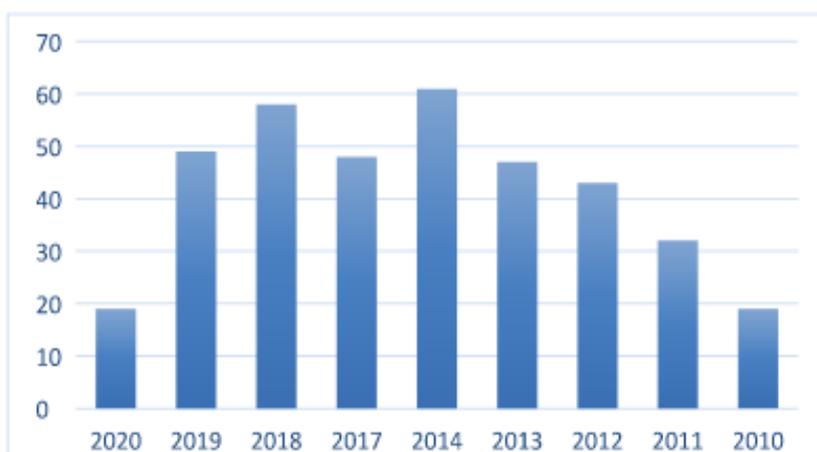


Figure V-1 : Nombre de publications se rapportant à l'hydrogel nanocomposite par année selon la base de données en ligne PubMed®.

V.6. Le contenu

Nous avons inclus plusieurs études qu'ils ont regroupées dans deux parties principales :

Une première étude de différents ouvrages focalisés sur l'objectif principal de l'ajout des nanocomposites NTC dans la matrice hydrogel.

Une deuxième étude concentrée sur l'utilisation de la curcumine dans la matrice hydrogel afin d'améliorer ces propriétés physico-chimiques et pharmacologiques.

V.7. Les hydrogels nanocomposites NTC :

Le premier hydrogel à base de poly (2-hydroxyéthyl) méthacrylate a été formulé en 1960 par O. Wichterle et D. Lím [5]. Il était destiné à une utilisation en tant que biomatériau pour les lentilles de contact. Depuis, les hydrogels suscitent de plus en plus d'attention et le nombre de publications les concernant ne cessent de croître chaque année pour atteindre plus de 2000 publications par an en 2010 [13].

Une discussion critique est centrée sur de nouvelles perspectives et défis dans la synthèse des matrices hydrogels renforcés par les nanotubes de carbone, dans le but de mettre en évidence les limites des systèmes actuels et les progrès futurs possibles.

Plusieurs chercheurs ont développé des nanocomposites d'hydrogel avec différentes particules dont l'argile, l'or, l'argent, l'oxyde de fer, nanotubes de carbone [9]. En 1994, les premiers polymères utilisant du carbone les nanotubes comme charge ont été signalés.

Les nanocomposites d'hydrogel ont été démontrés dans de nombreuses applications biomédicales telles que les échafaudages d'ingénierie tissulaire [113], systèmes d'administration des médicaments, le domaine biomédical.

Les voies de synthèse menant à la formation de l'hydrogel classique et de l'hydrogel nanocomposites sont très cruciales et importantes.

Les voies de synthèse permettent aux scientifiques et chercheurs de mieux comprendre, la réaction de gélification et les mécanismes régissant dans la formation de tout nanocomposite hydrogel. Diverses techniques de synthèse ont été rapportées dans la littérature pour la fabrication des hydrogels simple et hydrogel nanocomposites NTC.

Selon la recherche on a plusieurs méthodes de synthèse chimique, physique, photonique, radicalaire,...etc.

En 2019 une nouvelle technologie présentée par Zengjun Wang et al [142], ils ont synthétisé des membranes d'hydrogel de chitosane et de polyéthylène glycol contenant de la curcumine par micro-ondes avec puissance et temps fixé de 2450 MHz, 500 Watt et 120 s. Les polymères ont été solubilisés séparément, combiné avec le médicament et mélangé dans deux rapports différents, c'est-à-dire F1 = 80 : 20 et F2 = 85 : 15. Les membranes d'hydrogel traitées aux micro-ondes ont été analysées pour le taux de gonflement, le degré de dégradation, la résistance à la traction, morphologie de surface, analyse vibrationnelle et thermique, la libération de médicament in vitro. Les résultats indiquent que F2 (micro) a montré un taux de gonflement significativement élevé ($96,49 \pm 1,21\%$), une faible dégradation ($9,88 \pm 1,68\%$), libération prolongée de médicament par érosion lente ($55,1 \pm 3,11\%$).

En 2014 une autre étude avec une nouvelle méthode menée par Sun et al, [143] ils ont développé un hydrogel nanocomposite organique-inorganique à partir de l'hémicellulose et des nanotubes de carbone à parois multiples (MWNT) par la technique de polymérisation radicalaire. Selon leur préparation stratégique, le système initiateur redox, $(\text{NH}_4)_2 \text{S}_2\text{O}_8 - \text{Na}_2\text{SO}_3$, capture les atomes d'hydrogène des groupes hydroxyles de hémicellulose suivie de la génération de radicaux libres comme sites actifs, et l'acide méthacrylique (MAA) a été greffé sur la chaîne hémicellulosique. Les MWNT ont été incorporés dans la matrice d'hydrogel par effet physique et la structure du réseau était obtenue après l'inclusion d'agent de réticulation. La figure V-2 démontre le chemin de synthèse menant à la formation de l'hydrogel nanocomposite développé dans cette étude.

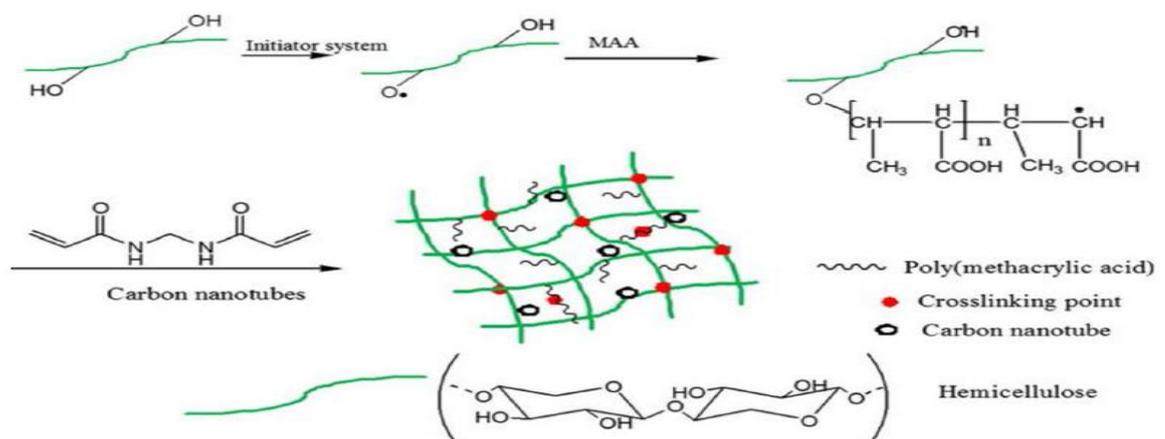


Figure V-2 : La synthèse de l'hydrogel nanocomposites hémicellulosiques-MWNT [143].

Malgré ces plusieurs techniques disponibles dans la littérature pour synthétiser des hydrogels nanocomposites NTC, le défi d'une mauvaise dispersion des NTC demeure, notamment à très haute concentration [9].

La dispersion des NTC est probablement une préoccupation plus fondamentale. Donc ces derniers doivent être dispersés de manière homogène car les NTC isolés individuellement sont généralement revêtus du polymère [9].

Un grand effort est intensifié par les scientifiques et les chercheurs pour améliorer la dispersion des NTC via la fonctionnalisation covalente, la chimie de surface des NTC et les ultrasons.

En 2020 Une nouvelle approche pour la fonctionnalisation et la stabilisation des NTC a été étudié par Alessa C et al [144], qu'ont développé un hydrogel photopolymérisable contenant des NTC fonctionnalisés par une molécule anti-inflammatoire « formononétine » pour traiter les lésions de la moelle épinière, donc ils ont utilisé le PA lui-même pour la fonctionnalisation c'est une stratégie intéressante. Les NTC ont été incorporés dans l'hydrogel de méthacryloyle de gélatine et exposé à la lumière UV pour la photopolymérisation. L'incorporation de nanotubes de carbone (MWCNT) dans la matrice polymère a amélioré les propriétés filmogènes, la résistance à la traction élevés, la capacité de gonflement, la biodégradabilité et la biocompatibilité. Ces propriétés peuvent être finement ajustées grâce à la variation des concentrations de MWCNT.

En 2010 Nitin s. Satarkar et al,[145] ils ont formulé un hydrogel avec acrylamide et N-isopropylacrylamide puis il ont formulé un autre hydrogel avec les mêmes polymères mais cette fois ils ont ajouté des NTC, pour voir est ce que les hydrogels nanocomposite ont la capacité de résister à des températures élevées. Comme formulation ils ont utilisé Acrylamide et N-isopropylacrylamide dans un rapport molaire de 80: 20 et 1 mol de réticulant TEGDMA, et ils ont ajouté MWCNT avec une quantité de 5% en poids. La Caractérisation de l'hydrogel a montré que :

- L'ajout de nanotubes a contribué à des propriétés intéressantes, y compris l'adaptabilité au gonflement.

-La dispersion des nanocomposites est apparue uniforme à l'œil nu.

-Cette dispersion uniforme des nanotubes peut garantir une amélioration des propriétés mécaniques, thermiques et électriques.

En 2011 Arindam Giri et al,[144] ont synthétisé un hydrogel hybride à partir de gomme de carboxymethylguar et de nanotube de carbone comme dispositif potentiel pour une libération transcutanée de diclofénac sodique. Les résultats de spectroscopie, la morphologie, la thermogravimétrie et les études rhéologiques ont prouvé que :

- Il existe une interaction CMG-NTC relativement forte à des niveaux de 0,5 et 1% en poids de NTC.

- La tendance à l'encapsulation des médicaments a augmenté avec l'ajout de NTC; un piégeage maximum a été observé à un niveau de 1% en poids de NTC.

-Les hydrogels contenant 0,5, 1 et 3% en poids de NTC ont présenté une libération transdermique plus lente que le CMG pur en raison d'une viscosité du gel légèrement plus élevée.

-La libération la plus lente et régulière a été obtenue à partir d'hydrogel chargé à 1% en poids de NTC en raison de la résistance visqueuse la plus élevée parmi tous les autres nanocomposites hybrides.

Divers classes de matériaux de renforcement sont utilisés pour la synthèse de systèmes nanocomposites pour applications pharmaceutiques avancées. Ils comprennent les nanoparticules de cellulose, les allotropies de carbone «classiques» (fullerènes, graphène, nanotubes et nanodiamants, les nanoparticules métallique, les graphènes et oxydes de graphènes...).

Beaucoup de travail est consacré pour l'utilisation des nanoparticules métallique dans la synthèse de la matrice hydrogel telles que Ag, Au, Cu, Pt, Ce et Fe. Les nanoparticules d'argents sont très utilisées en raison de ces propriétés intéressantes.

En 2012 d'après Shekhar Agnihotri et al[146], une matrice polymère chitosane-PVA intégré avec des nanoparticules d'Ag a été fabriquée selon la méthode de gel-dégel utilisant glutaraldéhyde comme agent de réticulation, le NaBH₄ agit comme agent

réducteur pour convertir les ions d'argent en nanoparticules d'argent. Une forte interaction entre les nanoparticules d'argent et le polymère matrice qui se traduit en termes de capacité de gonflement de l'hydrogel. Un avantage supplémentaire est qu'une distribution uniforme de nanoparticules d'argent avec la distribution de taille étroite a été réalisée sans utilisation de stabilisateur.

Récemment en 2019, Iman Gholamali et al[147], ont également synthétisé une matrice d'hydrogel à base de carboxyméthyl chitosane et poly (alcool vinylique) en utilisant epichlorohydrin (ECH) comme agent de réticulation. Les nanoparticules d'Ag étaient stabilisées par interaction avec les groupes fonctionnels présents sur le réseau polymère.

V.8. Les hydrogels contenant la curcumine :

Le développement de nanotechnologie pour améliorer la stabilité et la délivrance sélective du curcumine a connu une croissance considérable au cours des dernières années.

En 2018, Huynh ThiNgoc Trinh et al[148], ont introduit une méthode pour produire un hydrogel nanocomposite à base de pluronic greffée de gélatine thermosensible contenant des nanoparticules de curcumine (nCur-PG) qui peut surmonter la mauvaise dissolution de la curcumine. Le pluronic F127 greffée de gélatine joue un rôle de tensioactif pour disperser et protéger les nanocurcumines de l'agrégation. Le profil de libération indiquait une libération durable de la curcumine à partir de l'hydrogel.

En 2020, Shefa et al[149], ont synthétisé un hydrogel à base de nanofibre de cellulose oxydée TEMPO (TOCN) et d'alcool polyvinylique réticulé physiquement par un processus de gel-dégel (congélation et décongélation), et ils ont utilisé la curcumine comme un principe actif pour accélérer la cicatrisation des plaies. Les hydrogels à base de (PVA) manquent également de porosité interconnectée, ce qui est souvent un problème à résoudre. Ainsi, la nanofibre de cellulose oxydée TEMPO (2, 2, 6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl) oxy) (TOCN) a été introduite dans le système hydrogel PVA pour augmenter la biocompatibilité et de fournir un environnement 3D stable. L'hydrogel a montré une viscosité modérée, une dégradation considérable et une libération prolongé de la curcumine.

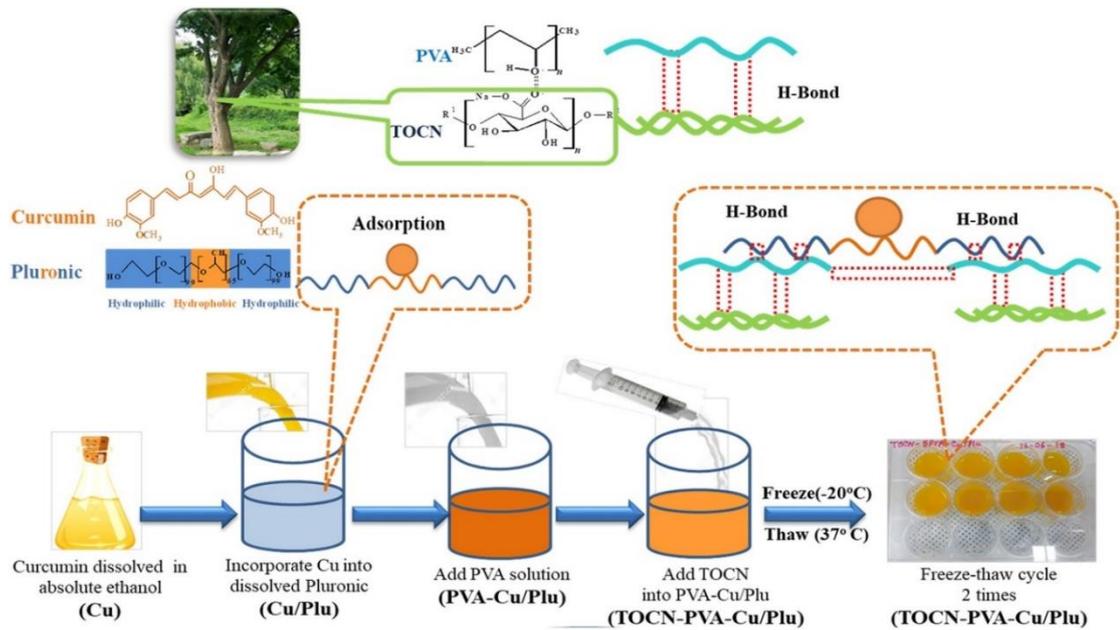


Figure V-3 : Les étapes de synthèse d'hydrogel (TOCN-PVA-Cu)[149].

Une autre étude est concentrée sur l'incorporation directe de PA dans l'organe ciblé dans le but d'améliorer l'efficacité thérapeutique de certains éléments actifs qui possèdent des problèmes de biodisponibilité.

C'est pour cette raison en 2019 Changsu Kang et al[150], ont exploité une stratégie des polymères promédicament. Ils ont rapporté un polymère activable à la curcumine (ACP) par acide conçu de manière rationnelle, en tant que promédicament thérapeutique de curcumine, dans laquelle la curcumine a été incorporée de manière covalente dans le squelette du polymère amphiphile. Ils ont formé des micelles à base d'ACP qui libèrent rapidement la curcumine. Le potentiel des micelles ACP comme agent thérapeutique pour l'arthrose a été évalué par un modèle murin d'arthrose du genou induite par un acide monoidoacétique (MIA). Les Micelles ACP donnent des résultats remarquables en tant qu'agent thérapeutique pour l'arthrose. La figure V-4 résume le travail de ces chercheurs.

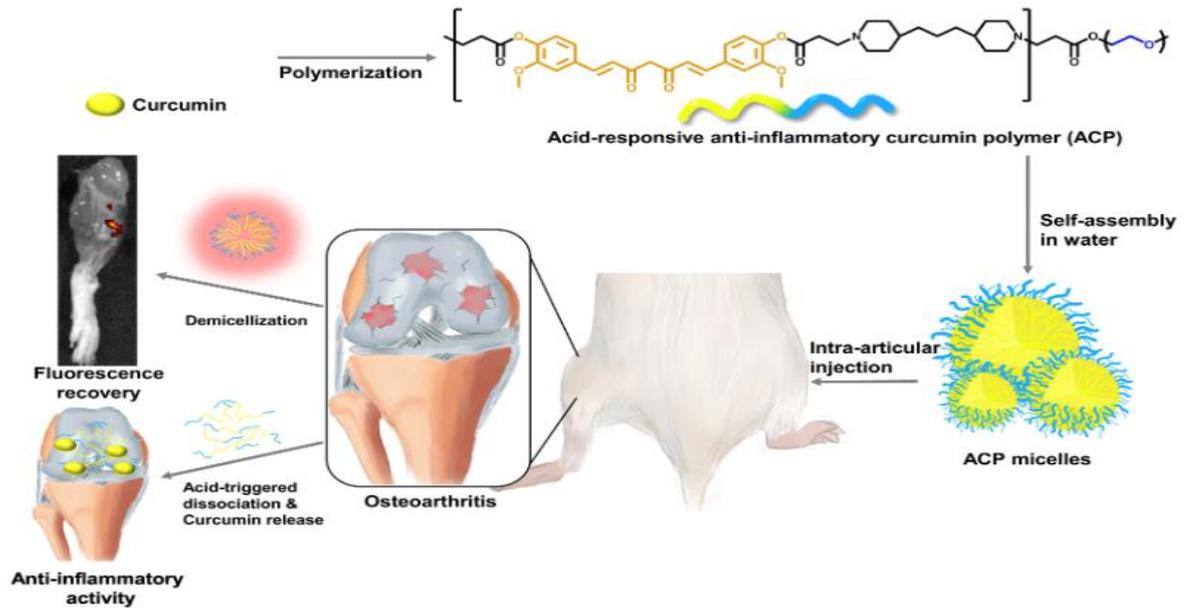


Figure V-4 : Illustration schématique de méthode de synthèse d'ACP[150].

V.9. Discussion :

Au cours des dix dernières années, on a constaté que la littérature était en expansion sur ce sujet, notamment dans les domaines scientifiques de la recherche bien que les hydrogels sont des systèmes très complexes à comprendre et à décrire. Il existe plusieurs modèles et théories sur les méthodes de synthèse et fabrication. La méthode de synthèse menée par plusieurs chercheurs c'est la méthode de préparation physique parce que Les hydrogels à réticulation physique ou réversible ont l'avantage de ne pas utiliser les agents de réticulation, connus par une production relativement facile, une biodégradation et une non-toxicité. Ils sont susceptibles d'être modifiés en changeant les conditions expérimentales.

Mais pour la conception de la prochaine génération d'hydrogels nanocomposites nécessitera non seulement un contrôle étroit des propriétés physiques, chimiques et électriques, mais également la nécessité d'intégrer des indices biologiques appropriés dans le réseau. La synthèse et la fabrication d'un tel réseau d'hydrogels se concentreront sur la conception d'un réseau à plusieurs composants, car les systèmes à deux composants ne sont pas capables d'incorporer de multiples fonctionnalités. En outre, les futures études sur les hydrogels nanocomposites se concentreront également sur la compréhension des

interactions entre les chaînes polymères et les nanocomposites à différentes échelles de longueur.

Concernant la curcumine de nombreux chercheurs ont administré des solvants non aqueux ou une combinaison de systèmes organiques et aqueux comme solvants pour la curcumine. Cependant, ces approches entraînent des effets indésirables pour l'Homme et l'environnement. Donc diverses formulations et nano-formulations topiques ont été mises au point pour améliorer l'efficacité thérapeutique de la curcumine.

CONCLUSION GENERALE

L'arthrose, la maladie articulaire la plus courante, est associée à des coûts médicaux importants, à une perte de productivité et à une qualité de vie réduite. Cependant, les traitements pharmaceutiques disponibles ont des limites en termes d'efficacité et de sécurité à long terme.

Des preuves *in vitro* suggèrent que certains produits naturels peuvent posséder des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes et peuvent inhiber la libération de cytokines clés liées à l'arthrose.

Notre choix a porté sur la curcumine, un nutraceutique polyphénolique naturel, qui a été associé à des activités antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires, antivirales et antibactériennes, comme indiqué par des centaines d'études cliniques. Dans le but de surmonter les problèmes pharmaceutiques et d'améliorer l'efficacité thérapeutique de la curcumine, de nouvelles stratégies ont été tentées ces dernières années. Ces techniques avancées comprennent les hydrogels nanocomposites.

L'objectif de ce travail s'insère dans l'élaboration d'un nanocomposite d'hydrogel à base des biopolymères renforcé par les nanotubes de carbone pour la délivrance prolongée de la curcumine, et de créer de nouvelles fonctionnalités tout en préservant les propriétés originales de l'hydrogel de base.

La première partie de cet objectif était l'extraction et la purification des nanotubes de carbone dans le but de créer des sites fonctionnels qui seront susceptibles des liaisons chimiques et des interactions entre le matériau de base et le nanotube. A l'issue des essais réalisés, nous avons récupéré la poudre fonctionnalisés obtenue par la combinaison des procédés chimiques et physiques. Des analyses spectroscopiques seront obligatoires afin de s'assurer de cette étape et d'identifier les nouveaux groupements fonctionnels.

La deuxième partie consiste à synthétiser un hydrogel nanocomposite d'alginate et du chitosane, et le caractériser par des méthodes spectroscopiques et physicochimiques, mais malheureusement qu'on n'a pas pu réaliser cette partie à cause de la pandémie « covid-19 » qui nous a laissé à notre soif.

Enfin, la finalité de ce travail étant bien élucidé et se résume aux points suivants:

En cas de polyarthrite rhumatoïde, des coups de soleil naturels superficiels ou même une simple inflammation, éviter d'administrer les anti-inflammatoires par voie orale.

Notre objectif vise étant l'application de l'hydrogel qui permettra de délivrer une quantité de curcumine au rythme et au site les plus appropriés du corps grâce aux effets de ciblage des NTC. Cette stratégie garantit le confort du patient en prolongeant l'activité pharmacologique, minimisant la fréquence d'administration du médicament, et réduisant les effets secondaires en particulier gastro-intestinales, cardio-vasculaires et rénales chez les personnes âgées et les enfants.

Ce travail est très loin d'être achevé et ouvre de nouvelles et vastes perspectives tant sur le plan industriel que dans la recherche. Dans le futur, l'étude sera axée principalement sur :

- ✓ Réalisation des caractérisations plus poussées pour identifier les structures des hydrogels élaborés.
- ✓ Des stratégies efficaces de fonctionnalisation des NTC doivent être développées.
- ✓ Etudier en détail des mécanismes de diffusion du principe actif à travers les hydrogels pour identifier le modèle approprié et mise en évidence de l'efficacité thérapeutique par des tests in-vivo
- ✓ Réalisation des études à long terme sur les organes clés tels que les poumons, les reins, le cœur etc. afin de s'assurer réellement que les NTC n'ont pas été administrés dans l'organisme avec le PA.
- ✓ Diversification de la gamme de principes actifs incorporés et notamment pour des maladies plus graves telle que la régénération de la masse osseuse, et les dispositifs portant l'hydrogel tels que des implants non biodégradables, qui s'avèrent très prometteuses dans le secteur pharmaceutique industriel et dans nos recherches scientifiques qui est notre passion dans la spécialité pharmacie industrielle.

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] A. S. Hoffman, « Hydrogels for biomedical applications », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, p. 18-23, déc. 2012, doi: 10.1016/j.addr.2012.09.010.
- [2] É. Crubézy, J. Goulet, J. Bruzek, J. Jelinek, D. Rougé, et B. Ludes, « Épidémiologie de l'arthrose et des enthésopathies dans une population européenne d'il y a 7 700 ans », *Revue du Rhumatisme*, vol. 69, n° 12, p. 1217-1225, déc. 2002, doi: 10.1016/S1169-8330(02)00443-X.
- [3] L. Laadhar, M. Zitouni, M. Kalle-Sellami, M. Mahjoub, S. Sellami, et S. Makni, « Physiopathologie de l'arthrose. Du cartilage normal au cartilage arthrosique: facteurs de prédisposition et mécanismes inflammatoires », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 28, n° 8, p. 531-536, août 2007, doi: 10.1016/j.revmed.2007.01.012.
- [4] J. P. Pequignot, L. D'asnieres de Veigy, et Y. Allieu, « Traitement de l'arthrose S.T.T. par un Implant en pyrocarbone. Premiers résultats », *Chirurgie de la Main*, vol. 24, n° 3-4, p. 148-152, juin 2005, doi: 10.1016/j.main.2005.04.010.
- [5] T. Pham, « Critères de diagnostic et de suivi de l'arthrose », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 77, n° 2, p. 128-134, avr. 2010, doi: 10.1016/j.monrhu.2010.02.004.
- [6] C. Le Pen, C. Reygrobelle, et I. Gérentes, « Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Étude COART France », *Revue du Rhumatisme*, vol. 72, n° 12, p. 1326-1330, déc. 2005, doi: 10.1016/j.rhum.2005.01.016.
- [7] M. R. Moradkhani, A. Karimi, et B. Negahdari, « Nanotechnology application to local anaesthesia (LA) », *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 46, n° 2, p. 355-360, févr. 2018, doi: 10.1080/21691401.2017.1313263.
- [8] W. Yuan, Z. Li, X. Xie, Z.-Y. Zhang, et L. Bian, « Bisphosphonate-based nanocomposite hydrogels for biomedical applications », *Bioactive Materials*, vol. 5, n° 4, p. 819-831, déc. 2020, doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.06.002.
- [9] A. A. Adewunmi, S. Ismail, et A. S. Sultan, « Carbon Nanotubes (CNTs) Nanocomposite Hydrogels Developed for Various Applications: A Critical Review », *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, vol. 26, n° 4, p. 717-737, juill. 2016, doi: 10.1007/s10904-016-0379-6.
- [10] M. Rizwan *et al.*, « pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications », *Polymers*, vol. 9, n° 12, p. 137, avr. 2017, doi: 10.3390/polym9040137.
- [11] P.-C. Ma, « Dispersion and functionalization of carbon nanotubes for polymer-based nanocomposites: A review », p. 23, 2010.
- [12] N. A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J. H. Ward, et J. Zhang, « Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogels in Medicine and Biology », *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 2, n° 1, p. 9-29, août 2000, doi: 10.1146/annurev.bioeng.2.1.9.
- [13] M. Hamidi, A. Azadi, et P. Rafiei, « Hydrogel nanoparticles in drug delivery », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60, n° 15, p. 1638-1649, déc. 2008, doi: 10.1016/j.addr.2008.08.002.

- [14] A. N. Chatterjee, Q. Yu, J. S. Moore, et N. R. Aluru, « Mathematical Modeling and Simulation of Dissolvable Hydrogels », p. 10.
- [15] S. K. De, N. R. Aluru, B. Johnson, W. C. Crone, D. J. Beebe, et J. Moore, « Equilibrium swelling and kinetics of pH-responsive hydrogels: models, experiments, and simulations », *J. Microelectromech. Syst.*, vol. 11, n° 5, p. 544-555, oct. 2002, doi: 10.1109/JMEMS.2002.803281.
- [16] Y. Chen, « Properties and development of hydrogels », in *Hydrogels Based on Natural Polymers*, Elsevier, 2020, p. 3-16.
- [17] Y. S. Zhang et A. Khademhosseini, « Advances in engineering hydrogels », *MATERIALS SCIENCE*, p. 12, 2017.
- [18] C. Charbonneau, « Structures et propriétés rhéologiques d'hydrogels à dynamique contrôlée obtenus par l'auto-assemblage de copolymères à blocs amphiphiles », p. 235.
- [19] M. Mahinroosta, Z. Jomeh Farsangi, A. Allahverdi, et Z. Shakoori, « Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications », *Materials Today Chemistry*, vol. 8, p. 42-55, juin 2018, doi: 10.1016/j.mtchem.2018.02.004.
- [20] G. Patel et C. Dalwadi, « Recent Patents on Stimuli Responsive Hydrogel Drug Delivery System », *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, vol. 7, n° 3, p. 206-215, nov. 2013, doi: 10.2174/1872211307666131118141600.
- [21] F. J. Vaz-Leal, M. I. Ramos-Fuentes, L. Rodríguez-Santos, et M. C. Álvarez-Mateos, « Eating Disorders as New Forms of Addiction », in *Eating Disorders - A Paradigm of the Biopsychosocial Model of Illness*, I. Jauregui-Lobera, Éd. InTech, 2017.
- [22] F. Li, S. Li, A. El Ghzaoui, H. Nouailhas, et R. Zhuo, « Synthesis and Gelation Properties of PEG-PLA-PEG Triblock Copolymers Obtained by Coupling Monohydroxylated PEG-PLA with Adipoyl Chloride », *Langmuir*, vol. 23, n° 5, p. 2778-2783, févr. 2007, doi: 10.1021/la0629025.
- [23] S. S. Silva, J. F. Mano, et R. L. Reis, « Potential applications of natural origin polymer-based systems in soft tissue regeneration », *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 30, n° 3, p. 200-221, sept. 2010, doi: 10.3109/07388551.2010.505561.
- [24] J. L. Drury et D. J. Mooney, « Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications », *Biomaterials*, vol. 24, n° 24, p. 4337-4351, nov. 2003, doi: 10.1016/S0142-9612(03)00340-5.
- [25] A. G. Erickson, T. D. Laughlin, S. M. Romereim, C. N. Sargus-Patino, A. K. Pannier, et A. T. Dudley, « A Tunable, Three-Dimensional *In Vitro* Culture Model of Growth Plate Cartilage Using Alginate Hydrogel Scaffolds », *Tissue Engineering Part A*, vol. 24, n° 1-2, p. 94-105, janv. 2018, doi: 10.1089/ten.tea.2017.0091.
- [26] T. T. Hoang Thi, Y. Lee, S. B. Ryu, H.-J. Sung, et K. D. Park, « Oxidized cyclodextrin-functionalized injectable gelatin hydrogels as a new platform for tissue-adhesive hydrophobic drug delivery », *RSC Advances*, vol. 7, n° 54, p. 34053-34062, 2017, doi: 10.1039/C7RA04137C.
- [27] Y. Qiu et K. Park, « Environment-sensitive hydrogels for drug delivery », *Advanced Drug Delivery Reviews*, p. 19, 2001.
- [28] S. G. Hirsch et R. J. Spontak, « Temperature-dependent property development in hydrogels derived from hydroxypropylcellulose », *Polymer*, vol. 43, n° 1, p. 123-129, janv. 2002, doi: 10.1016/S0032-3861(01)00608-5.

- [29] J. A. Ko, H. J. Park, S. J. Hwang, J. B. Park, et J. S. Lee, « Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 249, n° 1-2, p. 165-174, déc. 2002, doi: 10.1016/S0378-5173(02)00487-8.
- [30] F. Ullah, M. B. H. Othman, F. Javed, Z. Ahmad, et H. Md. Akil, « Classification, processing and application of hydrogels: A review », *Materials Science and Engineering: C*, vol. 57, p. 414-433, déc. 2015, doi: 10.1016/j.msec.2015.07.053.
- [31] J. Lim, A. Chouai, S.-T. Lo, W. Liu, X. Sun, et E. E. Simanek, « Design, Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Triazine Dendrimers Bearing Paclitaxel Using Ester and Ester/Disulfide Linkages », *Bioconjugate Chemistry*, vol. 20, n° 11, p. 2154-2161, nov. 2009, doi: 10.1021/bc900324z.
- [32] R. Singhal et K. Gupta, « A Review: Tailor-made Hydrogel Structures (Classifications and Synthesis Parameters) », *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, vol. 55, n° 1, p. 54-70, janv. 2016, doi: 10.1080/03602559.2015.1050520.
- [33] A. Vashist et S. Ahmad, « Hydrogels: Smart Materials for Drug Delivery », *Oriental Journal Of Chemistry*, vol. 29, n° 03, p. 861-870, sept. 2013, doi: 10.13005/ojc/290303.
- [34] W. Zhang, Z. Zhang, et Y. Zhang, « The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies », *Nanoscale Research Letters*, vol. 6, n° 1, déc. 2011, doi: 10.1186/1556-276X-6-555.
- [35] G. Mocanu, D. Mihăi, V. Dulong, L. Picton, et D. Le Cerf, « New anionic crosslinked multi-responsive pullulan hydrogels », *Carbohydrate Polymers*, vol. 87, n° 2, p. 1440-1446, janv. 2012, doi: 10.1016/j.carbpol.2011.09.037.
- [36] B. Jeong, Y. H. Bae, D. S. Lee, et S. W. Kim, « Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems », *Nature*, vol. 388, n° 6645, p. 860-862, août 1997, doi: 10.1038/42218.
- [37] V. Percec, T. K. Bera, et R. J. Butera, « A New Strategy for the Preparation of Supramolecular Neutral Hydrogels », *Biomacromolecules*, vol. 3, n° 2, p. 272-279, mars 2002, doi: 10.1021/bm015614q.
- [38] J. P. Baker, H. W. Blanch, et J. M. Prausnitz, « Swelling properties of acrylamide-based ampholytic hydrogels: comparison of experiment with theory », *Polymer*, vol. 36, n° 5, p. 1061-1069, mars 1995, doi: 10.1016/0032-3861(95)93608-O.
- [39] A. S. Hoffman, « Hydrogels for biomedical applications », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, p. 18-23, déc. 2012, doi: 10.1016/j.addr.2012.09.010.
- [40] A. Kikuchi et T. Okano, « Pulsatile drug release control using hydrogels », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 54, n° 1, p. 53-77, janv. 2002, doi: 10.1016/S0169-409X(01)00243-5.
- [41] T. R. Hoare et D. S. Kohane, « Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges », *Polymer*, vol. 49, n° 8, p. 1993-2007, avr. 2008, doi: 10.1016/j.polymer.2008.01.027.
- [42] S. Merino, C. Martín, K. Kostarelos, M. Prato, et E. Vázquez, « Nanocomposite Hydrogels: 3D Polymer-Nanoparticle Synergies for On-Demand Drug Delivery », *ACS Nano*, vol. 9, n° 5, p. 4686-4697, mai 2015, doi: 10.1021/acsnano.5b01433.
- [43] C. Sanchez, F. Ribot, L. Rozes, et B. Alonso, « Design of Hybrid Organic-Inorganic Nanocomposites Synthesized Via Sol-Gel Chemistry », *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals*, vol. 354, n° 1, p. 143-158, déc. 2000, doi: 10.1080/10587250008023609.

- [44] M. Rizwan *et al.*, « pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications », p. 37, 2017.
- [45] V. Kozlovskaya, E. Kharlampieva, M. L. Mansfield, et S. A. Sukhishvili, « Poly(methacrylic acid) Hydrogel Films and Capsules: Response to pH and Ionic Strength, and Encapsulation of Macromolecules », *Chemistry of Materials*, vol. 18, n° 2, p. 328-336, janv. 2006, doi: 10.1021/cm0517364.
- [46] S. E. Stabenfeldt, A. J. García, et M. C. LaPlaca, « Thermoreversible laminin-functionalized hydrogel for neural tissue engineering », *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 77A, n° 4, p. 718-725, juin 2006, doi: 10.1002/jbm.a.30638.
- [47] J. Li et D. J. Mooney, « Designing hydrogels for controlled drug delivery », *Nat Rev Mater*, vol. 1, n° 12, p. 16071, déc. 2016, doi: 10.1038/natrevmats.2016.71.
- [48] P. C. Bessa, M. Casal, et R. L. Reis, « Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery) », *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, vol. 2, n° 2-3, p. 81-96, mars 2008, doi: 10.1002/term.74.
- [49] F. U. Momoh, J. S. Boateng, S. C. W. Richardson, B. Z. Chowdhry, et J. C. Mitchell, « Development and functional characterization of alginate dressing as potential protein delivery system for wound healing », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 81, p. 137-150, nov. 2015, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.07.037.
- [50] A. Oberlin, M. Endo, et T. Koyama, « Filamentous growth of carbon through benzene decomposition », *Journal of Crystal Growth*, vol. 32, n° 3, p. 335-349, mars 1976, doi: 10.1016/0022-0248(76)90115-9.
- [51] M. J. Green, N. Behabtu, M. Pasquali, et W. W. Adams, « Nanotubes as polymers », *Polymer*, vol. 50, n° 21, p. 4979-4997, oct. 2009, doi: 10.1016/j.polymer.2009.07.044.
- [52] S. K. Doorn *et al.*, « High Resolution Capillary Electrophoresis of Carbon Nanotubes », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, n° 12, p. 3169-3174, mars 2002, doi: 10.1021/ja012364c.
- [53] S. Bhattacharyya, S. Guillot, H. Dabboue, J.-F. Tranchant, et J.-P. Salvétat, « Carbon Nanotubes as Structural Nanofibers for Hyaluronic Acid Hydrogel Scaffolds », *Biomacromolecules*, vol. 9, n° 2, p. 505-509, févr. 2008, doi: 10.1021/bm7009976.
- [54] G. Cirillo *et al.*, « Antioxidant multi-walled carbon nanotubes by free radical grafting of gallic acid: new materials for biomedical applications: Antioxidant CNT by free radical grafting », *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 63, n° 2, p. 179-188, févr. 2011, doi: 10.1111/j.2042-7158.2010.01211.x.
- [55] G. Cirillo, S. Hampel, U. G. Spizzirri, O. I. Parisi, N. Picci, et F. Iemma, « Carbon Nanotubes Hybrid Hydrogels in Drug Delivery: A Perspective Review », *BioMed Research International*, vol. 2014, p. 1-17, 2014, doi: 10.1155/2014/825017.
- [56] J. N. Coleman, U. Khan, W. J. Blau, et Y. K. Gun'ko, « Small but strong: A review of the mechanical properties of carbon nanotube-polymer composites », *Carbon*, vol. 44, n° 9, p. 1624-1652, août 2006, doi: 10.1016/j.carbon.2006.02.038.
- [57] J.-F. Guillet, « Nanotubes de carbone pour la délivrance transdermique électro-stimulée de substances biologiquement actives », p. 230.

- [58] M. M. J. Treacy, T. W. Ebbesen, et J. M. Gibson, « Exceptionally high Young's modulus observed for individual carbon nanotubes », *Nature*, vol. 381, n° 6584, p. 678-680, juin 1996, doi: 10.1038/381678a0.
- [59] J.-P. Salvetat, G. Désarmot, C. Gauthier, et P. Poulin, « Mechanical Properties of Individual Nanotubes and Composites », in *Understanding Carbon Nanotubes*, vol. 677, A. Loiseau, P. Launois, P. Petit, S. Roche, et J.-P. Salvetat, Éd. Springer Berlin Heidelberg, 2006, p. 439-493.
- [60] R. B. Rakhi, « Preparation and properties of manipulated carbon nanotube composites and applications », in *Nanocarbon and its Composites*, Elsevier, 2019, p. 489-520.
- [61] V. Popov, « Carbon nanotubes: properties and application », *Materials Science and Engineering: R: Reports*, vol. 43, n° 3, p. 61-102, janv. 2004, doi: 10.1016/j.mser.2003.10.001.
- [62] A. Eatemadi *et al.*, « Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications », *Nanoscale Research Letters*, vol. 9, n° 1, p. 393, 2014, doi: 10.1186/1556-276X-9-393.
- [63] A. Raunika, S. A. Raj, K. Jayakrishna, et M. T. H. Sultan, « Carbon nanotube: A review on its mechanical properties and application in aerospace industry », *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 270, p. 012027, déc. 2017, doi: 10.1088/1757-899X/270/1/012027.
- [64] E. T. Thostenson, Z. Ren, et T.-W. Chou, « Advances in the science and technology of carbon nanotubes and their composites: a review », *Composites Science and Technology*, vol. 61, n° 13, p. 1899-1912, oct. 2001, doi: 10.1016/S0266-3538(01)00094-X.
- [65] A. D. Maynard, P. A. Baron, M. Foley, A. A. Shvedova, E. R. Kisin, et V. Castranova, « Exposure to Carbon Nanotube Material: Aerosol Release During the Handling of Unrefined Single-Walled Carbon Nanotube Material », *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, vol. 67, n° 1, p. 87-107, janv. 2004, doi: 10.1080/15287390490253688.
- [66] N. T. Alvarez, P. Miller, M. R. Haase, R. Lobo, R. Malik, et V. Shanov, « Tailoring physical properties of carbon nanotube threads during assembly », *Carbon*, vol. 144, p. 55-62, avr. 2019, doi: 10.1016/j.carbon.2018.11.036.
- [67] M. Paradise et T. Goswami, « Carbon nanotubes – Production and industrial applications », *Materials & Design*, vol. 28, n° 5, p. 1477-1489, janv. 2007, doi: 10.1016/j.matdes.2006.03.008.
- [68] R. L. Vander Wal, G. M. Berger, et T. M. Ticich, « Carbon nanotube synthesis in a flame using laser ablation for in situ catalyst generation », *Applied Physics A: Materials Science & Processing*, vol. 77, n° 7, p. 885-889, déc. 2003, doi: 10.1007/s00339-003-2196-3.
- [69] M. Yu, « Strength and Breaking Mechanism of Multiwalled Carbon Nanotubes Under Tensile Load », *Science*, vol. 287, n° 5453, p. 637-640, janv. 2000, doi: 10.1126/science.287.5453.637.
- [70] S. Subramoney, « Science of fullerenes and carbon nanotubes. By M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, and P. C. Eklund, XVIII, 965 pp., Academic press, San Diego, CA 1996, hardcover, ISBN 012-221820-5 », *Advanced Materials*, vol. 9, n° 15, p. 1193-1193, 1997, doi: 10.1002/adma.19970091518.
- [71] S. Iijima, C. Brabec, A. Maiti, et J. Bernholc, « Structural flexibility of carbon nanotubes », *The Journal of Chemical Physics*, vol. 104, n° 5, p. 2089-2092, févr. 1996, doi: 10.1063/1.470966.

- [72] S. Barrau, P. Demont, A. Peigney, C. Laurent, et C. Lacabanne, « DC and AC Conductivity of Carbon Nanotubes–Polyepoxy Composites », *Macromolecules*, vol. 36, n° 14, p. 5187-5194, juill. 2003, doi: 10.1021/ma021263b.
- [73] H. He, L. A. Pham-Huy, P. Dramou, D. Xiao, P. Zuo, et C. Pham-Huy, « Carbon Nanotubes: Applications in Pharmacy and Medicine », *BioMed Research International*, vol. 2013, p. 1-12, 2013, doi: 10.1155/2013/578290.
- [74] H. Dai, A. Javey, E. Pop, D. Mann, W. Kim, et Y. Lu, « ELECTRICAL TRANSPORT PROPERTIES AND FIELD EFFECT TRANSISTORS OF CARBON NANOTUBES », *Nano*, vol. 01, n° 01, p. 1-13, juill. 2006, doi: 10.1142/S1793292006000070.
- [75] M. I. Sajid, U. Jamshaid, T. Jamshaid, N. Zafar, H. Fessi, et A. Elaissari, « Carbon nanotubes from synthesis to in vivo biomedical applications », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 501, n° 1-2, p. 278-299, mars 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.01.064.
- [76] F. Lu *et al.*, « Advances in Bioapplications of Carbon Nanotubes », *Advanced Materials*, vol. 21, n° 2, p. 139-152, janv. 2009, doi: 10.1002/adma.200801491.
- [77] E. Arkan, R. Saber, Z. Karimi, A. Mostafaie, et M. Shamsipur, « Multiwall carbon nanotube-ionic liquid electrode modified with gold nanoparticles as a base for preparation of a novel impedimetric immunosensor for low level detection of human serum albumin in biological fluids », *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 92, p. 74-81, avr. 2014, doi: 10.1016/j.jpba.2014.01.005.
- [78] S. G. Wang, Q. Zhang, R. Wang, et S. F. Yoon, « A novel multi-walled carbon nanotube-based biosensor for glucose detection », *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 311, n° 3, p. 572-576, nov. 2003, doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.031.
- [79] A. Bianco, « Carbon nanotubes for the delivery of therapeutic molecules », *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 1, n° 1, p. 57-65, nov. 2004, doi: 10.1517/17425247.1.1.57.
- [80] X. Luo, C. Matranga, S. Tan, N. Alba, et X. T. Cui, « Carbon nanotube nanoreservoir for controlled release of anti-inflammatory dexamethasone », *Biomaterials*, vol. 32, n° 26, p. 6316-6323, sept. 2011, doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.020.
- [81] N. K. Mehra, K. Jain, et N. K. Jain, « Pharmaceutical and biomedical applications of surface engineered carbon nanotubes », *Drug Discovery Today*, vol. 20, n° 6, p. 750-759, juin 2015, doi: 10.1016/j.drudis.2015.01.006.
- [82] T. Gabay, E. Jakobs, E. Ben-Jacob, et Y. Hanein, « Engineered self-organization of neural networks using carbon nanotube clusters », *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 350, n° 2-4, p. 611-621, mai 2005, doi: 10.1016/j.physa.2004.11.007.
- [83] S.-F. Wang, L. Shen, W.-D. Zhang, et Y.-J. Tong, « Preparation and Mechanical Properties of Chitosan/Carbon Nanotubes Composites », *Biomacromolecules*, vol. 6, n° 6, p. 3067-3072, nov. 2005, doi: 10.1021/bm050378v.
- [84] E. Flahaut, Ch. Laurent, et A. Peigney, « Catalytic CVD synthesis of double and triple-walled carbon nanotubes by the control of the catalyst preparation », *Carbon*, vol. 43, n° 2, p. 375-383, 2005, doi: 10.1016/j.carbon.2004.09.021.
- [85] D. B. Warheit, « Comparative Pulmonary Toxicity Assessment of Single-wall Carbon Nanotubes in Rats », *Toxicological Sciences*, vol. 77, n° 1, p. 117-125, déc. 2003, doi: 10.1093/toxsci/kfg228.

- [86] C. P. Firme et P. R. Bandaru, « Toxicity issues in the application of carbon nanotubes to biological systems », *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 6, n° 2, p. 245-256, avr. 2010, doi: 10.1016/j.nano.2009.07.003.
- [87] L. Yan, F. Zhao, S. Li, Z. Hu, et Y. Zhao, « Low-toxic and safe nanomaterials by surface-chemical design, carbon nanotubes, fullerenes, metallofullerenes, and graphenes », *Nanoscale*, vol. 3, n° 2, p. 362-382, 2011, doi: 10.1039/C0NR00647E.
- [88] D. Georgin *et al.*, « Preparation of ¹⁴C-Labeled Multiwalled Carbon Nanotubes for Biodistribution Investigations », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 131, n° 41, p. 14658-14659, oct. 2009, doi: 10.1021/ja906319z.
- [89] S. Marchesan, K. Kostarelos, A. Bianco, et M. Prato, « The winding road for carbon nanotubes in nanomedicine », *Materials Today*, vol. 18, n° 1, p. 12-19, janv. 2015, doi: 10.1016/j.mattod.2014.07.009.
- [90] S. Beg *et al.*, « Emergence in the functionalized carbon nanotubes as smart nanocarriers for drug delivery applications », in *Fullerens, Graphenes and Nanotubes*, Elsevier, 2018, p. 105-133.
- [91] C. Sanchez, F. Ribot, L. Rozes, et B. Alonso, « Design of Hybrid Organic-Inorganic Nanocomposites Synthesized Via Sol-Gel Chemistry », *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals*, vol. 354, n° 1, p. 143-158, déc. 2000, doi: 10.1080/10587250008023609.
- [92] X. Duan et C. M. Lieber, « Laser-Assisted Catalytic Growth of Single Crystal GaN Nanowires », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 122, n° 1, p. 188-189, janv. 2000, doi: 10.1021/ja993713u.
- [93] A. E. Nel *et al.*, « Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface », *Nature Materials*, vol. 8, n° 7, p. 543-557, juill. 2009, doi: 10.1038/nmat2442.
- [94] C. M. Kelty, « Beyond Implications and Applications: the Story of ‘Safety by Design’ », *NanoEthics*, vol. 3, n° 2, p. 79-96, août 2009, doi: 10.1007/s11569-009-0066-y.
- [95] R. A. Sharma, A. J. Gescher, et W. P. Steward, « Curcumin: The story so far », *European Journal of Cancer*, vol. 41, n° 13, p. 1955-1968, sept. 2005, doi: 10.1016/j.ejca.2005.05.009.
- [96] T. Farooqui et A. A. Farooqui, « Curcumin: Historical Background, Chemistry, Pharmacological Action, and Potential Therapeutic Value », in *Curcumin for Neurological and Psychiatric Disorders*, Elsevier, 2019, p. 23-44.
- [97] T. Aigner, « Collagens—major component of the physiological cartilage matrix, major target of cartilage degeneration, major tool in cartilage repair », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 55, n° 12, p. 1569-1593, nov. 2003, doi: 10.1016/j.addr.2003.08.009.
- [98] B. B. Aggarwal, A. Kumar, et A. C. Bharti, « Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies », *ANTICANCER RESEARCH*, p. 36, 2003.
- [99] C. D. Lao *et al.*, « Dose escalation of a curcuminoid formulation », *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 6, n° 1, déc. 2006, doi: 10.1186/1472-6882-6-10.
- [100] M. Iqbal, S. D. Sharma, Y. Okazaki, M. Fujisawa, et S. Okada, « Dietary Supplementation of Curcumin Enhances Antioxidant and Phase II Metabolizing Enzymes in ddY Male Mice: Possible Role in Protection against Chemical Carcinogenesis and Toxicity », *Pharmacol Toxicol*, vol. 92, n° 1, p. 33-38, janv. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920106.x.

- [101] B. B. Aggarwal, A. Kumar, et A. C. Bharti, « Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies », *ANTICANCER RESEARCH*, p. 36, 2003.
- [102] M. Iqbal, S. D. Sharma, Y. Okazaki, M. Fujisawa, et S. Okada, « Dietary Supplementation of Curcumin Enhances Antioxidant and Phase II Metabolizing Enzymes in ddY Male Mice: Possible Role in Protection against Chemical Carcinogenesis and Toxicity », *Pharmacology and Toxicology*, vol. 92, n° 1, p. 33-38, janv. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920106.x.
- [103] F. Zhao *et al.*, « Curcumin and its major metabolites inhibit the inflammatory response induced by lipopolysaccharide: Translocation of nuclear factor- κ B as potential target », *Molecular Medicine Reports*, vol. 11, n° 4, p. 3087-3093, avr. 2015, doi: 10.3892/mmr.2014.3079.
- [104] P. Gupta, K. Vermani, et S. Garg, « Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery », *Drug Discovery Today*, vol. 7, n° 10, p. 569-579, mai 2002, doi: 10.1016/S1359-6446(02)02255-9.
- [105] C. de Jaeger et P. Cherin, « L'arthrose : une nouvelle maladie inflammatoire ? Actualités fondamentales et thérapeutiques », *Médecine & Longévité*, vol. 3, n° 3, p. 116-136, sept. 2011, doi: 10.1016/j.mlong.2011.04.001.
- [106] R. Forestier, A. Francon, V. Briole, C. Genty, X. Chevalier, et P. Richette, « Fréquence de l'arthrose généralisée (polyarthrose) dans une population de patients présentant une gonarthrose », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, n° 3, p. 257-260, mai 2011, doi: 10.1016/j.rhum.2010.10.004.
- [107] L. A. Setton, D. M. Elliott, et V. C. Mow, « Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration », *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 7, n° 1, p. 2-14, janv. 1999, doi: 10.1053/joca.1998.0170.
- [108] A. Nilsson, D. Edvardsson, et C. Rushton, « Nurses' descriptions of person-centred care for older people in an acute medical ward - on the individual, team and organizational levels' », *J Clin Nurs*, p. jocn.14738, déc. 2018, doi: 10.1111/jocn.14738.
- [109] Y. Henrotin, M. Marty, et A. Mobasheri, « What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? », *Maturitas*, vol. 78, n° 3, p. 184-187, juill. 2014, doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
- [110] K. Pavelka *et al.*, « Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO », *Drugs Aging*, vol. 33, n° 2, p. 75-85, févr. 2016, doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
- [111] C. Boileau *et al.*, « Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13 », *Arthritis Res Ther*, vol. 11, n° 2, p. R41, 2009, doi: 10.1186/ar2649.
- [112] K. Kurita, « Chitin and Chitosan: Functional Biopolymers from Marine Crustaceans », *Mar Biotechnol*, vol. 8, n° 3, p. 203-226, juin 2006, doi: 10.1007/s10126-005-0097-5.
- [113] B. Nystrom, A.-L. Kjøniksen, et C. Iversen, « Characterization of association phenomena in aqueous systems of chitosan of different hydrophobicity & », p. 23, 1999.
- [114] M. N. V. R. Kumar, R. A. A. Muzzarelli, C. Muzzarelli, H. Sashiwa, et A. J. Domb, « Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives », *Chem. Rev.*, vol. 104, n° 12, p. 6017-6084, déc. 2004, doi: 10.1021/cr030441b.

- [115] F. A. A. Sagheer, M. A. Al-Sughayer, S. Muslim, et M. Z. Elsabee, « Extraction and characterization of chitin and chitosan from marine sources in Arabian Gulf », *Carbohydrate Polymers*, vol. 77, n° 2, p. 410-419, juin 2009, doi: 10.1016/j.carbpol.2009.01.032.
- [116] M. Rinaudo, « Chitin and chitosan: Properties and applications », *Progress in Polymer Science*, vol. 31, n° 7, p. 603-632, juill. 2006, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001.
- [117] M. Rinaudo, « Chitin and chitosan: Properties and applications », *Progress in Polymer Science*, vol. 31, n° 7, p. 603-632, juill. 2006, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001.
- [118] S. Islam, M. A. R. Bhuiyan, et M. N. Islam, « Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering », *J Polym Environ*, vol. 25, n° 3, p. 854-866, sept. 2017, doi: 10.1007/s10924-016-0865-5.
- [119] K. Kurita, « Chitin and Chitosan: Functional Biopolymers from Marine Crustaceans », *Mar Biotechnol*, vol. 8, n° 3, p. 203-226, juin 2006, doi: 10.1007/s10126-005-0097-5.
- [120] E. Guibal, « Heterogeneous catalysis on chitosan-based materials: a review », *Progress in Polymer Science*, vol. 30, n° 1, p. 71-109, janv. 2005, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2004.12.001.
- [121] L. A. Berkovich, G. I. Timofeyeva, M. P. Tsyurupa, et V. A. Davankov, « Hydrodynamic and conformational parameters of chitosane », *Polymer Science U.S.S.R.*, vol. 22, n° 8, p. 2009-2018, janv. 1980, doi: 10.1016/0032-3950(80)90257-9.
- [122] J.-H. Pa et T. L. Yu, « Light Scattering Study of Chitosan in Acetic Acid Aqueous Solutions », p. 7.
- [123] K. M. Vårum, M. H. Ottøy, et O. Smidsrød, « Water-solubility of partially N-acetylated chitosans as a function of pH: effect of chemical composition and depolymerisation », *Carbohydrate Polymers*, vol. 25, n° 2, p. 65-70, janv. 1994, doi: 10.1016/0144-8617(94)90140-6.
- [124] C. Schatz, C. Viton, T. Delair, C. Pichot, et A. Domard, « Typical Physicochemical Behaviors of Chitosan in Aqueous Solution », *Biomacromolecules*, vol. 4, n° 3, p. 641-648, mai 2003, doi: 10.1021/bm025724c.
- [125] A. Berthold, K. Cremer, et J. Kreuter, « Preparation and characterization of chitosan microspheres as drug carrier for prednisolone sodium phosphate as model for anti-inflammatory drugs », *Journal of Controlled Release*, vol. 39, n° 1, p. 17-25, mars 1996, doi: 10.1016/0168-3659(95)00129-8.
- [126] X. Z. Shu et K. J. Zhu, « Controlled drug release properties of ionically cross-linked chitosan beads: the influence of anion structure », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 233, n° 1-2, p. 217-225, févr. 2002, doi: 10.1016/S0378-5173(01)00943-7.
- [127] Y. Luo et Q. Wang, « Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 64, p. 353-367, mars 2014, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.12.017.
- [128] N. Bhattarai, J. Gunn, et M. Zhang, « Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 62, n° 1, p. 83-99, janv. 2010, doi: 10.1016/j.addr.2009.07.019.

- [129] A. Montembault, C. Viton, et A. Domard, « Rheometric Study of the Gelation of Chitosan in Aqueous Solution without Cross-Linking Agent », *Biomacromolecules*, vol. 6, n° 2, p. 653-662, mars 2005, doi: 10.1021/bm049593m.
- [130] A. D. Augst, H. J. Kong, et D. J. Mooney, « Alginate Hydrogels as Biomaterials », *Macromol. Biosci.*, vol. 6, n° 8, p. 623-633, août 2006, doi: 10.1002/mabi.200600069.
- [131] B. H. A. Rehm, « Alginate Production: Precursor Biosynthesis, Polymerization and Secretion », in *Alginates: Biology and Applications*, vol. 13, B. H. A. Rehm, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, p. 55-71.
- [132] H. L. Walker et W. J. Connick, « Sodium Alginate for Production and Formulation of Mycoherbicides », *Weed Science*, vol. 31, n° 3, p. 333-338, 1983.
- [133] G. T. Grant, E. R. Mon, et S. D. A. Rees, « BIOLOGICAL INTERACTIONS BETWEEN POLYSACCHARIDES AND DIVALENT CATIONS: THE EGG-BOX MODEL », *FEBS LETTERS*, p. 4.
- [134] S. N. Pawar et K. J. Edgar, « Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications », *Biomaterials*, vol. 33, n° 11, p. 3279-3305, avr. 2012, doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.007.
- [135] K. I. Draget, G. Skjåk-Bræk, et O. Smidsrød, « Alginate based new materials », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 21, n° 1-2, p. 47-55, août 1997, doi: 10.1016/S0141-8130(97)00040-8.
- [136] P. Agulhon, M. Robitzer, L. David, et F. Quignard, « Structural Regime Identification in Ionotropic Alginate Gels: Influence of the Cation Nature and Alginate Structure », *Biomacromolecules*, vol. 13, n° 1, p. 215-220, janv. 2012, doi: 10.1021/bm201477g.
- [137] G. Kaklamani, D. Cheneler, L. M. Grover, M. J. Adams, et J. Bowen, « Mechanical properties of alginate hydrogels manufactured using external gelation », *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 36, p. 135-142, août 2014, doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.04.013.
- [138] A. Goel, A. B. Kunnumakkara, et B. B. Aggarwal, « Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic », *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, n° 4, p. 787-809, févr. 2008, doi: 10.1016/j.bcp.2007.08.016.
- [139] H. H. Tønnesen, J. Karlsen, et G. B. Henegouwen, « Studies on curcumin and curcuminoids VIII. Photochemical stability of curcumin », *Z Lebensm Unters Forch*, vol. 183, n° 2, p. 116-122, août 1986, doi: 10.1007/BF01041928.
- [140] M. Dumont, « Élaboration et caractérisation de fibres mixtes Alginate / Chitosane », p. 191.
- [141] A. Motealleh et N. S. Kehr, « Nanocomposite Hydrogels and Their Applications in Tissue Engineering », *Advanced Healthcare Materials*, vol. 6, n° 1, p. 1600938, janv. 2017, doi: 10.1002/adhm.201600938.
- [142] Z. Wang, Z. Zhao, N. R. Khan, Z. Hua, J. Huo, et Y. Li, « Microwave assisted chitosan-polyethylene glycol hydrogel membrane synthesis of curcumin for open incision wound healing », p. 6, 2020.
- [143] X.-F. Sun, Q. Ye, Z. Jing, et Y. Li, « Preparation of hemicellulose-g-poly(methacrylic acid)/carbon nanotube composite hydrogel and adsorption properties », *Polymer Composites*, vol. 35, n° 1, p. 45-52, janv. 2014, doi: 10.1002/pc.22632.
- [144] A. C. P. de Vasconcelos *et al.*, « In situ photocrosslinkable formulation of nanocomposites based on multi-walled carbon nanotubes and formononetin for potential application in spinal cord injury treatment », *Nanomedicine*:

- Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 29, p. 102272, oct. 2020, doi: 10.1016/j.nano.2020.102272.
- [145] N. S. Satarkar *et al.*, « Hydrogel-MWCNT nanocomposites: Synthesis, characterization, and heating with radiofrequency fields », *Journal of Applied Polymer Science*, p. NA-NA, 2010, doi: 10.1002/app.32138.
- [146] S. Agnihotri, S. Mukherji, et S. Mukherji, « Antimicrobial chitosan–PVA hydrogel as a nanoreactor and immobilizing matrix for silver nanoparticles », *Applied Nanoscience*, vol. 2, n° 3, p. 179-188, sept. 2012, doi: 10.1007/s13204-012-0080-1.
- [147] I. Gholamali, M. Asnaashariisfahani, et E. Alipour, « Silver Nanoparticles Incorporated in pH-Sensitive Nanocomposite Hydrogels Based on Carboxymethyl Chitosan-Poly (Vinyl Alcohol) for Use in a Drug Delivery System », *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, vol. 6, n° 2, p. 138-153, juin 2020, doi: 10.1007/s40883-019-00120-7.
- [148] T. T. N. Huynh, H. L. B. Tran, V. N. Doan, et Q. N. Tran, « Thermosensitive nanocomposite hydrogel based pluronic-grafted gelatin and nanocurcumin for enhancing burn healing », *Science and Technology Development Journal - Natural Sciences*, vol. 2, n° 4, p. 146-154, août 2019, doi: 10.32508/stdjns.v2i4.822.
- [149] A. A. Shefa, T. Sultana, M. K. Park, S. Y. Lee, J.-G. Gwon, et B.-T. Lee, « Curcumin incorporation into an oxidized cellulose nanofiber-polyvinyl alcohol hydrogel system promotes wound healing », *Materials & Design*, vol. 186, p. 108313, janv. 2020, doi: 10.1016/j.matdes.2019.108313.
- [150] C. Kang, E. Jung, H. Hyeon, S. Seon, et D. Lee, « Acid-activatable polymeric curcumin nanoparticles as therapeutic agents for osteoarthritis », *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 23, p. 102104, janv. 2020, doi: 10.1016/j.nano.2019.102104.