

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université de Blida -01-

Faculté de Médecine



Département de Pharmacie

Thèse présentée en vue de l'obtention de Diplôme de Docteur en Pharmacie

Synthèse et caractérisation d'un pansement hydrogel à base de polyvinyle alcool (PVA)

SESSION 2019

Présentée par :

- HEDJER Mohammed
- BOUAICHAOUI Abdennour
- DJERMOUNI Youssouf

sous la direction de :

Dr .H.BENGUERGOURA

Maître de conférences en Chimie

Devant le jury composé de :

- **Dr. B.GUERFI**

Maître-assistante en Chimie Thérapeutique

Présidente de jury

- **Dr.M.BENAMARA**

Maitre-assistante en Microbiologie médicale

Examinatrice

- **Dr .N.AYACHI**

Maitre assistante en Pharmacie galénique

Examinatrice

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

✚ À notre promotrice ; **Dr. H.BENGUERGOURA** :

Nous vous remercions pour le thème très intéressant que vous avez proposé ainsi pour votre patience, votre constante disponibilité et vos précieux conseils.

✚ À **Docteur.B.GUERFI** :

Nous tenons à vous remercier tout d'abord de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et d'avoir accepté de lire et de juger ce travail. Nous vous prions de croire en notre sincère respect.

✚ À **Docteur .M. BENAMARA et Docteur. N.AYACHI** :

Vous nous avez faits l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury et d'évaluer ce travail. Nous vous prions de croire en nos sincères remerciements.

*Merci à **Dr.BOUKHADRA.R** résidente en chimie thérapeutique pour toute aide offerte et nous lui souhaitons beaucoup de succès dans ses études.*

*Nous tenons aussi à remercier la direction de l'ISTA de Blida pour vous nous avoir accueillis dans leur laboratoire et aussi les ingénieurs madame **Nadia** et monsieur **Ahmed** pour leurs aides.*

*Merci à **Dr.A.NAITBOUDA** pour tout effort fait afin de nous aider à avancer dans notre travail et aussi la direction du CDTA pour nous avoir accueillis dans leur centre.*

*Merci aux personnels de laboratoire de microbiologie à **FRANTZ FANON** pour son aide et son soutien.*

Merci à toute personne qui a contribué, de près ou de loin à la conception de ce mémoire.

Merci pour tous

Dédicace

Je dédie ce travail...

A mes chers parents,

Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leurs soutiens et leurs prières tout au long de mes études

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

A mes chers frères Lakhdar et Ahmed et mes chères sœurs,

Pour leur appui et leur encouragement, et leur soutien moral,

A toute ma famille notamment ***ma grande mère*** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

A tous mes professeurs,

Qui m'ont soutenu, apporté et transmis leurs connaissances et compétences pendant mon parcours d'études.

A mes collègues qui m'ont accompagné dans ce travail,

Youssef et Abdennour

A tous mes amis, mes confrères et mes consœurs,

Pour leurs encouragements et leurs soutiens permanents.

Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit. Recevez à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude et reconnaissance

Mohammed

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes très chers parents

Aucune dédicace aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte.

Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'étude, de long mais de distance de votre amour de votre tendresse de longs jours d'apprentissage.

A mes deux grands-pères et ma grand-mère

Que dieu vous bénisse et vous garde.

A la mémoire de ma grand-mère.

Que Dieu ait son âme dans sa sainte miséricorde.

*A ma seule sœur et mes deux frères **Hanane, Ahmed et Redouane** qui m'ont toujours entouré et motivé, pour leur soutien moral.*

A mes oncles et tantes.

*A mes deux chers trinômes, **Youssouf et Mohammed**, pour leur aide, leur compréhension et leur appui permanent.*

A tous mes amis, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Une spéciale dédicace à la personne qui compte énormément pour moi et pour qui je porte beaucoup de tendresse et de respect.

Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit. Recevez à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude et reconnaissance.

Abdennour

Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de mes années d'étude à mon Dieu qui nous a donné la volonté, la force et la patience pour réaliser ce travail.

A la mémoire de mon grand-père :

Que dieu ait son âme dans sa sainte miséricorde.

A mon père :

Mon soutien dans la vie et ma source de joie, celui qui s'est toujours sacrifié Pour me voir réussir, que dieu vous protège et vous garde.

A ma mère :

Elle représente pour moi la flamme de mon cœur, la lumière de ma vie, la source de mes efforts, ma vie et mon bonheur.

A mes cher frères : Fatih, Mounir, Djamel eddine :

Puisse dieu vous donne de la santé, bonheur, courage, et surtout réussite.

A mon spécial personne : BENAHMED.N

Mon support moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est fait moi de courage

A tous mes amies :

Qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès

*Une spéciale dédicace à mes très cher deux trinômes **Abdennour** et **Mohammed**, j'ai gagné deux adorables amies et J'espère que nous restons des amis, et je leur souhaite beaucoup de réussite, merci pour tous mes frères.*

A toute la famille DJERMOUNI

YOUSOUF

Table des matières

Liste des figures	i
Liste des tableaux	iv
Liste des abréviations.....	v
Introduction générale.....	1

Etude bibliographique

Chapitre I Peau

I.1. Définition	3
I.2. Rôle de la peau	4
I.3. Physiologie et renouvellement de la peau	4
I.4. Plaies et cicatrisation	5
I.4.1. Plaies.....	5
I.4.2. Processus de cicatrisation	6
I.4.3. Dynamique de la cicatrisation	7
I.4.4. Problème de cicatrisation.....	11
I.5. Bactéries de la flore cutanée.....	12
I.5.1. Flore commensale	12
I.5.2. Flore cutanée des plaies	13

Chapitre II Pansements

II.1. Différentes classes de pansements	16
II.1.1. Pansements traditionnels	16
II.1.2. Pansements biologiques (bioactifs)	17
II.1.3. Pansements artificiels	17

Chapitre III Hydrogels

Introduction	24
III.1. Définition.....	24
III.2. Classification	25
III.3. Méthodes d'obtention des hydrogels.....	27
III.3.1. Hydrogels Physiques.....	27
III.3.2. Hydrogels Chimiques.....	27
III.4. Propriétés physiques et chimiques des hydrogels.....	28
III.4.1. Facteurs affectant le gonflement des hydrogels	28

III.4.2. Dynamique de gonflement	30
III.4.3. Propriétés mécaniques.....	30
III.4.4. Cytotoxicité.....	30
III.5. Applications des hydrogels.....	30
III.6. Le polyvinylalcool dans les pansements hydrogels	32

Chapitre IV:Oxyde de zinc

IV.1. Définition d'une nanoparticule.....	34
IV.2. Propriétés des nanoparticules d'oxyde de zinc(ZnO).....	35
IV.2.1 Les propriétés cristallographiques	36
IV.2.2. Propriétés optiques.....	37
IV.2.3. Propriétés électriques	38
IV.2.4. Propriétés chimiques et catalytiques.....	38
IV.3. Applications des nanoparticules ZnO.....	38
IV.4. Mécanismes d'action contre les bactéries	39

Partie pratique

Chapitre I Matériels et méthodes

I.1 Préparation des hydrogels	41
I.1.1 Principe.....	41
I.1.2 Produits utilisés.....	41
I.1.3 Mode opératoire.....	42
I.1.4 Synthèse in situ de nanoparticules d'oxyde de zinc dans un hydrogel de PVA.....	43
I.2.Caractérisation des hydrogels préparés	44
I.2.1.Inspection visuelle	44
I.2.2.Détermination du pH de surface des gels	44
I.2.3.Épaisseur des films	46
I.2.4.Étude de gonflement	46
I.2.5.Étude de déshumidification	47
I.2.6.Microscopie électronique à balayage MEB	47
I.2.7.La Spectroscopie Raman	48
I.2.8.Activité antibactérienne	50

Chapitre II Résultats et discussion

II.1. Inspection visuelle	51
II.2. pH de surface	51
II.3.Épaisseur des films	52
II.4. Étude de gonflement : variation avec la concentration en chlorure de zinc)	52

II.5. Études de déshumidification : Effet de la concentration en ZnCl ₂	53
II.6. Spectroscopie Raman.....	54
II.7. Microscopie électronique à balayage (MEB)	56
II.8. Activité antibactérienne	57
Conclusion.....	59
Référence bibliographique	vii
Annexes.....	xiii

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des différentes couches de la peau humaine	3
Figure 2 : Organisation schématique de l'épiderme et son renouvellement	5
Figure 3 : Schéma comparant une peau normale, une peau blessée aux différents degrés de blessures.	6
Figure 4 : Phase vasculo-exsudative : margination des polynucléaires et diapédèse à travers la paroi capillaire	8
Figure 5 : Phase vasculo-exsudative : margination des polynucléaires et diapédèse à travers la paroi capillaire	9
Figure 6 : Ré-épithélialisation : à partir des berges de la plaie	10
Figure 7 : Cicatrisation proprement dite : réseau vasculaire raréfié, hiérarchisé, armature dense de collagène en trousseaux, réorientation selon les lignes de tension (horizontalisation)	11
Figure 8 : Pâte hydrocolloïde	18
Figure 9 : Pansement hydrocellulaire	19
Figure 10 : Compresse et mèche d'alginate de calcium	20
Figure 11 : Film polyuréthane protégeant une escarre fessière	20
Figure 12 : Pansement hydrogel (Hydrosorb®)	21
Figure 13 : Mode d'action d'un hydrogel	22

Figure 14 : Représentation schématique d'un hydrogel de polymère gonflé dans l'eau, réticulé chimiquement ou physiquement et présentant différent types de défaut structuraux	25
Figure 15 : Classification des hydrogels Inspiré par Patel et Mequanint, 2011	26
Figure 16 : Synthèse d'hydrogels par polymérisation et réticulation simultanées à partir de monomères (a) et par réticulation de chaînes polymères(b)	28
Figure 17 : Synthèse d'hydrogels par réticulation de polymères hydrosolubles	28
Figure 18 : Effet de la concentration de l'agent de réticulation sur la capacité de gonflement	29
Figure 19 : Effet de la température sur la capacité de gonflement	29
Figure 20 : Publications comportant « ZnO » dans leur titre et référencées par l'ISI Web of Knowledge	36
Figure 21 : Les différentes phases cristallographiques pour l'oxyde de zinc	37
Figure 22 : Montage à reflux utilisé lors de la synthèse.....	43
Figure 23 : Étapes de gonflement des systèmes matricielles.	45
Figure 24 : Mesure du PH de surface	45
Figure 25 : Micromètre utilisé pour la mesure des épaisseurs.....	46
Figure 26 : Photo du microscope électronique à balayage	48
Figure 27 : Photo du spectromètre Raman	49
Figure 28 : Images des films hydrogels synthétisés	51
Figure 29 : Variation du taux de gonflement des films F1, F2, F3, F4 dans l'eau, en fonction du temps	53

Figure 30 : Variation du taux de déshumidification des films F1, F2 et F3 en fonction du temps.....	54
Figure 31 : Spectre Raman des films PVA seul (a), PVA réticulés (b) et (c)et PVA réticulés–nZnO (d) et (e).	55
Figure 32 : Schéma réactionnel de la réticulation avec le glutaraldéhyde	56
Figure 33 : Image de MEB de film de PVA seul.....	57
Figure 34 : Image de MEB de film de PVA–ZnO	57
Figure 35 : Méthode des disques des films PVA–nZnO contre Staphylococcus aureus..	58
Figure 36 : Méthode des disques contre Escherichia coli à différentes concentrations des films PVA–nZnO	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des matériaux de pansement artificiel polymérique actuellement disponibles sur les marchés mondiaux	23
Tableau 2 : Les différentes méthodes pour synthétiser des hydrogels chimiquement réticulés	27
Tableau 3 : Les polymères les plus utilisés comme hydrogels en médecine.	31
Tableau 4 : Les principaux paramètres de la pharmacopée européenne et américaine du PVA	32
Tableau 5 : Produits utilisés pour la synthèse des films et leurs propriétés.	41
Tableau 6 : Composition des hydrogels.....	44
Tableau 7 : Valeurs de pH des hydrogels préparées.....	51
Tableau 8 : Épaisseurs de films hydrogels.....	52

Liste des abréviations

ASTM : *American Society for Testing and Materials*

BMA : Butyle méthacrylate

BSI : *British Standards Institution*

CDTA : Centre de Développement Des Technologies Avancées

CMC : Carboxyméthylcellulose

DMF : N, N diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

EGF : facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Facteur*)

F : film

FDA : Food And Drug Administration

FGF : facteur de croissance des fibroblastes (*Fibroblast Growth Facteur*)

FTIR : spectroscopie infrarouge a transformé de fourier (*Fourier Transform InfraRed Spectroscopy*)

g : gramme

GLA : glutaraldéhyde

GPa : giga pascale

HAS : haute autorité de santé

HEMA : hydroxyéthyl de méthacrylate

ISO : International Organization for Standarization

ISTA : Institut des sciences et techniques appliquées

KGF : facteur de croissance des kératinocytes (*Keratinocyte Growth Facteur*)

M : mole par litre

MAA : Acide méthacrylique

MEB : Microscopie électronique à balayage

MEC : matrice extracellulaire

mg : milligramme

MH : Mueller Hinton

MHPM : 3-méthoxy-2-hydroxypropylméthacrylate

min : minute

ml : millilitre

MMA : Méthyl méthacrylate

Mw : masse moléculaire

nm : nanomètre

NVP : N-vinyl pyrrolidone

nZnO : ZnO nanoparticules

P₀ : poid des gels gonflés au temps zéro (début)

PA : principe actif

PAA : Acide polyacrylique

PAAm : Polyacrylamide

PBS : solution tampon phosphate

Pa : poid gonflé

PDGF : facteur de croissance des plaquettes (*Platet-Derived Growth Gacteur*)

PDMAEMA: poly (diméthylaminoethyl methacrylate)

PEGME: (Poly(ethylene glycol) monométhyl ether) Cellulose

PEO : polyéthylène oxyde

PGA : Acide polyglycolique

pH : Potentiel hydrogène

Phar euro : pharmacopée européenne

PHEMA : Poly (hydroxyethyl methacrylate),

PLA : Acide Poly lactique

PNVP : Poly(N-vinyl pyrrolidone)

Ppm : partie par million

Ps : poid sec

P_t : poid des gels gonflés au temps t

PVA : polyvinylalcool

TCO : Transparent Conducteur Oxyde

TGF α : facteur de croissance transformant alpha (*Transforming Growth Facteur alpha*)

TGF β : facteur de croissance transformant beta (*Transforming Growth Factor β*)

USP : pharmacopée Américaine (*united states pharmacopy*)

UV : ultraviolet

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

La peau est l'organe le plus étendu de notre organisme. Outre son rôle esthétique, elle est le premier acteur de notre défense face au monde extérieur. Cet organe, à l'architecture complexe, est formé d'une matrice extracellulaire riche en protéines et de plusieurs types cellulaires.

Au cours de la vie, cet organe subit de nombreux dommages, plus ou moins graves et plus ou moins profonds : brûlures (température, radiation), traumatismes (abrasion, coupures), dommages consécutifs à des hospitalisations prolongées dues à des opérations (ulcère, escarre), dommages dus à l'âge ou à d'autres facteurs (pieds diabétiques, surinfection...). Heureusement, notre peau a la capacité, suite à un processus hautement régulé, de se régénérer : c'est la cicatrisation. La cicatrisation est un mécanisme complexe et séquentiel. De plus, elle est régie par de nombreuses interactions entre les cellules et une matrice extracellulaire temporaire formée pour la régénération tissulaire.

Cependant, dans le cas de blessure trop profonde avec une perte de substance importante, la cicatrisation ne peut pas se dérouler correctement. En effet, dans certains cas la peau est dans l'incapacité de se régénérer seule rapidement et d'assumer ses différents rôles. Le patient est alors exposé à de nombreux risques (infection, dessèchement des tissus, ...) pouvant amener à une détérioration de son état, voire à son décès.

Les pharmacologues et les galénistes cherchent toujours à améliorer les soins pour ces plaies et brûlures, afin d'aider la peau à cicatriser le plus rapidement possible dans ces cas sévères, ainsi de nombreux matériaux ont été développés. Ces matériaux, généralement des pansements, sont utilisés pour protéger le site de la plaie afin de garantir des conditions propices à la cicatrisation. Ces pansements peuvent être de différentes origines (naturelle ou synthétique) et peuvent être inactifs ou actifs. Les pansements actifs contiennent des principes actifs : antibiotique, antiseptique, cicatrisant...etc qui sont aptes à influencer le processus de régénération (la guérison totale et la restructuration de la peau et les phanères).

Les hydrogels sont des réseaux polymériques de type gel qui gonflent dans l'eau sans être solubles, surtout s'ils sont réticulés. Les hydrogels ont généralement des structures bien définies qui peuvent être modifiées pour offrir une fonctionnalité et un profil de libération adaptables. Cela a attiré de nombreux chercheurs vers son utilisation pour des applications

antibactériennes, soit par utilisation directe du polymère pour sa propriété antibactérienne ou, en incorporant des agents antibactériens dans le réseau d'hydrogels.

L'alcool polyvinylique (PVA), un polymère synthétique semi-cristallin, qui a été largement utilisé dans la préparation d'hydrogels, il possède de nombreuses propriétés intéressantes, notamment sa résistance aux solvants, ses performances mécaniques ainsi que sa biocompatibilité avec la peau et les différents principes actifs.

Les nanoparticules d'oxyde de zinc sont efficaces pour inhiber les deux Bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Lorsque le ZnO est incorporé dans des polymères, il améliore leurs propriétés mécaniques et optiques en raison de leur haute interaction interfaciale entre les fractions organiques et inorganiques nanoparticules.

Le but de cette étude est donc, de synthétiser des films hydrogels à base de PVA réticulé par voie chimique en utilisant le glutaraldéhyde, suivi d'une imprégnation par des nanoparticules d'oxyde de zinc via une précipitation in situ en utilisant le chlorure de zinc et d'hydroxyde de sodium, nous avons aussi procéder à la caractérisation physico-chimique des films obtenus par différents méthodes tels que la spectroscopie Raman, microscopie électronique à balayage (MEB), détermination de pH de surface, nous avons également estimer certaines de leurs propriétés tel que l'épaisseur de film, le taux de gonflement, taux de dégonflement, l'activité antibactérienne contre les bactéries à Gram négatif et Gram positif.

Ce mémoire sera alors organisé comme suit ; dans un premier partie nous présentons une étude bibliographique en quatre chapitres sur : la peau, les pansements, les hydrogels et des généralités sur le polyvinyle alcool qui est la matrice qui nous intéressera dans la partie expérimentale, l'oxyde de zinc. Une seconde partie comportera les méthodes expérimentales utilisées pour la synthèse ainsi que pour les caractérisations physicochimiques et la recherche de l'activité antibactérienne de ces hydrogels. Un dernier chapitre englobera l'essentiel de nos résultats ainsi que leurs discussions. Nous avons terminé par une conclusion générale et les perspectives envisageables pour cette étude.

Etude bibliographique

Chapitre I

Peau

I.1. Définition

La peau recouvre l'ensemble du corps et ne joue pas uniquement le rôle d'enveloppe. C'est le plus gros organe du corps humain ; elle représente 16% de la masse totale d'un individu pour une surface moyenne de 1,8 m² [1]. Cet organe a une structure complexe (figure 01) :

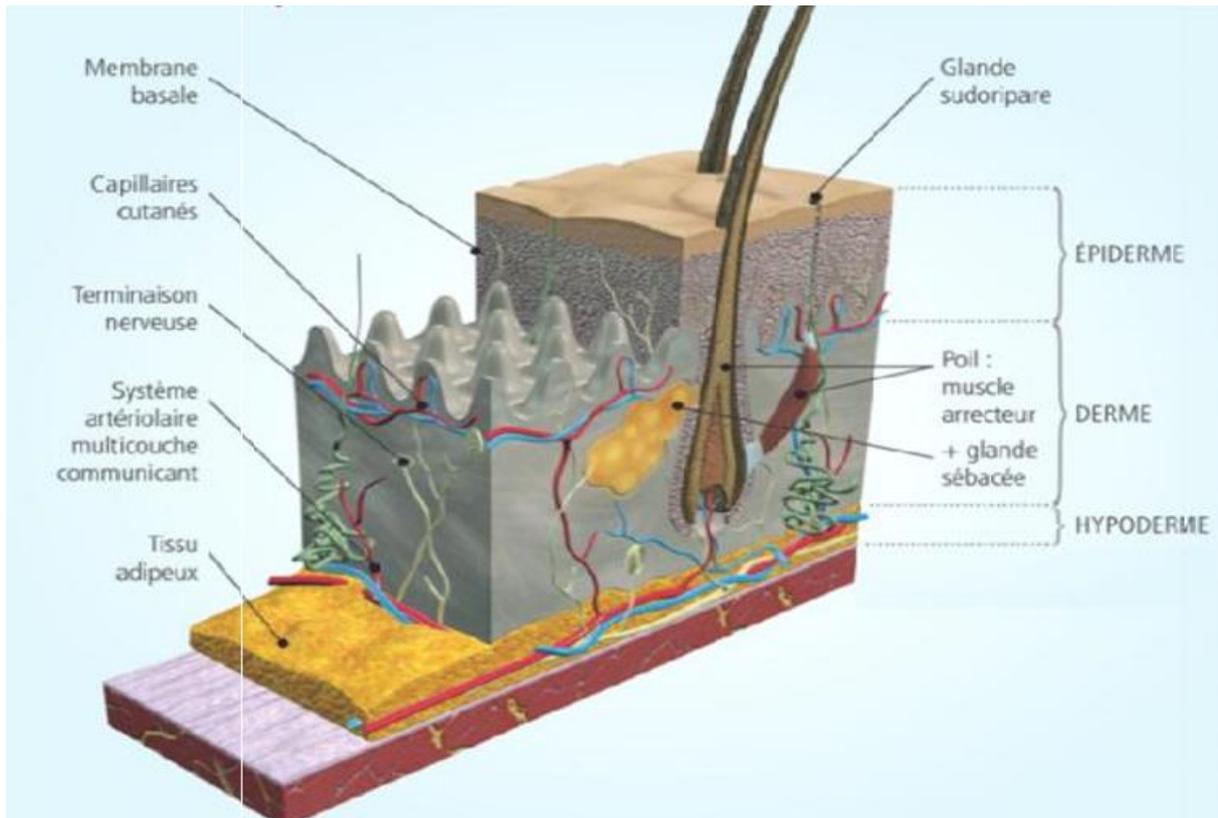


Figure 1 : Représentation schématique des différentes couches de la peau humaine [1].

La peau se divise en 3 compartiments principaux qui sont :

A/ l'épiderme pluricellulaire : stratifié et différencié il contient :

- ✓ La couche cornée qui est la barrière de la peau appelé Stratum corneum.
- ✓ Les kératinocytes qui sont cellules principales de l'épiderme.
- ✓ Les cellules de Langerhans responsable de l'immunité cellulaire.
- ✓ Les mélanocytes responsables de la pigmentation de la peau ainsi que sa protection contre des rayons UV.

B/ Le derme : qui est le tissu conjonctif, possède 2 composantes : l'une qui est cellulaire telle que les fibroblastes l'autre est macromoléculaire contient du collagène, glycosaminoglycane, glycoprotéine.

C/ Les annexes cutanées : sont principalement :

- ✓ La glande sébacée.
- ✓ Les glandes sudorales.
- ✓ Les follicules pileux.

I.2.Rôle de la peau

Son rôle principal est de [2] :

- ✓ Fournir une protection contre les agressions mécaniques, physiques, thermiques et les agents toxiques
- ✓ Prévenir la perte d'humidité
- ✓ Réduire les effets négatifs des rayonnements U.V
- ✓ Siège du sens et du toucher
- ✓ Aider à réguler la température corporelle
- ✓ Participer aux défenses immunitaires
- ✓ Synthèse de la vitamine D₃

I.3.Physiologie et renouvellement de la peau

Comme la plupart des tissus vivants, la peau a besoin d'être vascularisée et renouvelée constamment. Le rôle de vascularisation est assuré en particulier au niveau du derme par les vaisseaux sanguins extrêmement abondants et les vaisseaux lymphatiques. Cependant aucune vascularisation ne pénètre au sein de l'épiderme. Ainsi l'oxygène et les éléments nutritifs sont apportés via la circulation sanguine par diffusion à travers la lame basale.

Le renouvellement de la peau concerne principalement l'épiderme qui est constamment renouvelé grâce à la migration des cellules provenant de la lame basale vers la couche cornée. Le renouvellement de la totalité de la couche cornée nécessite 45 jours, temps nécessaire aux cellules pour atteindre la couche cornée. Lors de cette migration, les kératinocytes s'aplatissent, s'enrichissent en kératine (processus de kératinisation) et perdent leur noyau.

Une fois la surface atteinte les kératinocytes morts se détachent et tombent en emportant les éventuels microbes et corps étrangers ; il s'agit du processus de desquamation (Figure 2) [3].

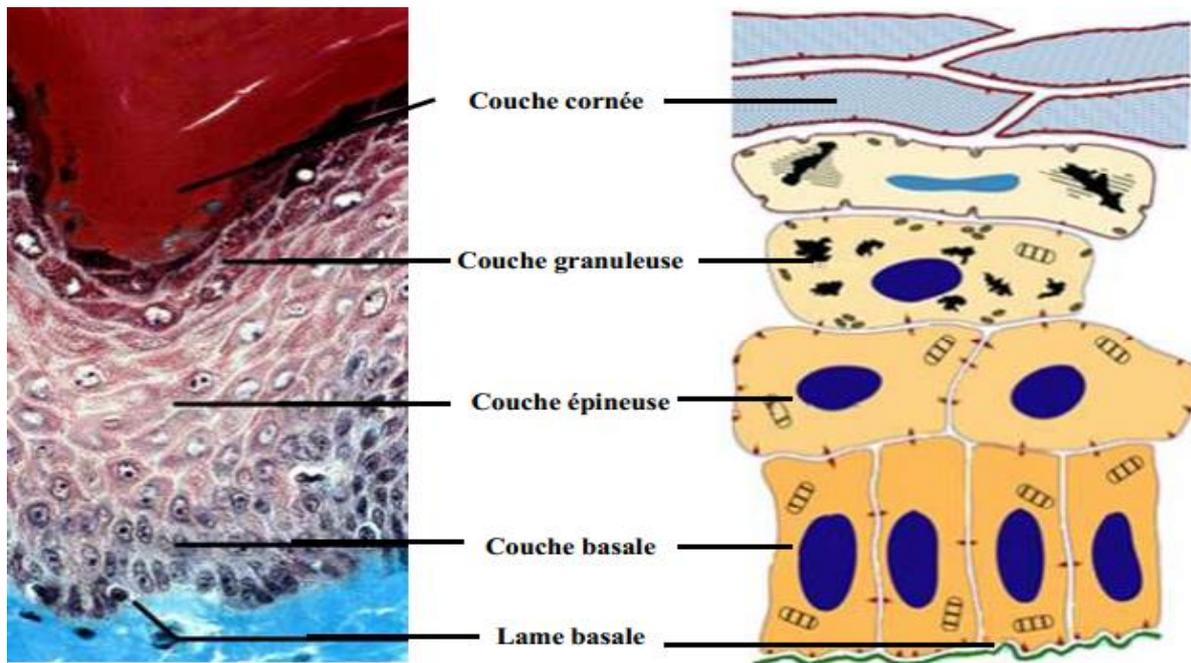


Figure 2 : Organisation schématique de l'épiderme et son renouvellement [3].

L'intégrité de la peau joue un rôle clé dans la protection du milieu interne de l'organisme. Cependant, cette protection peut être endommagée de façon plus ou moins importante ; on parle alors de plaie. Dans ce cas, le rôle de barrière que constitue la peau ne peut plus être pleinement assurée et représente une voie d'entrée aux agents pathogènes.

I.4. Plaies et cicatrisation

I.4.1. Plaies

Les causes d'apparition des plaies sont de diverses natures telles que les agressions extérieures (éraflures, plaies,...), l'apparition spontanée (escarres) ou postopératoire (incisions réalisées au scalpel). En fonction de ces causes, les plaies sont réparties en 4 groupes : les plaies traumatiques, les plaies postopératoires, les brûlures et les dermabrasions. Selon l'importance de la blessure, les plaies de la peau sont hiérarchisées en fonction de la profondeur des couches atteintes. Les blessures du 1er degré concernent uniquement l'épiderme. Les blessures du 2^{ème} degré concernent les plaies dont l'épiderme est détruit

(superficiel) ainsi qu'une partie du derme sous-jacent (profond). Une dégradation totale de l'épiderme et du derme définit une blessure du 3ème degré (figure 03)[4].

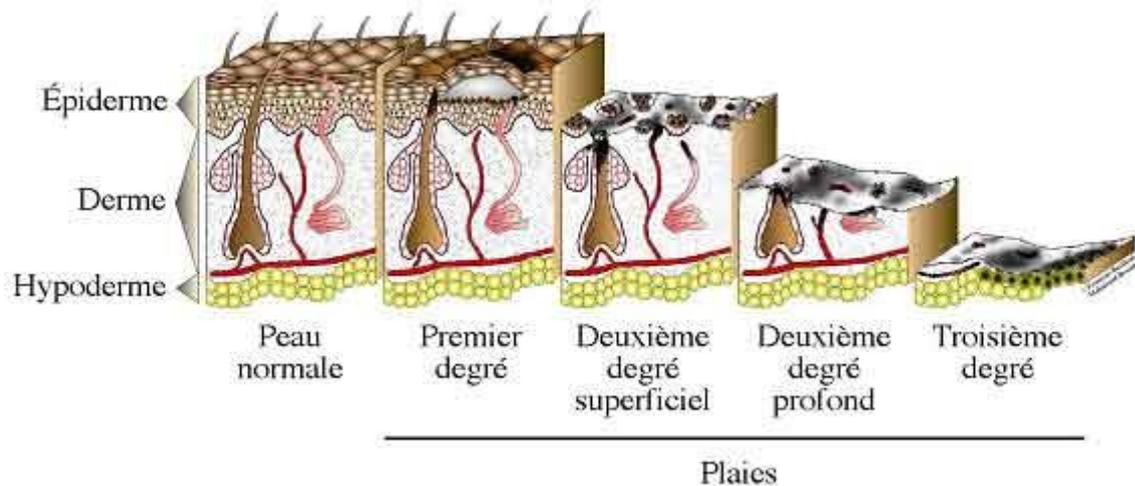


Figure 3 : Schéma comparant une peau normale, une peau blessée aux différents degrés de blessures. [5]

La dégradation plus ou moins sévère de la peau déclenche le processus de cicatrisation spontanée dont le but est de rétablir l'intégrité de cet organe. La cicatrisation cutanée est un mécanisme complexe qui implique différentes étapes et plusieurs acteurs cellulaires.

I.4.2. Processus de cicatrisation

La cicatrisation est une réponse spontanée du revêtement cutané à toute atteinte de son intégrité, c'est à dire un phénomène physiologique de réparation tissulaire. C'est un processus continu et dynamique, extrêmement complexe. Il s'agit en fait d'un ensemble de phénomènes de détersion, prolifération, migration et différenciation cellulaires qui aboutissent à la reconstitution d'un tissu lésé par une agression exogène ou endogène[6].

La cicatrisation est caractérisée par des mécanismes en cascade, chaque phase induisant la suivante. Elle se déroule en trois phases successives :

- ✓ la phase vasculaire et inflammatoire ou de détersion, au cours de laquelle un caillot de fibrine se crée dans la plaie et sert de matrice provisoire ;
- ✓ la phase proliférative ou cellulaire, avec la formation du tissu de granulation (phase dermique) et la ré-épidermisation : rétablissement de la fonction barrière de la peau (phase épidermique). Ces deux phases se déroulent durant les 2 à 3 premières semaines de cicatrisation.
- ✓ la phase de remodelage, tardive, prolongée sur au moins 18 mois.

Trois grands types d'acteurs sont impliqués dans la cicatrisation :

- les cellules : plaquettes sanguines, leucocytes, kératinocytes, fibroblastes et endothéliocytes ;
- les macromolécules de la matrice extracellulaire(MEC) : fibres collagènes, élastiques et de réticuline ;
- les facteurs de croissance : L'EGF, le PDGF, le TGF α , le KGF et les FGF qui stimulent la prolifération des cellules endothéliales, des fibroblastes et des kératinocytes basaux.

Le TGF β (Transforming Growth Factor β) qui stimule la production des protéines de la membrane basale et de la MEC. Ils jouent un rôle capital en intervenant en tant que messagers entre les différents types cellulaires impliqués dans la cicatrisation[6].

I.4.3. Dynamique de la cicatrisation

I.4.3.1. Phase vasculaire et inflammatoire

La phase vasculaire et inflammatoire débute dès la formation de la plaie, elle est déclenchée par l'extravasation d'éléments sanguins, notamment les plaquettes. Les plaquettes activent d'une part la coagulation et libèrent d'autre part le contenu de leurs granules. En réponse à cette libération de médiateurs, se produit toute une série de phénomènes locaux, comme l'apparition de molécules d'adhésion nouvelles sur les parois vasculaires permettant l'infiltration du foyer par des cellules à activité détersive telles que les polynucléaires neutrophiles, suivis des macrophages et enfin des lymphocytes (figure 4). Ces éléments cellulaires assurent d'abord une détersion non spécifique par libération d'espèces réactives de l'oxygène, de monoxyde d'azote NO, d'enzymes protéolytiques suivies d'une défense anti-infectieuse spécifique médiée par les lymphocytes.

Cette phase permet l'arrêt du saignement (hémostase), l'élimination des débris cellulaires, la lutte anti-infectieuse locale et le passage à la phase proliférative grâce à la libération des premiers facteurs de croissance, libérés notamment là encore, par les plaquettes, tels le PDGF, le FGF et l'EGF [6].

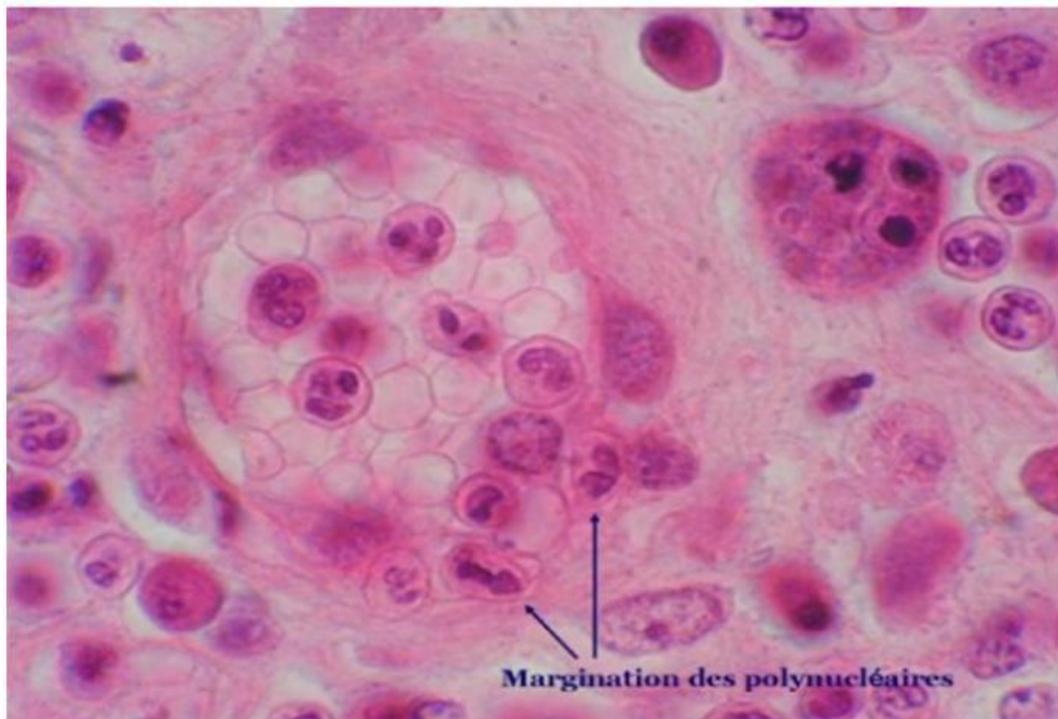


Figure 4 : Phase vasculo-exsudative : margination des polynucléaires et diapédèse à travers la paroi capillaire [7]

I.4.3.2. Phase proliférative

Durant cette phase, il y a migration des fibroblastes dans le foyer en cours de cicatrisation, fibroblastes qui prolifèrent à partir des berges de la plaie et infiltrent progressivement la matrice provisoire, en recréant un réseau tridimensionnel. Dans un deuxième temps, ils reconstituent une nouvelle matrice extracellulaire particulièrement riche en collagène. Parallèlement, une néoangiogénèse se développe par migration, prolifération et réorganisation des cellules endothéliales. Cette prolifération fibroblastique et vasculaire permet de combler progressivement la perte de substance (figure5) [6].

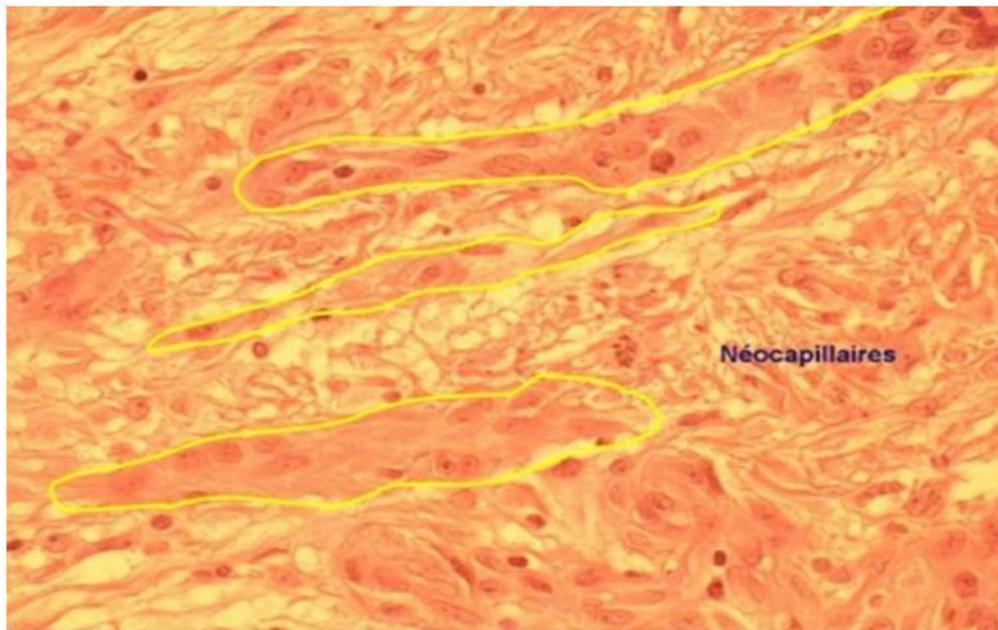


Figure 5 : Phase vasculo-exsudative : margination des polynucléaires et diapédèse à travers la paroi capillaire [7]

I.4.3.3. Epidermisation

Elle assure la couverture finale de la plaie et termine la phase macroscopiquement visible de la cicatrisation puisqu'un remodelage très lent et pratiquement invisible à l'œil nu va se poursuivre. C'est une étape souvent lente qu'on essaie d'accélérer par divers moyens, notamment des greffes. Les kératinocytes migrent à partir des berges et des annexes lésées.

L'épidermisation se déroule soit exclusivement à partir des berges du foyer cicatriciel quand les follicules pilo-sébacés ont disparu, soit à partir de ces berges et des follicules pilo-sébacés (également riches en kératinocytes) quand ceux-ci persistent comme par exemple dans les brûlures du deuxième degré superficiel et les ulcères de jambe (figure 6).

La première étape est la reconstitution d'une membrane basale par les kératinocytes basaux qui bordent le front d'épidermisation. Cette reconstitution nécessite une phase de bourgeonnement préalable ayant atteint ses objectifs, soit un sous-sol dermique de bonne qualité. Parallèlement, les kératinocytes basaux se divisent et migrent en direction du centre de la perte de substance, pour faire avancer le front d'épidermisation.

Une fois la plaie recouverte, les cellules du néo-épiderme continuent à proliférer, ce qui a pour effet de l'épaissir. La couche basale nouvellement formée va donner naissance à un épiderme multicouche qui va progressivement se différencier et acquérir les caractéristiques de l'épiderme « normal », conduisant à la reformation d'un épiderme stratifié opérationnel [6].

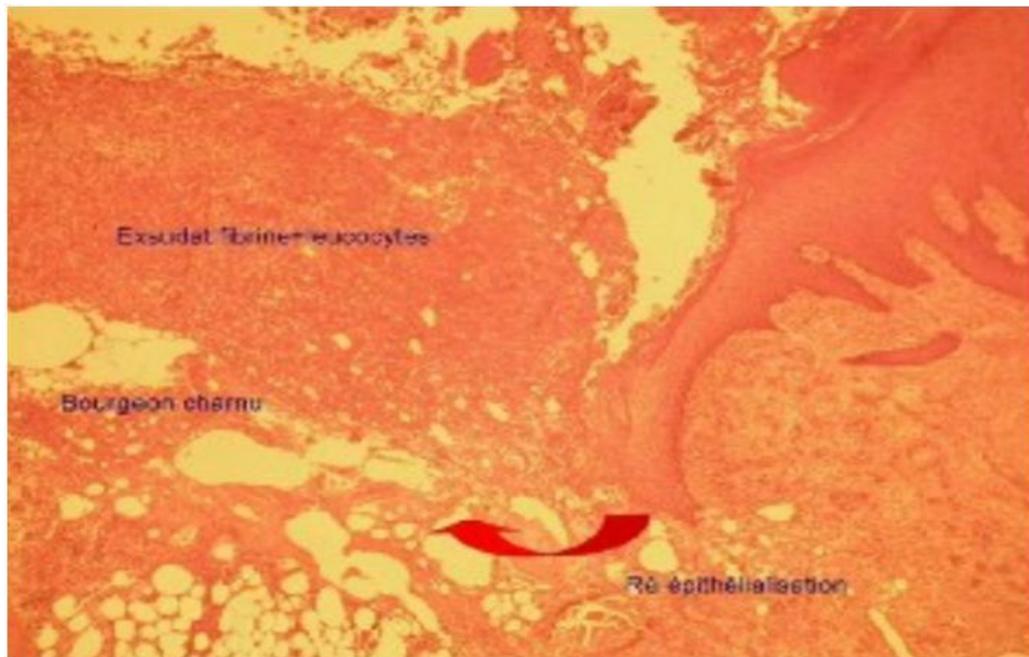


Figure 6 : Ré-épithélialisation : à partir des berges de la plaie [7]

I.4.3.4. Le remodelage

Le tissu de granulation : n'est toutefois pas aussi résistant que le tissu originel et doit donc être remplacé. Cette phase, dite de « remodelage », doit permettre le retour à une structure et une fonction aussi proche que possible de celle de la peau saine. Plusieurs phénomènes vont permettre ce remodelage : contraction des berges de la plaie par les myofibroblastes, différenciation du néo-tissu obtenu en fin de phase de prolifération avec réorientation des fibres de collagène, remplacement du collagène de type III par du collagène de type I, modification du contenu en protéoglycanes, renforcement progressif de la membrane basale qui permet d'assurer la solidité de la jonction dermo-épidermique. Parallèlement, il y a formation d'un nouveau réseau capillaire (figure 7).

Cette phase est capitale pour la qualité esthétique, structurale et fonctionnelle du tissu obtenu. Elle doit normalement permettre à la peau de retrouver ses propriétés fonctionnelles initiales, en particulier ses propriétés mécaniques[6].

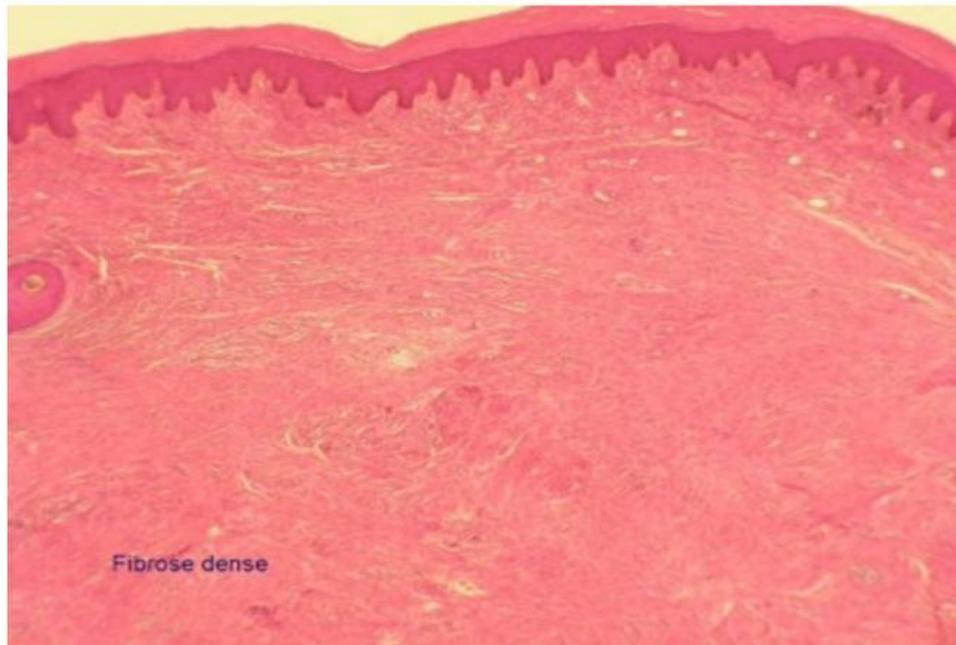


Figure 7 : Cicatrisation proprement dite : réseau vasculaire raréfié, hiérarchisé, armature dense de collagène en trousseaux, réorientation selon les lignes de tension (horizontalisation) [7]

Chaque étape est sous la dépendance de nombreux signaux échangés par les différents types cellulaires entre eux et avec le milieu environnant. La défaillance de ces processus interactifs et dynamiques peut perturber la cicatrisation dite « normale » et conduire à des cicatrisations excessives, hypertrophiques, voire chéloïdes, ou à l'inverse à des retards de cicatrisation [6].

I.4.4. Problème de cicatrisation

La cicatrisation parfois retardée pour diverses raisons. Ce retard peut dépendre de l'état de santé de la personne et de l'état de la plaie. Dans le premier cas, ce retard peut être dû à une pathologie associée, de l'état général du patient (diabétique, immunodéprimé, dénutrition,...), de son âge ou de son sexe.

Le retard dans la cicatrisation peut également intervenir en fonction de la profondeur, de la surface et de la localisation de la plaie. La cicatrisation spontanée dans ce cas, peut ne plus suffire pour permettre une guérison convenable (durée et aspect de la cicatrice) de la plaie. Un traitement adapté en fonction de la catégorie et du degré de la plaie sera donc nécessaire pour accompagner et diriger la cicatrisation dans le but d'accélérer ou améliorer la guérison. Ce traitement peut être effectué par le praticien par la réalisation d'une suture après détersion manuelle sur les plaies importantes puis de l'utilisation d'un pansement[4].

I.5. Bactéries de la flore cutanée

I.5.1. Flore commensale

La flore cutanée normale est une flore constituée de 10^2 à 10^6 bactéries/cm², variant en fonction de l'humidité, du pH et de la température. Elle est constituée d'une flore résidente comprenant des staphylocoques à coagulase négative, des corynebactéries et d'une flore transitoire : staphylocoques dorés et entérobactéries[8].

I.5.1.1. Flore résidente

❖ Staphylocoques :

- *Staphylococcus epidermidis* (face, narines, creux axillaires, mains)
- *Staphylococcus haemolyticus* (zones humides des bras, des mains, des espèces interdigitaux)
- *Staphylococcus hominis* (creux axillaires, plis inguinaux)
- *Staphylococcus aureus* (19 à 40% des porteurs sains au niveau des narines, creux axillaires, plis inguinaux)

❖ Corynebactéries :

- Corynebactéries lipophiles : *corynebacterium minutissimum* (nombreuses au niveau des narines, des espèces interdigitaux)
- *Corynebacterium urealyticum* (mains)

❖ *Propionibacterium acnes*(zones huileuses)

- ❖ Autres espèces ; *micrococcus streptococcus*, bacilles à gram négatif, champignons.

I.5.1.2 .Flore transitoire

Cette flore est une flore issue d'une contamination récente. Elle est comme son nom l'indique transitoire et ne se multiplie pas dans les conditions normales grâce notamment à l'effet protecteur de la flore résidente. En milieu hospitalier, elle peut être véhiculée par manuportage, par du matériel contaminée ou par des patients colonisés, elle peut se développer au niveau des zones péri-orificielles, au niveau de plaies, des lésions cutanées. De nombreuses bactéries la constituent : des entérobactéries, *Pseudomonas*, des entérocoques, *Staphylococcus aureus*, des spores de *Bacillus* et de *Clostridium*, des *Klebsielles*, *Entérobacter spp* [8].

I.5.2. Flore cutanée des plaies

On distingue différentes phases dans le développement d'une infection ou dans le statut bactériologique d'une plaie (du plus bénin au plus grave) :

- ✓ Contamination : flore commensale.
- ✓ Colonisation : multiplication des bactéries ne faisant pas partie de la flore cutanée normale sans induire de réaction inflammatoire chez l'hôte.
- ✓ Colonisation critique : stade à partir duquel les bactéries commencent à agir de façon néfaste sur la cicatrisation d'une plaie (sécrétion purulentes).
- ✓ Infection locorégional.
- ✓ Infection systémique.

Différentes circonstances conduisant à un développement bactérien anormal de part l'écologie de ce développement (potentiellement pathogène) et son intensité :

- ✓ Une altération de la barrière physique comme peut l'être une plaie,
- ✓ Une contamination par des bactéries manu portées ou véhiculées au sein d'une structure de soins,
- ✓ Une sélection par un traitement antibiotique général ou local, par des antiseptiques locaux.

La flore cutanée des plaies est souvent poly-microbiennes même en l'absence d'infection, elle est constituée de :

- ✓ *Staphylococcus aureus* ; dans 43 à 88% des cas.
- ✓ Staphylocoques blancs ; 14 à 21% des cas.
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa* : 7 à 33% des cas
- ✓ Plus rarement : *Escherichia coli*, *Entérobacter cloacae*, *Klebsielles*, *streptocoques*, *enterocoques*, *proteus*,
- ✓ Ou des anaérobies.

La prise en charge d'une plaie en voie d'infection diffère en fonction du stade de l'infection. On utilisera des thérapeutiques locales à partir du stade de colonisation critique, afin d'éviter un passage de la plaie vers le stade «infection» proprement dite. Ces thérapeutiques comprennent par exemple un lavage correct de la plaie au sérum physiologique associé à des pansements.

Ces thérapeutiques locales ne seront plus utilisées seules au stade «infection» et seront associées à une antibiotique par voie générale. Outre la définition bactériologique de l'infection (numération bactérienne par biopsie profonde de la plaie), elle se caractérise par une clinique particulière et doit réunir au moins 2 des signes suivants :

- ✓ Augmentation du volume de la plaie ;
- ✓ Erythème péri-lésionnel ;
- ✓ Induration ;
- ✓ Sensibilité locale à la douleur ;
- ✓ Chaleur locale ;
- ✓ Présence de pus ;

On caractérise comme évocateur d'une infection : des tissus friables, un décollement profond et une odeur nauséabonde. A ce stade d'infection, toutes les bactéries retrouvées au niveau de la plaie ne sont pas forcément impliquées dans l'infection, on retrouve différents stades de pathogènes :

- ✓ Les pathogènes obligatoires : staphylocoques dorés, streptocoques.
- ✓ Les bactéries le plus souvent pathogènes : corynebactéries, staphylocoques blancs.

- ✓ Les bactéries plus au moins pathogènes (à discuter selon la sévérité de l'infection) : bacilles pyocyaniques, les entérobactéries.

Suite à ces constatation on se rend vite compte de l'importance du respect du bactériocycle d'une plaie .cet équilibre fragile pouvant d'un jour à l'autre être rompu à la suite d'un «stress local», conduisant vers l'infection[8].

Chapitre II

Pansements

II.1. Différentes classes de pansements

Suivant la définition de la haute autorité de santé (HAS), les pansements et articles pour pansements, comprennent d'une part les pansements primaires, placés au contact direct de la plaie, et d'autre part les pansements secondaires, incluant les compresses et les matériels de fixation et de maintien (bandes, sparadraps).

Les pansements primaires présentent des caractéristiques variables suivant leur nature : hydrocolloïdes, hydrocellulaires, hydrogels, hydrofibres, alginates....

Leur utilisation est en fonction de l'état de la plaie (nécrotique, fibrineuse, bourgeonnante ou en voie d'épidermisation) et du niveau d'exsudat.

Les caractéristiques idéales de ces pansements comprennent entre autre, le maintien d'un milieu humide en faveur d'un renouvellement cellulaire de qualité (absorption des exsudats en excès et hydratation des plaies trop sèches), la possibilité d'échanges gazeux et la promotion du débridement. Ces pansements doivent également s'adapter aux différents stades de guérison physiologique de la plaie, et surtout respecter son écosystème. Ils créent ainsi le microclimat nécessaire à une cicatrisation optimale.

En l'absence de signe infectieux, les pansements primaires peuvent être laissés sur la plaie jusqu'à saturation, la fréquence de réfection peut ainsi varier entre deux, trois et cinq jours. Ils sont utilisés pour les plaies et les brûlures et ont été classés en pansements traditionnels, biologiques et artificiels. [9]

II.1.1. Pansements traditionnels

L'exemple le plus célèbre de cette catégorie est la gaze, qui a été découverte depuis le milieu des années 1970 [10]. Ces matériaux ont été caractérisés avec leur faible coût, leur facilité d'utilisation et de fabrication. Les pansements composés en gaze ou en gaze de coton possède beaucoup de capacité d'absorption des exsudats de la plaie qui provoque une déshydratation rapide et favorise la croissance bactérienne et la contamination. En outre, à la fin du traitement, le retrait du couvercle est un peu difficile qui provoque des saignements ou des dommages à la flore épithéliale renouvelée.

Ainsi, de nombreuses attentions ont été exercé pour remédier à ces inconvénients en greffant la composite de gaze et de coton avec une surface interne non adhésive fabriqué pour

soulager la douleur ou minimiser les dommages à la peau renouvelée lors de l'enlèvement des pansements [11].

Des composites avancés en gaze de coton ont été récemment développés pour répondre à toutes les exigences des pansements typiques. La gaze de coton était enduite avec des nanocomposites de chitosane-Ag-ZnO [12]. Le traitement de la membrane de gaze de coton avec chitosan-Ag-ZnO augmente la capacité de gonflement et améliore l'activité antibactérienne contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. [11]

II.1.2. Pansements biologiques (bioactifs)

Les pansements biologiques appelés «auto-greffage» sont considérés comme les matériaux les plus appropriés pour la guérison complète de blessures et brûlures profondes et chroniques. Cette méthode dépend du don de peau normale et fraîche provenant de corps étrangers par exemple : humains, animaux ou cadavres [11]. De tels matériaux ont une structure de type collagène, y compris l'élastine et les lipides, qui sont biodégradable, biocompatible avec une très faible toxicité. Dans certains cas on leur associe des agents antibactériens ou des facteurs de croissance [13].

Ces pansements bioactifs auraient un intérêt pour les plaies atones, sans évolution depuis au moins 3 semaines, au stade de bourgeonnement. Cependant leur efficacité est controversée car aucune preuve scientifique ne valide leur efficacité face aux pansements standards. Ces pansements sont également particulièrement onéreux [14].

II.1.3. Pansements artificiels

Les pansements artificiels sont fabriqués à partir de matériaux synthétiques et présentent des caractéristiques variables suivant leur nature on trouve : Les films, les mousses, les hydrocolloïdes, les hydrogels, les alginates...

Leur utilisation est en fonction de l'état de la plaie et du niveau d'exsudat. En l'absence de signe infectieux, les pansements peuvent être laissés sur la plaie jusqu'à saturation, la fréquence de réfection peut ainsi varier entre deux, trois et cinq jours [06].

II.1.3.1. Hydrocolloïdes

Ils sont constitués, dans leur partie interne, de particules hydrophiles (carboxyméthylcellulose (CMC) sodique, gélatine, pectine) qui sont incluses dans une matrice polymérique adhésive (polyisobutylène) ; au contact de l'exsudat, ces particules forment un gel aux propriétés absorbantes. Ils sont en outre recouverts d'un film (+/- mousse) de polyuréthane ou de PVC (polychlorure de vinyle) perméable à l'air mais imperméable aux liquides et aux germes. Cette couche externe conditionne les propriétés de souplesse et d'élasticité du pansement. Ils se présentent sous forme de plaques, de poudre ou de pâtes (figure ci-dessous). [15]



Figure 8 : Pâte hydrocolloïde [06]

Les hydrocolloïdes peuvent être prescrits à tous les stades de la cicatrisation. Ils trouvent notamment un intérêt dans la prise en charge des plaies chroniques atteignant les couches profondes du derme : ulcères artériels et veineux, mais aussi dans le comblement des escarres, le traitement des brûlures et des plaies chirurgicales. Ils sont cependant formellement contre-indiqués dans le cas de plaies infectées.

Ils peuvent rester en place plus longtemps que les pansements gras sur la plaie (3 à 5 jours vs 1 à 2 jours) sans que la plaie ne sèche et en provoquant de moindres douleurs au retrait. Dans les années 80, les hydrocolloïdes apportaient donc un certain confort au patient. Toutefois, leurs inconvénients (gélification, macération, odeur...) ont incité les industriels à développer de nouveaux pansements. [06]

II.1.3.2. Hydrocellulaires

Ces pansements sont constitués de polymères (généralement de la mousse de polyuréthane) capables d'absorber les exsudats. Ils sont couverts, sur la face externe, d'un film de polyuréthane imperméable à l'eau et aux bactéries mais perméable à la vapeur d'eau et aux gaz et sur la face interne, d'une interface au contact de la plaie, perméable aux exsudats, afin d'éviter toute macération des bords de la plaie [16].

Ils se présentent sous forme de plaques adhésives ou non, d'îlots, et plus récemment sous forme anatomique (figure 9). Ils sont indiqués pour les plaies en phase de bourgeonnement et d'épidermisation et trouvent un intérêt majeur pour les ulcères de jambes (formes non adhésives). Les hydrocellulaires sont incompatibles avec les antiseptiques oxydants tels le Dakin® ou l'eau oxygénée, susceptibles de détruire la mousse de polyuréthane [06]

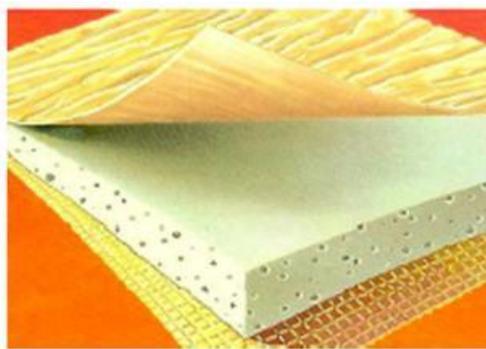


Figure 9 : Pansement hydrocellulaire [16]

II.1.3.3. Pansements à base d'alginate

Ils sont composés de plus de 50% d'alginate, associés ou non à de la CMC en pourcentage variable. Les alginate sont des polysaccharides naturels extraits des parois cellulaires de différentes espèces d'algues brunes telles que *Laminaria digitata*. [16].

Ces pansements se caractérisent par leur capacité d'absorption très élevée (jusqu'à 15 fois leur poids) et leurs propriétés hémostatiques. Au contact de la plaie, il y a échange entre les ions calcium et les ions sodium présents dans l'exsudat et le sang, ce qui entraîne la gélification des fibres sous forme d'alginate de sodium. Les ions calcium ainsi libérés permettent l'activation plaquettaire (hémostase) [17].

Les alginates sont indiqués pour des plaies exsudatives en phase de détersion et de bourgeonnement. Ils sont disponibles sous forme de compresse ou de mèches (figure10).



Figure 10 : Comresse et mèche d'alginate de calcium [16]

II.1.3.4. Films adhésifs

Les films adhésifs semi-perméables stériles sont aussi appelés films transparents ou films polyuréthane (figure11). Ils sont caractérisés par leurs propriétés de transmission de la vapeur d'eau. Ces pansements transparents, extensibles et souples, sont très largement utilisés en pansements secondaires. Dépourvus de pouvoir absorbant ils sont indiqués pour des plaies suturées, des plaies superficielles peu exsudatives et en particulier les plaies en phase d'épidermisation. sur une plaie exsudative ou chez un malade févieux, l'accumulation d'humidité sous le film sera trop importante entraînant macération et décollement du film. Ils présentent aussi un intérêt dans la prise en charge des escarres au stade de la rougeur et la protection de sites de cathéters centraux ou périphériques. Les films permettent un contrôle visuel rapide de la plaie ou du dispositif médical qu'ils recouvrent [18].



Figure 11 : Film polyuréthane protégeant une escarre fessière [16]

II.1.3.5. Pansements hydrogels

Les hydrogels sont indiqués en phase de détersion des plaies sèches ou peu exsudatives, fibrineuses ou nécrotiques, tels que les escarres, les ulcères de la jambe [18]. Ils doivent être recouverts d'un pansement non absorbant (film adhésif ou hydrocolloïde), afin d'éviter le passage de l'eau dans le pansement plutôt que dans la plaie.

Le pansement hydrogel se présente sous forme de gel (hydrosorb®-figure12-Hyergel®, Nugel®, Purilon®...), de plaques (Curagel®, Hydrotac® transparent, Nugel®, SuprasorbRG) ou de compresses imprégnées (IntraSite® conformable, Sorbact® gel). Certains gels contiennent maintenant des antiseptiques [06].



Figure 12 : Pansement hydrogel (Hydrosorb®) [06]

Le mécanisme d'action des hydrogels autant que pansements est comme suit : Les hydrogels peuvent absorber et retenir les exsudats de la plaie, qui favorisent la prolifération des fibroblastes et les migrations kératinocytes. Les deux derniers processus sont très nécessaires pour compléter l'épithélialisation et la cicatrisation de la plaie [19].

En outre la taille de la maille serrée de la structure des hydrogels protège la blessure de l'infection et empêche les micro-organismes et les bactéries pour atteindre la zone de la plaie. Cependant, la structure des hydrogels permet le transport de molécules bioactives, par exemple les antibiotiques, ainsi que d'autres produits pharmaceutiques au centre de la plaie.

De telles molécules peuvent être piégées dans des réseaux d'hydrogel pendant le processus de gélification, alors que ces molécules peuvent être échangées en absorbant l'exsudat de la plaie pendant le processus de libération durable après la mise en contact des hydrogels avec la surface de la plaie comme illustré dans la figure suivante.

L'importance des propriétés tissu-like et la teneur en eau des hydrogels fournit la souplesse et l'élasticité nécessaires pour adapter les plaies situées dans différents sites corporels [11].

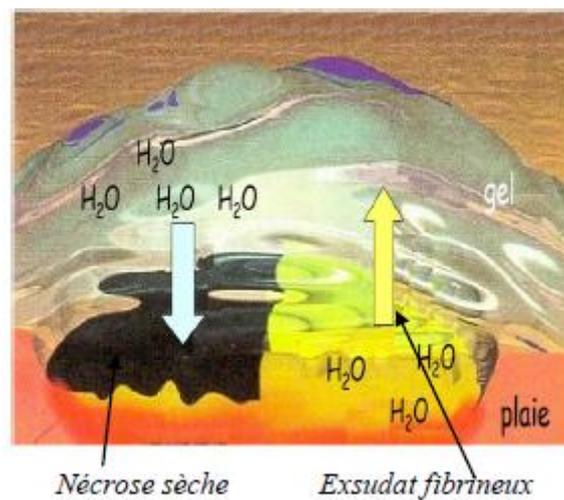


Figure 13 : Mode d'action d'un hydrogel [16]

Le tableau 01 décrit les différents pansements polymériques disponibles sur les marchés mondiaux et leurs noms commerciaux, l'utilisation optimale et le pourcentage d'utilisation dans le secteur des soins des plaies et des brûlures.

Tableau 1 : Liste des matériaux de pansement artificiel polymérique actuellement disponibles sur les marchés mondiaux [11]

Type de pansements	Les noms de marques	La description	Utilisé pour	Taux d'utilisation global (%)
Films polymériques	Tegaderm Blister Poly skin II Silon-TSR Opsite, Aluderm	Les films ont été synthétisés à partir de polyuréthane ou autre matériau polymère	plaies superficielles - blessures au laser - Sites de défauts chirurgicaux	8
Hydrogels	Cultinova Gel, Biolex, TegaGel, Carrasyn, NuGel, 2nd Skin Flexderm, Exu Dry Dressing, CarraSorb, and GRX wound Gel	La réticulation des polymères hydrophiles, exp : polyvinylalcool, polyvinylpyrrolidone	Peelings de chimiothérapie - Ulcères - Sites de greffe et plaies d'organes artificiels	43
Alginates	AlgiSite AlgiDerm Sorbsan Kaltostat Omiderm	La réticulation des alginates de sodium avec Ca, Mg, ou Zn	- plaies chirurgicales - Plaies à exsudats élevés - ulcères chroniques	20
Hydrocolloïdes	Iodosorb (Cadexomer), Debrisan (Dextranomer), and Sorbex, Duoderm (polymer blend)	Synthétisé par l'immobilisation de l'iode sur amidon modifié hydrosoluble à base de dextrane réticulé et greffé avec du polyéthylène glycol	- ulcères chroniques - Brûlures - Sites de greffe de donneurs	24
Hydrocellulaires *mousses*	Flexzan Biopatch Crafoams Biatain Cutinova Reston Lyofoam Ivalon	Mousse hydrophiles ou hydrophobes; exp : polyoxyéthylène glycol entouré de polyuréthane ou silicone/polyester	-Plaies chroniques - Brûlures	5

Chapitre III

Hydrogels

Introduction

Depuis les premiers travaux de Witchterle et Lim en 1960 portant sur un hydrogel d'hydroxyéthyl de méthacrylate (HEMA), ces biomatériaux de type hydrogel hydrophile et biocompatible sont devenus des outils thérapeutiques [20]. Ainsi, Lim et Sun ont utilisé des microcapsules d'hydrogel d'alginate pour l'encapsulation de cellules (Lim et Sun, 1980) [21], tandis que dans 1989, Yannas a incorporé des polymères naturels tels que le collagène et le cartilage de requin dans des hydrogels utilisés comme pansements pour les brûlures artificielles [22].

Plus récemment les hydrogels sont devenus particulièrement attrayants pour le nouveau domaine de l'ingénierie tissulaire en tant que matrice pour réparer et régénérer une grande variété de tissus et organes. L'intérêt pour les hydrogels ne se dément pas, vu le nombre croissant de publications consacrées à ce domaine. De 50 publications annuelles dans les années 1970, le nombre a augmenté à 700 en 2000 [23].

III.1. Définition

Un hydrogel est un réseau macromoléculaire tridimensionnel composé de chaînes de polymères hydrophiles, interconnectées entre elles par des nœuds de réticulation de nature chimique ou physique [11]. Il gonfle dans l'eau, et les liquides biologiques (peut absorber jusqu'à mille fois son poids secs), sa structure inclue soit des homopolymères ou copolymères [24]. En raison de leur teneur élevée en eau, leur porosité et leur consistance douce, ils simulent de près les tissus vivants naturels, plus que toute autre classe de biomatériaux synthétiques (figure14) [25].

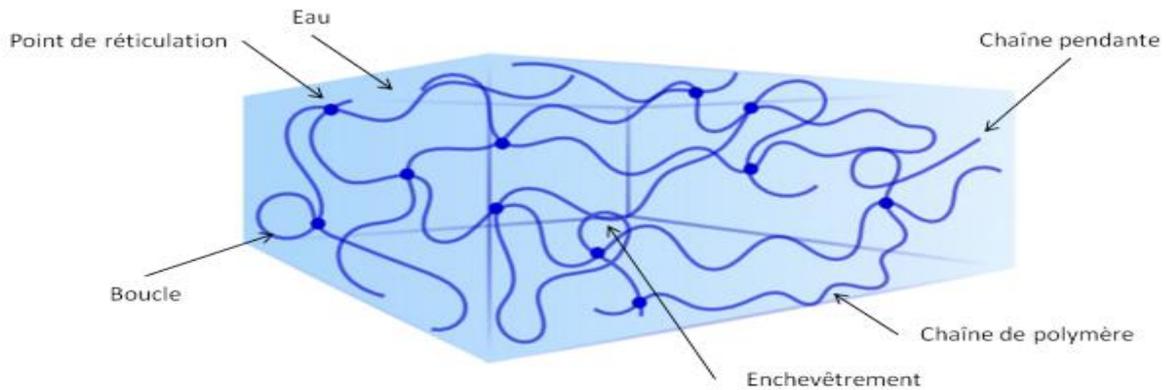


Figure 14 : Représentation schématique d'un hydrogel de polymère gonflé dans l'eau, réticulé chimiquement ou physiquement et présentant différents types de défauts structuraux [26]

III.2. Classification

Les hydrogels sont appelés «réversibles» ou «physiques» si des enchevêtrements moléculaires et ou des forces secondaires telles que des forces ioniques, de liaisons hydrogènes ou hydrophobes jouent le rôle principal dans la formation du réseau [24].

Les gels physiques sont souvent réversibles et il est possible de les dissoudre en modifiant les conditions environnementales, telles que le pH et la force ionique de la solution ou la température [11]. Les hydrogels physiques ne sont pas homogènes à cause des boucles d'enchevêtrement moléculaires ou les domaines associés de manière hydrophobe ou ionique en plus des chaînes à extrémités libres qui vont donner un défaut dans le réseau physique [24].

Les hydrogels «permanents» ou «chimiques» ont un réseau de liaisons covalentes reliant différentes chaînes macromoléculaires [11]. Elles sont responsables d'un certain nombre de propriétés remarquables des hydrogels, en particulier leur comportement de solides élastiques insolubles ne dépendant pas de facteurs extérieurs (température, pH, concentration, déformation mécanique...) [26].

Du fait de l'existence de ces liaisons covalentes entre chaînes, les matériaux formés sont donc insolubles quel que soit le solvant, mais, selon leur compatibilité avec ce solvant, ils peuvent l'absorber en plus ou moins grande quantité [27]. Les hydrogels peuvent être neutres ou ionique suivant la nature des groupements latéraux [28].

Le schéma suivant montre la classification des hydrogels selon Patel et Mequanint 2011[29] :

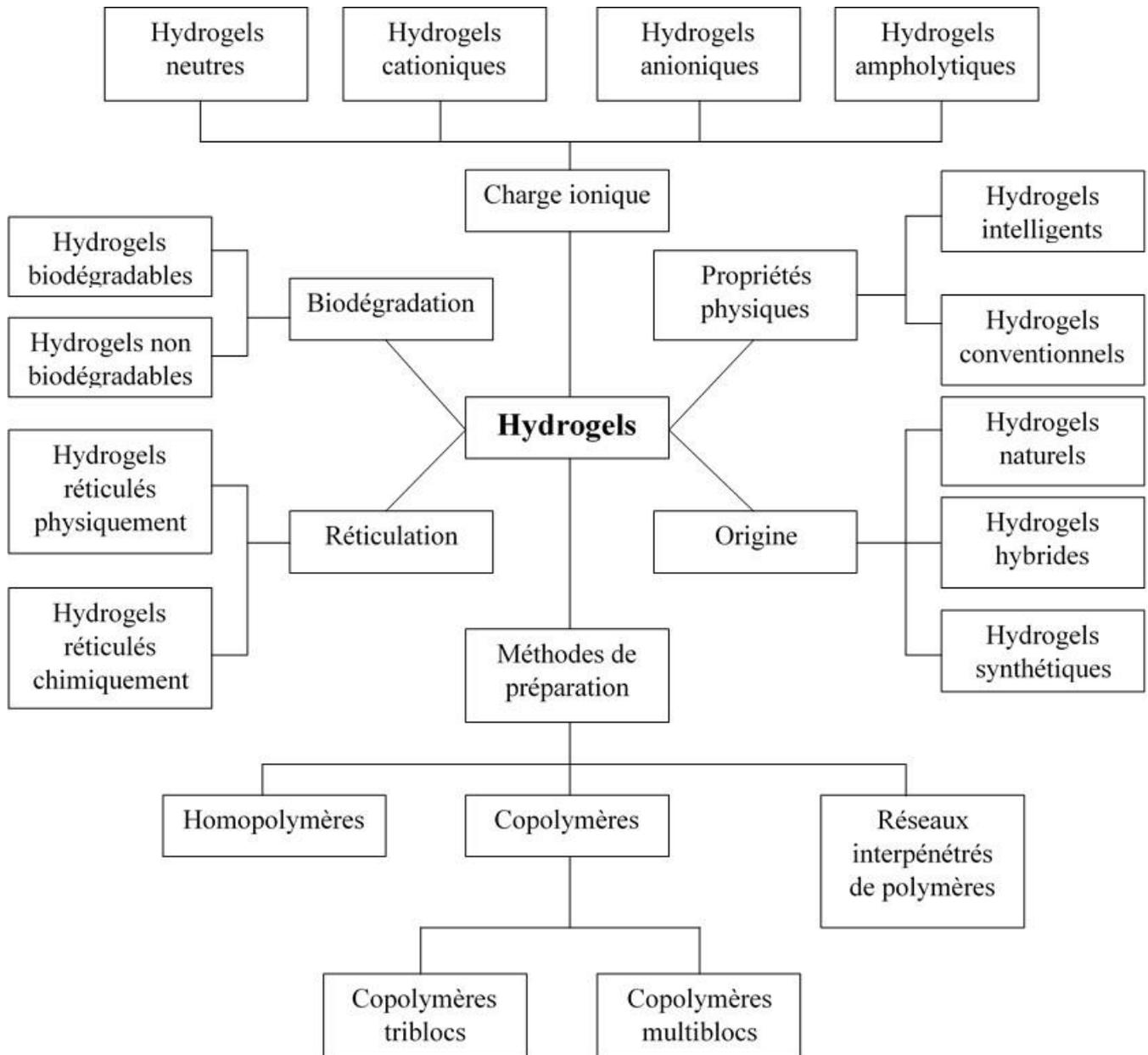


Figure 15 : Classification des hydrogels Inspiré par Patel et Mequanint, 2011[29]

III 3-Méthodes d'obtention des hydrogels

III.3.1. Hydrogels Physiques

Ils sont obtenus par réticulation de polymères dans une solution aqueuse en utilisant des cycles de congélation-décongélation pour former des microcristaux de polymères. (exp : congélation-décongélation PVA dans une solution aqueuse) [24].

III.3.2. Hydrogels Chimiques

L'intérêt accru pour les hydrogels chimiquement réticulés est due à leur bonne résistance mécanique. Exemple : Réticuler les polymères à l'état solide ou en solution avec :

- Rayonnement : irradiation par des rayons gamma et faisceau d'électrons peuvent être utilisés pour polymériser des substances insaturées.
- Réticulation chimique : Pour les polymères hydrophiles ayant des groupes –OH, comme dans l'alcool polyvinylique, ils peuvent être réticulés par le glutaraldéhyde, pour établir la réticulation, des conditions strictes sont appliquées (pH bas, méthanol ajouté comme extincuteur, température élevée) [30].

Le tableau.02 donne quelques exemples des hydrogels chimiquement réticulés (Polymère, type de méthode et médicament chargé sont donnés dans chaque cas).

Tableau 2 : Les différentes méthodes pour synthétiser des hydrogels chimiquement réticulés [30]

Polymère	Type de méthode	Principe actif	Références
Chitosan-PVA	Réticulation avec aldéhyde	Nano insulín	Zu, Y. et al, 2012. [31]
Gélatine	Réticulation avec aldéhyde	TGF- β 1	Yamamoto et al. (2000) [32]
Albumine	Réticulation avec aldéhyde	Adriamycin	Willmott et al. (1984) [33]
Chitosan	Réticulation avec aldéhyde	Mitoxantrone	Jameela and Jayakrishnan 1995[34]
Dextran	Réaction d'addition	Hydrocortisone et prednisolone sodium phosphate	Brondsted et al. (1995) [35]
PVA	Réaction de condensation	Diltiazem hydrochloride	Ray et al. (2010) [36]

Les hydrogels formés in situ via une réticulation physique par rayonnement sont nettement préférés à ceux obtenus par réticulation chimique en particulier dans les applications biomédicales, en raison du fait que la méthode physique évite la présence d'agents de réticulations, solvants organiques et réactifs chimiques, ce qui permet de surmonter le problème de toxicité, par rapport à la seconde méthode [11].

Voici quelques exemples de réticulations illustres dans les figures 16 et 17

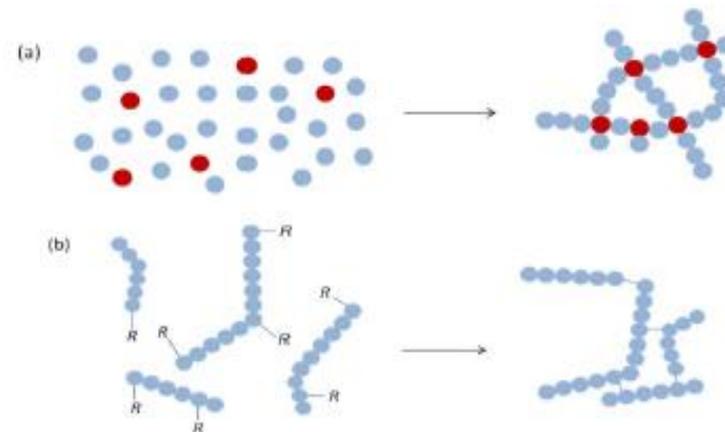


Figure 16 : Synthèse d'hydrogels par polymérisation et réticulation simultanées à partir de monomères (a) et par réticulation de chaînes polymères(b) [26]

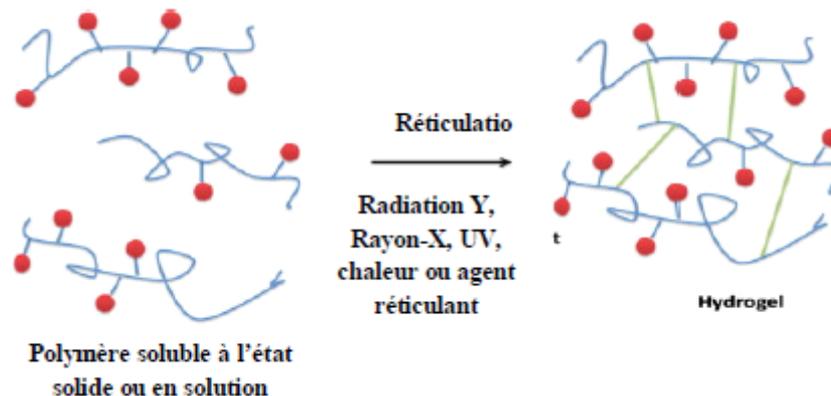


Figure 17 : Synthèse d'hydrogels par réticulation de polymères hydrosolubles [26]

III.4. Propriétés physiques et chimiques des hydrogels

III.4.1. Facteurs affectant le gonflement des hydrogels

Le taux de réticulation est le facteur le plus important qui peut influencer le gonflement de l'hydrogel, il est défini comme étant le rapport entre les nombres de moles d'agent de réticulation et les nombres de moles d'unités récurrentes de polymères. Un grand taux de réticulation signifie l'incorporation d'une quantité très importante d'agent de réticulation.

Une grande réticulation veut dire une structure plus serré donc faible gonflement par rapport au même hydrogel avec un faible taux de réticulation. Ainsi la réticulation entrave la mobilité des chaînes de polymère et en conséquence on aura une diminution de taux de gonflement (figure 18) [25].

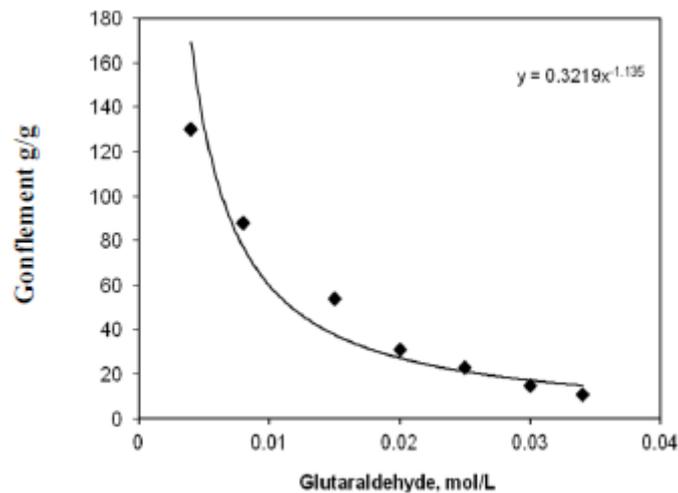


Figure 18 : Effet de la concentration de l'agent de réticulation sur la capacité de gonflement [37]

- la structure chimique des polymères : plus on a de groupements hydrophiles plus on a taux de gonflement important.
- les changements de température (figure 19), force ionique, pH du milieu de gonflement ainsi que d'autres paramètres peuvent affecter le gonflement des hydrogels écologiquement sensible

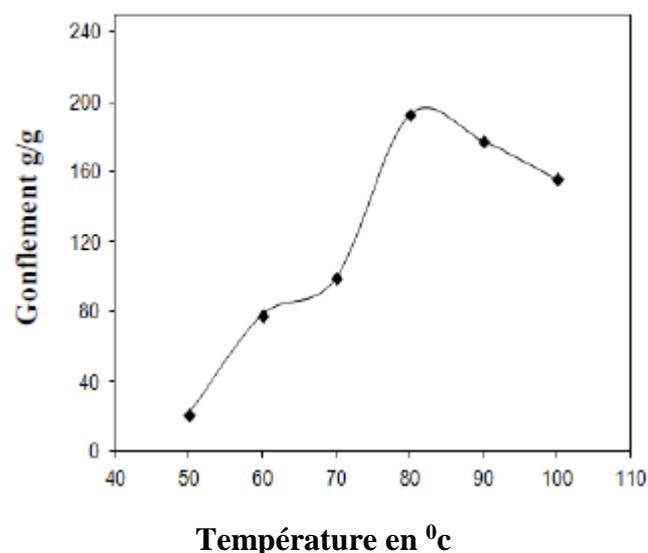


Figure 19 : Effet de la température sur la capacité de gonflement [37]

III.4.2. Dynamique de gonflement

La cinétique de gonflement peut être classée comme diffusion contrôlée (Fickienne) et relaxation contrôlée (non Fickienne). Quand la diffusion de l'eau à l'intérieur de l'hydrogel est plus rapide que la relaxation des chaînes du polymère la cinétique de gonflement est dite diffusion contrôlée.

III.4.3. Propriétés mécaniques

Elles sont très importantes pour les applications pharmaceutiques, par exemple, l'intégrité du système de délivrance du principe actif pendant la durée de vie de l'application est très importante pour obtenir l'homologation de la FDA (Food And Drug Administration).

III.4.4. Cytotoxicité

Trois essais courants sont effectués pour évaluer la toxicité des hydrogels comprennent l'extraction dans un excès d'eau, le contact direct, la diffusion sur agar. Les monomères résiduels qui n'ont pas réagi, les oligomères et les initiateurs sont la cause de la plupart des problèmes de toxicité des hydrogels. La technique la plus utilisée pour éliminer ces problèmes est l'irradiation par des rayons gamma. Les hydrogels à base de PVA sont aussi fabriqués sans utilisation d'initiateur par des cycles de congélation décongélation pour former une cristallisation [25].

III.5. Applications des hydrogels

L'ensemble des caractéristiques des hydrogels (biocompatibilité, transparence, ils simulent de près les tissus vivants naturels, grande capacité d'absorption..), explique leur présence dans de nombreux domaines tels que:

- Les applications biomédicales et pharmaceutiques.
- Additifs alimentaires, et produits hygiéniques.

Le tableau (03) suivant résume l'ensemble des applications des hydrogels en médecine.

Tableau 3 : Les polymères les plus utilisés comme hydrogels en médecine. [28]

Polymères des hydrogels	Application médical
Poly (vinylalcool) [PVA] Polyacrylamide [PAAm] Poly (N-vinyl pyrrolidone) [PNVP] Poly(hydroxyethyl methacrylate)[PHEMA] Poly(ethylene oxide) [PEO] Poly(ethylene glycol) [PEG] Poly(ethylene glycol) monomethyl ether [PEGME] Cellulose	Hydrogels compatibles avec le sang
<u>*Les hydrogels Biodegradables :</u> Acide polyglycolique [PGA], Chitosan, Dextran, Acide Poly lactique [PLA], Dextran-PEG, Acide fumarique-PEG, <u>*Les hydrogels Non-Biodegradable :</u> Neutre : PHEMA, PVA, PNVP pH-Sensitive : Polyacrylamide [PAAm], Acide polyacrylique) [PAA], poly (diméthylaminoethyl methacrylate) [PDMAEMA]	Système de délivrance des médicaments
PVA, HEMA, MMA(Methyl methacrylate)	Cartilage articulaire
PVA,PAA,poly (glyceriyl methacrylate)	Applications ophtalmiques
PHEMA copolymériser avec NVP N-vinyl pyrrolidone Acide méthacrylique [MAA] Butyl methacrylate [BMA] Methyl methacrylate [MMA] 3-methoxy-2-hydroxypropylmethacrylate [MHPM]	Les lentilles de contact
PHEMA/poly (éthylenterephthalate) [PTFE]	Tendons artificiels
Acétate de cellulose	Rein artificiel
PNVP, PHEMA, Acétate de cellulose	Foie artificiel
PVA et Acétate de cellulose	Membranes pour plasmaphérèse
PVA et PHEMA	Peau artificielle
P (HEMA-b-siloxane)	Reconstruction d'organes sexuels
PVA	Reconstruction du cordon vocal
HEMA MMA NVP	Mammoplastie
PHEMA	Reconstruction maxillo-faciale

III.6. Le polyvinylalcool dans les pansements hydrogels

L'alcool polyvinylique a été découvert en 1924 par les scientifiques allemands Hermann et Haehmel. C'est un polymère synthétique semi-cristallin de vinyle biodégradable d'origine pétrolière [38]. Il est soluble dans certains solvants tels que l'eau, le N, N diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) légèrement soluble dans l'éthanol (95%).insoluble dans les solvants organiques [39].

Tableau 4 : Les principaux paramètres de la pharmacopée européenne et américaine du PVA [38]

Test	PhEur 6.0	USP32
Viscosité	85.0–115.0%	85.0–115.0%
pH	4.5–6.5	5.0–8.0
Indice d'acide	43.0	43.0
Indice d'ester	90.0–	110.0%–
Métaux lourds	410 ppm	410 mg/g
Pertes sur le séchage	45.0%	45.0%
Substances insolubles dans l'eau		40.1%

En raison de ses propriétés filmogènes, de sa stabilité vis-à-vis de la température à long terme et du pH [40], le PVA s'est avéré être un meilleur candidat dans la classe des biomatériaux, en particulier les hydrogels. Les hydrogels à base de PVA ont déjà été utilisés pour un grand nombre d'applications pharmaceutiques et biomédicales car, outre leur facilité de traitement, leur biocompatibilité, leur non-cancérogénicité, leur propriété bio-adhésive, leur non-toxicité, ainsi que leur excellente aptitude filmogène en font de bons candidats pour servir de biomatériaux [41].

Le PVA possède une structure chimique simple et une réaction simple peut le modifier chimiquement. Aussi, les gels de PVA ont un fort degré de gonflement dans l'eau ainsi que les fluides biologiques en plus de leur nature élastique ou caoutchouteuse, ce qui le rend capable de simuler des tissus naturels et pouvant être acceptés de manière appropriée dans le corps [41].

Des gels de PVA semi-cristallin ont été préparés en exposant une solution aqueuse de PVA à des cycles de congélation / décongélation répétitifs. Cette cristallisation induit une réticulation physique dans le réseau. Cette méthode est considérée comme la meilleure et la préférée pour obtenir un hydrogel de PVA physiquement réticulé sans utiliser des agents de réticulation chimique, généralement toxique [41].

Les hydrogels de PVA réticulés chimiquement présentent toutefois, une bonne propriété de gonflement et sont également utiles pour maintenir la libération de médicament [42]. Des hydrogels de PVA réticulés avec de l'acide maléique ont été utilisés pour la délivrance de médicaments ciblés [43]. Des disques d'hydrogel PVA réticulés avec du glutaraldéhyde ont également été employés pour l'étude de libération du glipizide, un médicament antidiabétique oral [44]. Les mélanges de PVA-chitosane ont été utilisés pour l'utilisation contrôlée de la nano-insuline [45]. Pour la gestion topique des plaies, les hydrogels de PVA tétrahydroxyborate ont été synthétisés et étudiés autant que systèmes d'administration de médicament [46]. Les agents de réticulation couramment utilisés pour les hydrogels à base de PVA comprennent le glutaraldéhyde, l'acide maléique, l'acide tartrique ou l'acide citrique, etc [47].

Chapitre IV

Oxyde de zinc

Les bionanocomposites sont une combinaison de biopolymères et de matériaux inorganiques, principalement des métaux tels que l'argent, le dioxyde de titane(TiO_2), le dioxyde de silicium(SiO_2) et l'oxyde de zinc(ZnO) en nano-dimensions [48]. Une résistance mécanique et thermique élevée et une faible perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau font partie des propriétés des bionanocomposites [49]. Ces dernières années, les bionanocomposites ont également été utilisés comme pansements. Parmi les différentes nanoparticules utilisées dans les pansements pour les plaies, le ZnO qu'est antibactérien, peu coûteux, non toxique et sans danger pour l'environnement, sans effets néfastes sur les cellules normales du corps. Il augmente les kératinocytes en libérant des ions Zn à la surface de la plaie et accélère le processus de cicatrisation [50, 51]. Plus bas que le seuil de toxicité, les nanoparticules de ZnO augmenteraient les zones d'inhibition lors de tests antibactériens contre des bactéries telles que : *Escherichia coli* [52].

IV.1. Définition d'une nanoparticule

La propriété la plus remarquable d'une nanoparticule réside dans le fait que la majorité des atomes qui la constituent se trouvent en surface. Cela confère à la nanoparticule une surface d'échange (ou surface spécifique) très importante résultant dans des propriétés physiques et chimiques particulières. Ces propriétés peuvent entraîner des effets biologiques très particuliers, qui restent encore largement incompris, notamment si les nanoparticules entrent en contact avec le vivant. Les sources de nanoparticules sont diverses : il existe des nanoparticules naturelles (fumées des volcans, par exemple), produites par l'homme de manière non intentionnelle (particules issues de moteurs diesel ou particules contenues dans la fumée de soudage) ou produites par l'homme de manière intentionnelle en raison de leur nouvelles propriétés (nanoparticules manufacturées).

Beaucoup de nanoparticules sont des produits synthétisés en raison des propriétés uniques spécifiques à leurs dimensions. Des progrès substantiels ont été réalisés, ces dernières années, au regard de leur définition notamment par la formation de groupes d'experts qui travaillent à l'élaboration de normes. On constate, aujourd'hui, qu'un consensus international existe. On peut citer ceux de l'Institut Britannique de Normalisation [BSI, 2005], de l'*American Society for Testing and Materials* [ASTM, 2006], du groupe nordique (Schneider et al, 2007) [53] et les normes ISO (*International Standards Organization*) [ISO, 2008]. Les nanoparticules sont définies comme des particules de synthèse ayant une ou plusieurs

dimensions de moins de 100 nm. Par contre, la terminologie relative aux différents aspects des nanotubes fait encore l'objet de discussions [54].

IV.2. Propriétés des nanoparticules d'oxyde de zinc(ZnO)

L'oxyde de zinc ZnO, avec ces propriétés physiques et chimiques uniques, telles qu'une grande stabilité chimique, un coefficient de couplage électrochimique élevé, une large gamme d'absorption et une photostabilité élevée, est un matériau multifonctionnel[54].

ZnO, se présente à l'état solide sous l'aspect d'une poudre inodore de couleur blanche cassé à jaune pâle. En tant qu'oxyde, il présente certains avantages comme le fait d'être ni combustible ni explosif en cas d'incendie, ou bien d'être relativement inerte vis-à-vis de l'organisme humain. Néanmoins, inhalé en grandes quantités, il peut provoquer irritation des voies respiratoires, de la peau ou des yeux en cas de contact prolongé et répété. Son ingestion peut causer des douleurs abdominales (pancréas, foie), nausées et crampes.

De tels désagréments sont susceptibles de se produire également chez les animaux, notamment les organismes aquatiques. C'est pourquoi l'oxyde de zinc est considéré comme dangereux pour l'environnement et son élimination est donc soumise à réglementation. Des précisions sur les risques de l'oxyde de zinc sur la santé peuvent être plus connues. On note que ces risques concernent le matériau lui-même conditionné à l'état de poudre formée de grains de taille micrométrique.

D'autres risques, inhérents à l'existence de nanoparticules ZnO, sont certainement à prendre en considération tant pour les êtres vivants que pour leur environnement. Malheureusement, ces risques sont à l'heure actuelle mal connus. Les applications de ZnO dans les objets du quotidien sont nombreuses. Du point de vue scientifique, ZnO n'a connu son essor qu'à partir du début des années 2000, comme en témoigne le nombre de publications comportant le mot-clé « ZnO » dans leur titre et référencées par l'ISI (*institute for scientific information*) *Web of Knowledge* (figure 20)[55].

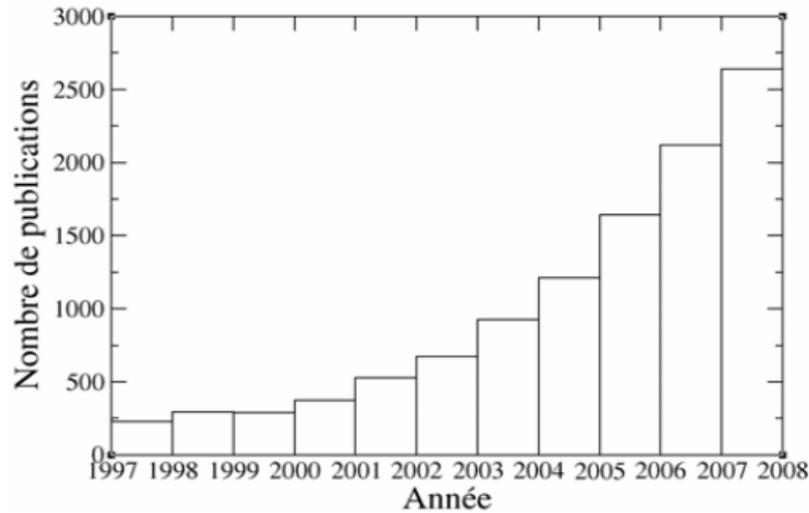


Figure 20 : Publications comportant « ZnO » dans leur titre et référencées par l'ISI Web of Knowledge[55]

IV.2.1 Les propriétés cristallographiques

On connaît actuellement trois phases cristallographiques différentes pour l'oxyde de zinc : la phase B4 (Wurtzite), la phase B3 (Blende) et la phase B1 (Rocksalt). La structure Wurtzite (hexagonale) est la structure thermodynamiquement stable à température ambiante. La structure Blende (cubique) est observée lorsque ZnO est déposé sur certains substrats de symétrie cubique, alors que la structure Rocksalt (de type NaCl) est obtenue lorsqu'une pression hydrostatique (10-15 GPa) est appliquée sur la structure Wurtzite. Cette dernière est une phase métastable qui peut persister à pression atmosphérique. Les différentes phases cristallographiques pour l'oxyde de zinc sont présentées dans la figure 21. Cette structure est représentée par un empilement de type -Zn-O-Zn-O-, de couches d'atomes arrangés selon le système hexagonal. La maille élémentaire comprend deux côtés $a = b$ séparés par un angle de 120° . La structure Wurtzite contient deux atomes de zinc par maille[55].

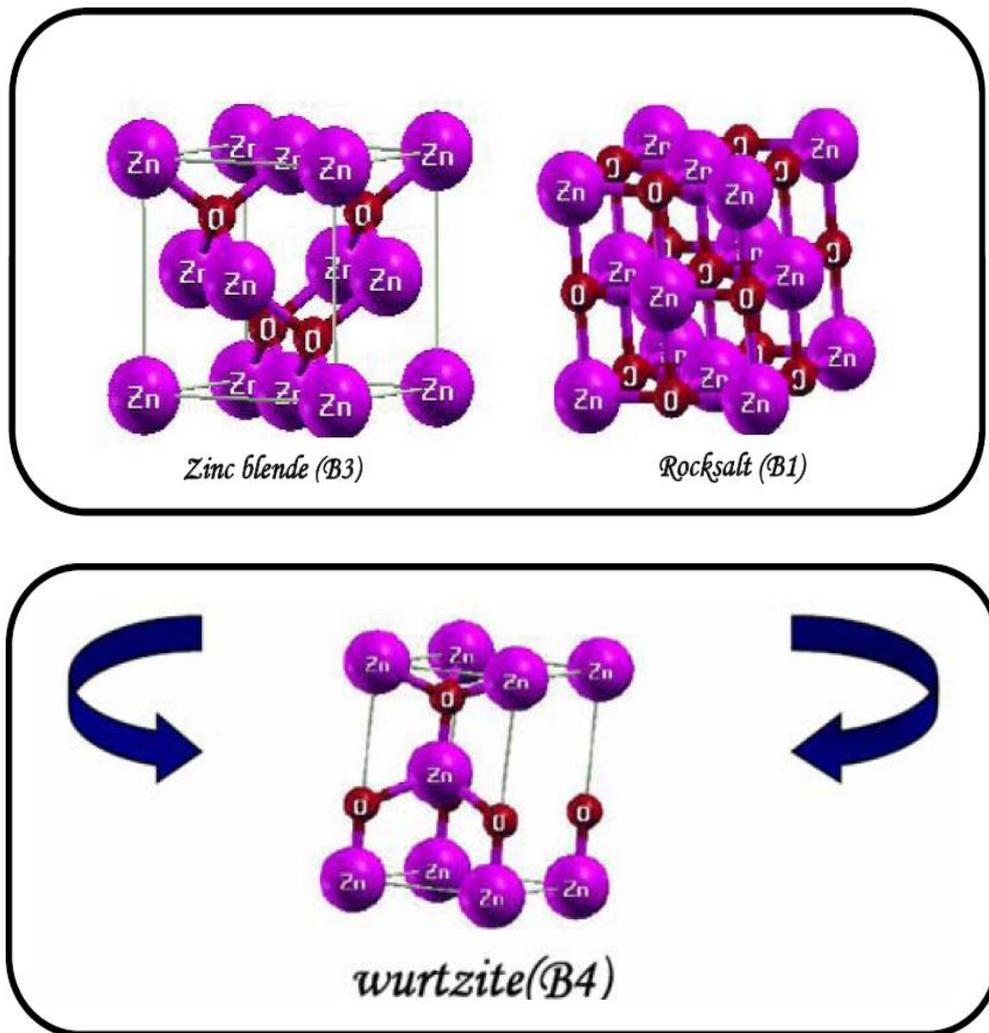


Figure 21 : Les différentes phases cristallographiques pour l'oxyde de zinc[55]

IV.2.2. Propriétés optiques

L'oxyde de zinc est un matériau transparent dont l'indice de réfraction sous la forme massive est égal à 2. Sous forme de couche mince, son indice de réfraction et son coefficient d'absorption varient en fonction des conditions d'élaboration. L'indice de réfraction a une valeur qui varie entre 1,70 et 2,20 suivant les auteurs. L'amélioration de la stœchiométrie de ZnO conduit à une diminution du coefficient d'absorption et à une augmentation de l'énergie de la bande interdite. L'oxyde de zinc dopé entre dans la classe des oxydes transparents conducteurs dits TCO (Transparent Conducteur Oxyde). Très peu dopé, il peut être utilisé en luminescence[55].

IV.2.3. Propriétés électriques

L'oxyde de zinc ZnO possède des propriétés piézoélectriques dues à sa symétrie axiale. La grande conductivité des couches d'oxyde de zinc ZnO pur est due à la forte concentration en porteurs (électrons) [55].

IV.2.4. Propriétés chimiques et catalytiques

La capacité d'une substance d'être un catalyseur dans un système spécifique dépend de sa nature chimique et de ses propriétés de surface. L'efficacité de l'oxyde de zinc dépend de son mode de préparation. Elle est essentiellement due au degré de perfection du réseau. L'oxyde de zinc est utilisé en tant que piège et capteur chimique de gaz (H_2S , CO_2 , H_2 , CH_4). En suspension dans l'eau, il peut jouer le rôle de catalyseur photochimique pour un certain nombre de réactions comme l'oxydation de l'oxygène en ozone, l'oxydation de l'ammoniaque en nitrate, la réduction du bleu de méthylène, la synthèse du peroxyde d'hydrogène, ou encore l'oxydation des phénols. Les couches minces de ZnO ont été aussi utilisées pour catalyser la réaction de dépôt de cuivre. Des travaux plus récents étudient de nouvelles mises en forme de ZnO pour les applications comme catalyseurs ou capteurs avec des bonnes propriétés chimiques. Ce nouveau matériau poreux a été obtenu à basse température dans un réacteur à cavitation acoustique à partir de $\text{Zn}(\text{OH})_2$. Le processus est basé sur le déclenchement de la réaction entre NH_3 et $\text{Zn}(\text{OH})_2$ par activation ultrasonique en milieu aqueux. L'oxyde de zinc présente un ensemble de propriétés physiques susceptibles d'aboutir à de nombreuses applications dans le domaine de la photonique et de l'optoélectronique [55].

IV.3. Applications des nanoparticules ZnO

Grâce à leurs propriétés particulières dues à leur petite taille, les nanoparticules d'argent et de ZnO (dimension < 100 nm) sont utilisés dans de nombreuses applications grand public (cosmétique, matériaux nanostructures,...). Cependant, leur présence grandissante inquiète car leur impact potentiel sur les humains et l'environnement reste mal connu. La complexité de l'étude des nanoparticules nécessite une approche différente (multidisciplinaire) de celle des tests de toxicité utilisés pour les composés classiques. En effet, nous montrons que les paramètres physicochimiques (stabilité, agrégation, dissolution et état de surface) des nanoparticules dans le milieu de contact, influencent fortement la toxicité observée sur les cellules. De plus, les interactions physicochimiques (adsorption, mécanismes

redox) sont liées au modèle biologique, en particulier à la présence d'exopolysaccharides (chez les bactéries) comme barrière naturelle entre la paroi cellulaire et les nanoparticules. La composition du milieu de dispersion des nanoparticules (notamment son pH) a aussi une influence majeure sur la toxicité (survie et intégrité membranaire). Tandis que pour *E. coli*, ce sont majoritairement les nanoparticules qui provoquent la mortalité [56].

IV.4. Mécanismes d'action contre les bactéries

L'oxyde de zinc (ZnO) est un semi-conducteur polyvalent et important et a trouvé des applications non seulement dans le domaine optoélectronique [57, 58] mais aussi dans les bio-applications en raison de ses propriétés respectueuses de l'environnement [59, 60]. Les nanoparticules de ZnO ont été récemment étudiées et semblent avoir un effet antibactérien mais sans réaction avec les cellules humaines [61]. Alors, comment les nZnO détruisent les microorganismes ? Liu et al [62] ont abordé un sujet très important concernant le mécanisme d'action de nZnO contre les bactéries. Ils ont prouvé que sous irradiation lumineuse, ZnO peut produire des paires électron-trou (e^- , h^+) avec des énergies très élevées. A la surface des nZnO, les paires (e^- , h^+) créés influencent la réaction d'oxydo-réduction qui génère des radicaux hydroxyles et perhydroxil (OH^- , HO_2^-) et des anions superoxydes (O_2^-). En présence de ces radicaux, les cellules des microorganismes vont être immédiatement détruites. Par ailleurs, un autre mécanisme a été proposé par Sharma et al: l'effet bactéricide des nZnO s'explique principalement par la rupture de la double couche lipidique de bactéries qui en résultent la fuite de contenu cytoplasmique [63].

Partie pratique

Chapitre I

Matériels et méthodes

La plaie est une sorte de blessure résultant de brûlures, d'opérations chirurgicales, de diabète ou de traumatismes, etc. Un pansement idéal doit avoir de la souplesse, une résistance mécanique adéquate, de plus, il ne devrait pas coller aux plaies, il devrait aussi pouvoir absorber les exsudats de la surface de la plaie. Le pansement ne doit pas seulement servir de barrière contre les microbes, mais il devrait également empêcher la croissance de micro-organismes sur la surface de la plaie. En outre, il devrait être de nature poreuse afin de pouvoir permettre l'échange gazeux dans et hors de la surface de la plaie [65].

Les hydrogels à base de PVA (alcool polyvinylique) sont utilisés dans de nombreuses applications biomédicales et pharmaceutiques. Leurs caractéristiques bio-adhésives, leur facilité de mise en forme et le fait qu'ils soient biocompatibles en font d'excellents candidats pour les biomatériaux [66]. Toutefois, il est essentiel de leur incorporer des agents externes, afin qu'il puisse posséder l'activité antibactérienne. Pour atteindre cette propriété, nZnO a été sélectionné car il est connu pour posséder une activité antibactérienne et il est déjà utilisé dans de nombreux matériaux cosmétiques. Des études antérieures ont montré que dans l'échelle de taille inférieure à 100 nm et à la concentration appropriée, le nZnO possède une activité antibactérienne puissante sans effet négatif sur les cellules normales. De plus, les ions zinc libérés par le ZnO peuvent améliorer migration des kératinocytes vers le site de la plaie, favorisant ainsi sa guérison [41].

La combinaison de nanoparticules et d'hydrogels crée propriétés synergiques, uniques et potentiellement utiles qu'on ne trouve dans les composants individuels. Ces propriétés dépendent du type de nanoparticules incorporé. Deux approches générales peuvent être utilisées pour la préparation de nanocomposites métal-polymère en fonction de où les nanoparticules sont synthétisées *in situ* en utilisant le matrice polymère comme milieu réactionnel et *ex situ*, ce qui signifie que la particule est synthétisée avant leur incorporation dans le polymère et de cette manière la matrice est juste la dispersion moyen [65].

Dans ce travail, des pansements composites ont été développés à base de poly (alcool vinylique), avec nZnO, et ils ont été évalués en détail. Afin d'améliorer la stabilité du réseau macromoléculaire lors de son exposition à l'eau, nous avons procédé à sa réticulation chimique du PVA en utilisant un agent réticulant qui est le glutaraldéhyde.

I.1 Préparation des hydrogels

I.1.1 Principe

Les hydrogels de PVA à 10% (m/m) ont été préparés par réticulation chimique en utilisant le glutaraldéhyde (GLA) comme agent de réticulation et de l'acide chlorhydrique (HCl) concentré 1M comme catalyseur. Deux types de films hydrogels ont été préparés : PVA réticulé seul ; PVA réticulé + l'oxyde de zinc.

La synthèse a été effectuée au niveau de l'ISTA de BLIDA.

I.1.2 Produits utilisés

Ils sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Produits utilisés pour la synthèse des films et leurs propriétés.

Produit	Formule chimique	Origine	Caractéristiques
Polyvinylalcool(PVA)	$\left(\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---} \\ \\ \text{---} \end{array} \right)_n$	Fluka	hydrolysé à 99%, MW = 72 g.mol
Glutaraldéhyde (GLA)	C ₅ H ₈ O ₂	Merck	solution aqueuse (25% en volume)
Chlorure de zinc	ZnCl ₂		
Hydroxyde de sodium	NaOH		
Acide chlorhydrique (HCl)	HCl	Sigma-Aldrich	(37%)
Tampon phosphate	PBS		

❖ Préparation de la solution tampon (PBS)

Des études de dissolution in vitro sont réalisées à pH = 5,5 qui représente le pH de la peau. Les solutions (a) et (b) ont été préparés en dissolvant 1,1186 g de phosphate disodique(Na₂HPO₄) dans 100 ml d'eau distillée et 0,9112 g de phosphate monosodique (NaH₂PO₄) dans 100 ml d'eau, respectivement. La solution tampon phosphate (pH 5,5) a été

préparée en mélangeant 144,15 ml de solution (a) avec 5,85 ml de la solution (b). Le pH peut être ajusté en utilisant de l'acide chlorhydrique 1N si nécessaire.

❖ Préparation d'une solution diluée d'HCl 1M :

Pour la préparation de 50 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique 1M à partir d'acide concentré de densité 1,15 à 37 %

On a : 37g \longrightarrow 100g et 1,15g \longrightarrow 1ml alors 100g \longrightarrow x ml

Donc : $x \text{ ml} = \frac{100 \times 1}{1,15} \implies x \text{ ml} = 86,95 \text{ ml}$

Alors : 37g \longrightarrow 86,95ml et pour x g \longrightarrow 1000ml $\implies x \text{ g} = \frac{1000 \times 37}{86,95} = 425,53 \text{ g}$

On a : $M_{\text{HCl}} = 36,46 \text{ g/mol}$ et $n = m/M = 425,53 \div 36,46 = 11,67 \text{ mol}$

Notre solution à une concentration $c = 11,67 \text{ mol/l}$ (1N = 1M)

La solution mère a une $c = 11,67 \text{ mol/l}$, pour préparer 50 ml d'HCl 1N=1M :

$c = n/v \implies n = c.v \implies n = 1 \times 0,05 = 0,05 \text{ mol/l}$

Le volume initial v_0 à diluer pour obtenir 50 ml d'HCl 1M est :

$v_0 = n/c = 0,05/11,67 = 4,28 \text{ ml}$

On a prélevé 4,28 ml de la solution mère et on a complété de 45,72 ml ($50 - 4,28 = 45,72$) d'eau distillée afin d'obtenir 50 ml d'HCl 1M.

I.1.3 Mode opératoire

1g de PVA a été dissous dans 10 ml d'eau distillé chauffée 80-90° C et ce pendant presque 2h pour avoir une dissolution complète du polymère. La dissolution a été réalisée dans un montage à reflux, représenté dans la photo ci-dessous (figure 02)



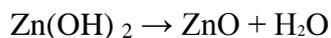
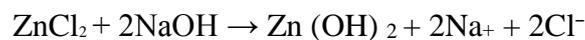
Figure 22 : Montage à reflux utilisé lors de la synthèse.

La solution visqueuse claire à 10% (m/m) en PVA, obtenue après dissolution, a été laissée refroidir à température ambiante. On ajoute 0.5 ml d'HCl concentré (1M) pour acidifier le milieu afin que l'agent réticulant : le glutaraldéhyde puisse agir et donner de meilleurs résultats. Le mélange a été agité brièvement à température ambiante pour permettre son homogénéisation. La solution est ensuite versée sur une boîte de Pétri propre et laissé sécher pendant 24 à 48 h à l'étuve à $T=40^{\circ}\text{C}$.

I.1.4 Synthèse in situ de nanoparticules d'oxyde de zinc dans un hydrogel de PVA

Une méthode de précipitation in situ a été suivie pour l'imprégnation de nanoparticules d'oxyde de zinc dans la matrice de l'hydrogel. Pour cela, les films de polymère, préparé précédemment, ont été traités avec une solution d'hydroxyde de sodium pendant 12 h pour hydrolyser la surface du film. Après élimination de la solution d'hydroxyde de sodium, par rinçage à l'eau distillée suivie d'un séchage à l'air sec. Ensuite, ces films ont été immergés dans une solution aqueuse de chlorure de zinc ZnCl_2 à température ambiante pendant 24 h pour incorporer les ions zinc dans les films par une réaction d'échange d'ions entre les ions sodium et zinc [67]. Après cela, on procède au rinçage de ces films polymériques à l'eau

distillée, ils seront par la suite séchés par chauffage lent dans une étuve pendant 6 h. Les réactions impliquées dans la synthèse de nanoparticules d'oxyde de zinc sont :



Les diverses compositions de film sont présentées dans le Tableau suivant :

Tableau 6 : Composition des hydrogels

Film	Teneur en PVA	Volume HCL (1M)	Volume de Glutaraldehyde	Quantité de ZnCl ₂
F1	10%	0.5ml	0.1ml	/
F2	10%	0.5ml	0.1ml	0.15g
F3	10%	0.5ml	0.1ml	0.20 g
F4	10%	0.5ml	0.1ml	0.25 g
F5	10%	0.3ml	0.1ml	0.30 g
F6	10%	0.3ml	0.1ml	0.60 g

I.2.Caractérisation des hydrogels préparés

I.2.1.Inspection visuelle

Les films préparés ont été examinées pour leurs caractéristiques physiques : La couleur, l'homogénéité et la séparation des phases.

I.2.2.Détermination du pH de surface des gels

Les valeurs de pH de surface des hydrogels préparés ont été déterminées après trempage de chaque film hydrogel dans de l'eau distillée jusqu'à gonflement et formation de gel à la surface selon le mécanisme de gonflement des systèmes matricielles (figure 23).

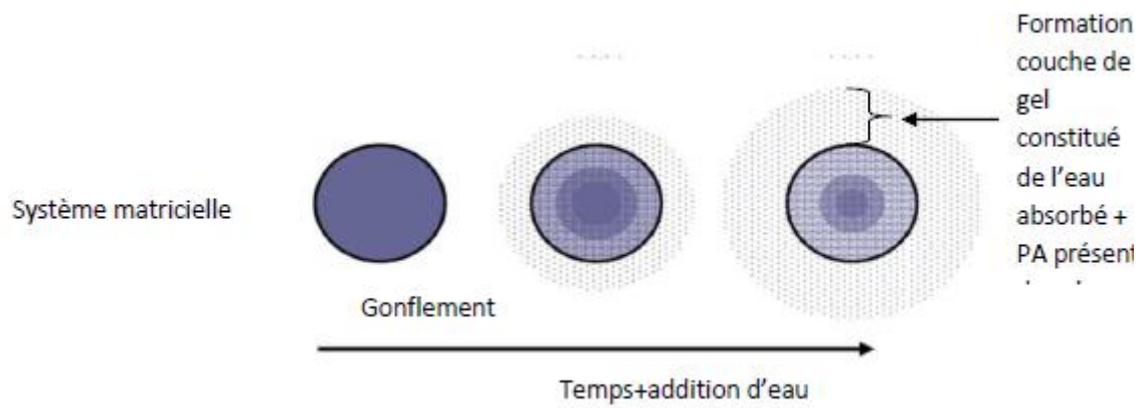


Figure 23 : Étapes de gonflement des systèmes matricielles. [68]

Après trempage, le pH de la surface humide a été mesuré en plaçant l'électrode en contact avec la surface des hydrogels, en contacte directe avec la couche de gel (figure 24).



Figure 24 : Mesure du pH de surface

I.2.3.Épaisseur des films

L'épaisseur des films a été déterminée en utilisant un micromètre, tel que la montre dans la figure suivante:

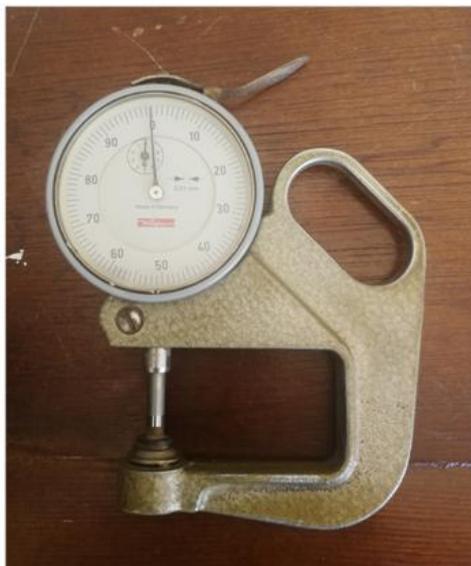


Figure 25 : Micromètre utilisé pour la mesure des épaisseurs

I.2.4.Étude de gonflement

La quantité d'eau absorbée par un matériau est un paramètre important pour déterminer sa biocompatibilité et détermine si le matériau peut être utilisé à des fins biomédicales. Une relation existe entre le gonflement d'un réseau de polymères dans un solvant et leurs natures. Une procédure gravimétrique conventionnelle [69] a été suivie pour suivre le taux de gonflement dans l'eau. Pour cela, des films secs PVA/nano particules de ZnO, ont été immergés dans une solution tampon phosphate (PBS) à pH= 5,5 pendant une période déterminée, retirés et doucement essuyé avec un papier mouchoir afin d'éliminer le liquide en surface, ensuite pesé. La sorption d'eau a été quantifiée en termes de taux de gonflement comme indiqué ci-dessous:

$$\text{Taux de gonflement} = \frac{P_s}{P_d} \cdot 100$$

Dont P_s et P_d sont les poids secs et gonflés respectivement de PVA/ZnO.

I.2.5. Étude de déshumidification

Le potentiel de libération d'eau de l'hydrogel PVA nanoparticule ZnO gonflé pourrait être un facteur important pour déterminer son utilisation en tant que matériel de pansement et biomatériau pour plaie. Par conséquent, il est important d'évaluer pendant combien de temps le réseau d'hydrogel peut contenir des molécules d'eau dans la matrice. A cet effet, on a laissé les films gonfler jusqu'à ce qu'ils atteignent l'équilibre, puis laisser dans l'air pour perdre de l'eau. Les gels en déshydratation ont été pesés à des intervalles de temps définis et la quantité de l'eau perdue a été calculée. Le pourcentage de dégonflement est calculé suivant l'équation suivante :

$$\% \text{ Déshumidification} = \frac{(P_0 - P_t)}{P_0} \cdot 100$$

Dont P_0 et P_t sont les poids des gels gonflés au temps zéro (début) et au temps t , respectivement.

I.2.6. Microscopie électronique à balayage MEB

Principe :

La microscopie électronique à balayage (MEB) ou *Scanning Electron Microscopy (SEM)* en anglais) est une technique de microscopie électronique capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon en utilisant le principe des interactions électrons-matière.

La MEB consiste en un faisceau d'électrons balayant la surface de l'échantillon à analyser qui, en réponse, réémet certaines particules. Ces particules sont analysées par différents détecteurs qui permettent de reconstruire une image en trois dimensions de la surface.

Appareillage :

Dans notre travail, l'analyse par microscopie électronique à balayage, a été effectuée au niveau du Centre de Développement des Technologies Avancées (CDTA), sur un microscope électronique à balayage Jeol JSM 6360LV (figure 26)



Figure 26 : Photo du microscope électronique à balayage

I.2.7. La Spectroscopie Raman

Principe :

La spectroscopie Raman nous permet de déterminer la structure chimique d'un échantillon et d'identifier les composés présents en mesurant les vibrations nucléaires, de manière similaire à l'analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR). Toutefois, la méthode utilisée par l'analyse Raman produit une meilleure résolution spatiale et permet d'analyser des échantillons plus petits.

Raman est une bonne technique d'analyse quantitative des matériaux mélangés organiques et inorganiques, et peut aussi servir à faire des analyses semi-quantitatives et quantitatives. On l'utilise souvent pour :

- Des molécules organiques, des polymères, des biomolécules et des composés inorganiques à la fois dans des densités globales (bulk) et dans des particules individuelles

- L'imagerie et le profilage en profondeur de l'analyse Raman servent à cartographier la distribution des composants dans les mélanges, comme les médicaments dans les excipients, les comprimés et les enrobages permettant l'absorption différée des médicaments.

Appareillage

Les mesures Raman ont été effectuées au niveau du Centre de Développement des Technologies Avancées (CDTA), sur un spectroscope Raman Horiba Scientific haute résolution (LabRAM HR evolution) (figure 27),



Figure 27 : Photo du spectromètre Raman

Mode opératoire

Une diode laser actionnée à 633 nm qui a illuminé l'échantillon au microscope l'objectif sous incidence normale a été utilisée pour l'excitation. Le microscope a été concentré sur la zone souhaitée de l'échantillon et ensuite, le laser a été allumé et concentré pour la mesure. Les spectres Raman ont été obtenus avec une puissance de sortie de 17 mW à l'échantillon en utilisant un objectif de 100 % avec un temps d'acquisition de 10s. Le point laser était d'environ 633 nm de diamètre. Tous les spectres étaient corrigés et lissés.

I.2.8. Activité antibactérienne

Le teste de l'activité antimicrobienne a été établi à l'unité de microbiologie de Frantz Fanon. Ce teste consiste à tester in vitro le pouvoir préventif des pansements en simulant des tests d'antibiogramme usuelles sur milieu MH (Mueller Hinton) on fait un ensemencement de la souche choisie à partir d'une suspension bactérienne de 0.5 Mcfarland par un écouvillon puis incubé à 37°C pendant 24h, suivant la méthode de l'U.S.Clinical and Laboratory Standards Institute. [70, 71]

Les souches choisies pour ce test sont :

- Staphylococcus aureus MRSA (-) 27923
- Eschérichia coli ATCC 27922

les 2 souches sont ensemencées suivant la standardisation et incubé à 37°C pendant 24h, comme cité ci-dessus, séparément sur milieu MH, on prend des disques du films de différentes concentrations découpé en 3mm et 6mm de diamètre qu'on dépose au sein des boites a pétri ensemencées ;

Chapitre II

Résultats et discussion

Les hydrogels représentent des réseaux polymères hydrophiles capables d'absorber une grande quantité d'eau sans être soluble dans les conditions physiologiques de pH ou de température. Le poly (alcool vinylique) PVA, est un polymère prometteur qui a suscité un intérêt considérable pour des applications autant que pansement hydrogel, en raison de sa bonne biocompatibilité et de son activité antibactérienne.

Récemment, de plus en plus des chercheurs sont lancés une recherche fondamentale sur les activités antibactériennes des nanoparticules d'oxyde de zinc nZnO, non seulement parce qu'ils sont stables dans des conditions de traitement difficiles, mais aussi parce qu'ils sont généralement considérés comme des matériaux sûrs pour l'homme et les animaux.

Lorsque le ZnO est incorporé dans des polymères, il améliore leurs propriétés mécaniques et optiques en raison de leur haute interaction interfaciale entre les fractions organiques et inorganiques des nanoparticules.

Cependant, le défi le plus important rencontré dans la préparation de polymère-nanocomposite ZnO, est que les nanoparticules ne peuvent pas être dispersées dans la matrice polymère par les techniques conventionnelles et ces particules ont tendance à s'agglomérer.

Dans le présent travail, une méthode de précipitation *in situ* a été utilisée pour l'imprégnation de nanoparticules d'oxyde de zinc, à l'aide de chlorure de Zinc, dans la matrice hydrogel à base de PVA, ce dernier ayant été réticulé par méthode chimique en utilisant le GLA. Les différents échantillons obtenus ont été caractérisés par spectroscopie Raman et par microscopie électronique à balayage, nous avons également étudié leur sorption d'eau, leur désorption ainsi que leur activité antibactérienne.

II.1. Inspection visuelle

L'inspection visuelle des hydrogels préparés montre qu'ils sont lisses et de consistance semi-solide. La couleur est transparente pour les films réticulés. Les films obtenus après réticulation sont montrés dans la figure 28 ci-dessous.

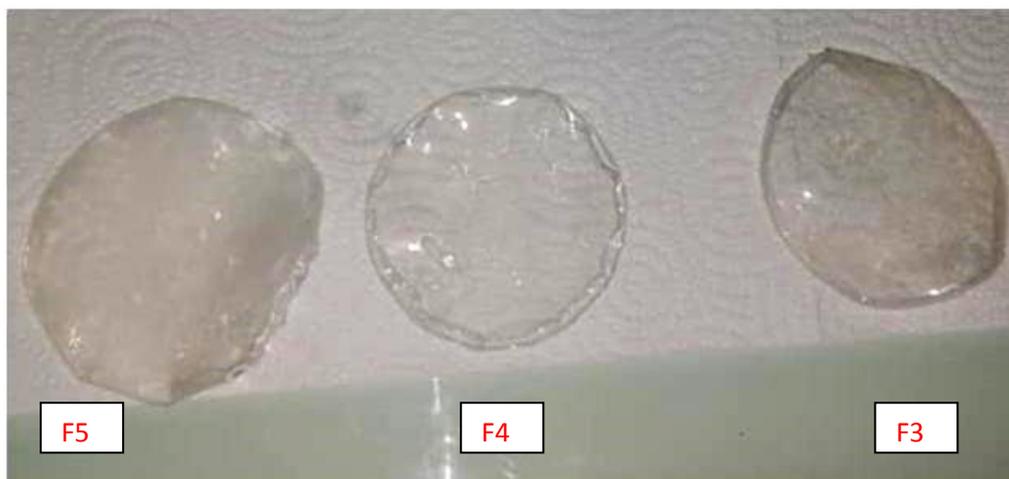


Figure 28 : Images des films hydrogels synthétisés

II.2. pH de surface

La mesure de pH, des différents films F1, F2, F4, F5 (tableau ci-dessous), nous a permis de constater que les valeurs oscillent entre 4 à 6, ce qui est proche du pH de la peau qui se situe entre 4 à 6,5.

Tableau 7 : Valeurs de pH des hydrogels préparées

Film hydrogel	Valeur de pH
F1	5.77
F2	6.23
F4	6.29
F5	6.36

II.3.Épaisseur des films

La mesure de l'épaisseur des différents échantillons, montre qu'elle dépend de la quantité de nanoparticules de ZnO imprégné sur les films de PVA ; dans notre étude, on a remarqué que plus on augmente la concentration de ZnO, plus l'épaisseur du film augmente .les mesures ont été regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Épaisseurs de films hydrogels

Film d'hydrogel	Épaisseur (μm)
F1	140
F2	150
F6	170

II.4. Étude de gonflement : variation avec la concentration en chlorure de zinc)

Les nanoparticules de ZnO dans le réseau d'hydrogel de PVA ont été préparées avec succès par précipitation in situ à l'aide de chlorure de zinc ZnCl_2 et d'hydroxyde de sodium NaOH. L'effet de la concentration de ZnCl_2 utilisée, sur le profil de gonflement de nanocomposite ZnO a été étudié en faisant varier la concentration de ZnCl_2 dans l'intervalle de 0,15 à 0,30 M et les résultats sont montrés dans la figure 29, qui montrent clairement une augmentation de la capacité d'absorption de l'eau.

L'augmentation de la concentration en chlorure de zinc, le nombre d'ions zinc augmente à l'intérieur de la matrice d'hydrogel, ce qui entraîne une répulsion électrostatique et une augmentation de la pression osmotique du réseau, améliorant ainsi la relaxation des chaînes du réseau. Ces deux facteurs tendent à augmenter le taux de gonflement d'hydrogel–nanocomposite. Donc les hydrogels contenant une quantité importante de ZnO ont un pouvoir de gonflement important qui sera exploité sur les plaies exsudatives ou plaies d'escarres afin

de permettre un séchage rapide des plaies en plus de la protection antimicrobienne et donc une cicatrisation plus rapide et meilleure.

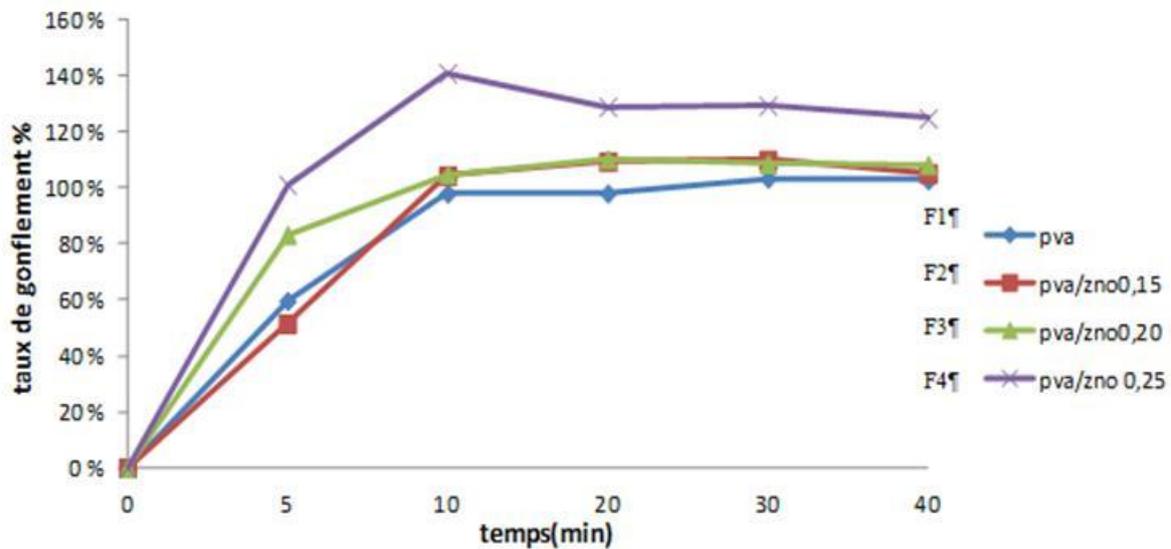


Figure 29 : Variation du taux de gonflement des films F1, F2, F3, F4 dans l'eau, en fonction du temps

II.5. Études de déshumidification : Effet de la concentration en $ZnCl_2$

La quantité de ZnO présente dans la matrice d'hydrogel devrait également affecter le caractère absorbant de l'hydrogel. Ceci a été étudié en faisant varier la concentration de $ZnCl_2$ dans la gamme de 0,15 M à 0,3 M. Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 30, qui montre que le pourcentage de déshumidification augmente avec l'augmentation de la concentration de 0,15 à 0,30 M. Donc il se produit une augmentation de pourcentage de retrait du gel. De cette manière, les nanocomposites de ZnO à l'hydrogel montrent le déséquilibre le plus faible lorsque l'on utilise 0,15 M de $ZnCl_2$ dans l'expérience.

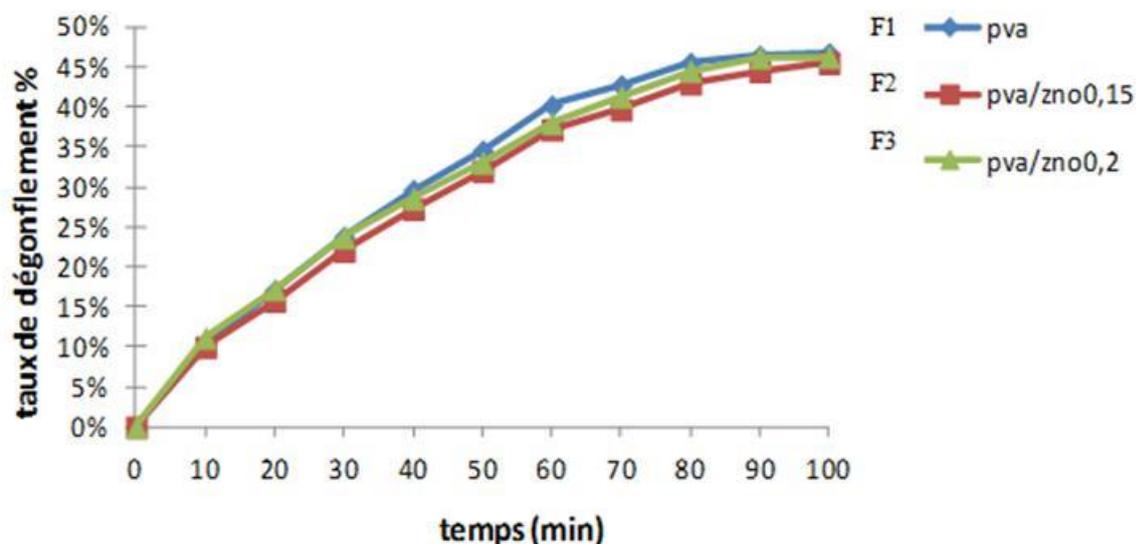


Figure 30 : Variation du taux de déshumidification des films F1, F2 et F3 en fonction du temps

II.6. Spectroscopie Raman

La figure 31 montre les spectres Raman d'hydrogel de PVA réticulé et d'hydrogel de PVA réticulé–nanocomposites ZnO. Les résultats montrent que les hydrogels synthétisés présentent des modifications significatives des pics spectraux après l'incorporation de nanoparticules de ZnO. Il est clair que les bandes caractéristiques ont été décalées vers des nombres d'onde inférieurs et sont devenues plus larges ; ce qui indique une forte interaction entre les groupements du polymère PVA et les nanoparticules de ZnO.

Le spectre Raman d'hydrogel de PVA pur et de l'hydrogel PVA-nanocomposite de ZnO avec PVA présente une large bande d'absorption entre 3300 et 3800 cm^{-1} , en raison de la présence du groupe hydroxyle dans le PVA. Plusieurs autres pics caractéristiques du PVA, tels que des bandes à 2911 cm^{-1} (hydrogel de PVA seul), 2909 cm^{-1} (PVA–ZnO) relative à l'étirement C–H, celle de 1441 cm^{-1} (PVA seul) et avec (PVA–ZnO) relative à la déformation O–H, sont également observés dans les spectres Raman.

La bande à 1147 cm^{-1} (hydrogel de PVA seul) et à 1068 cm^{-1} (hydrogel de PVA–nanocomposite de ZnO) correspond à l'étirement C–O–C du groupe acétyle présent sur

le squelette du PVA. Un groupe à 918 cm^{-1} (hydrogel de PVA seul) et 920 cm^{-1} (hydrogel de PVA–nanocomposite de ZnO) sont attribués au mode d'étirement des groupes C–C. La variation de l'intensité de la bande et la position des pics sont apparues à 855 cm^{-1} et l'apparition des nouveaux pics à 373 cm^{-1} et à 417 cm^{-1} indique la présence des nanoparticules d'oxyde de zinc dans l'hydrogel de PVA.

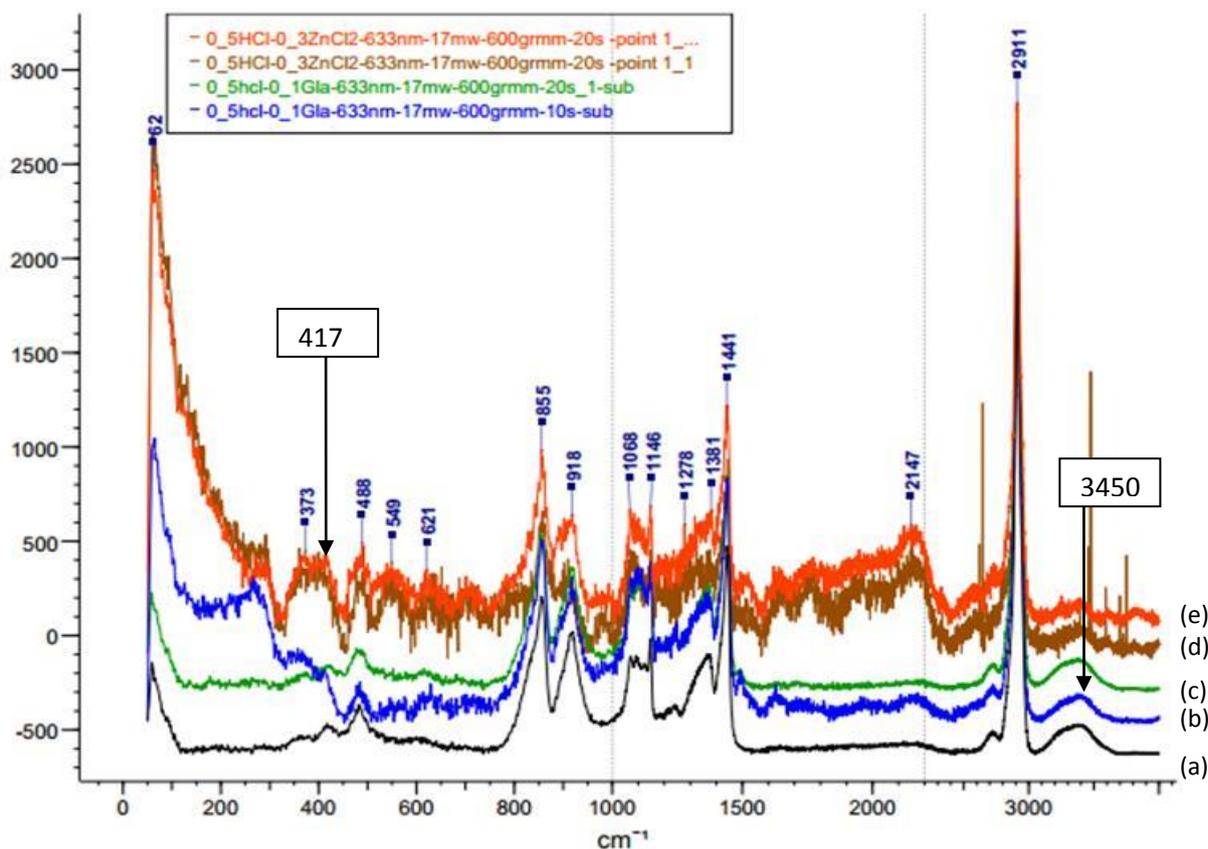


Figure 31 : Spectre Raman des films PVA seul (a), PVA réticulés (b) et (c) et PVA réticulés–nZnO (d) et (e).

En ce qui concerne la mise en évidence de la réaction de réticulation entre le polymère et le glutaraldéhyde, dont le schéma est représenté ci-dessous.

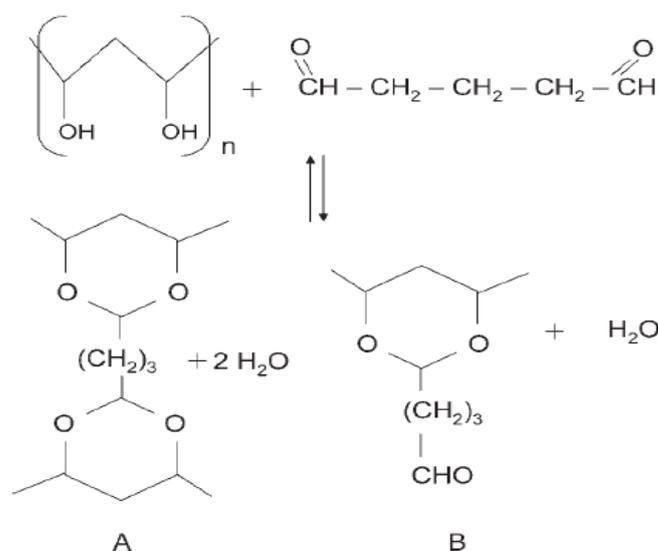


Figure 32 : Schéma réactionnel de la réticulation avec le glutaraldéhyde [72]

Nous avons observé une diminution relative de la quantité des groupes hydroxyle avec l'augmentation de la quantité de GA indiquant que les OH ont été consommés dans la réaction. On remarque aussi, une augmentation des absorbances relatives à 1097 cm^{-1} qui indique une grande quantité de groupes acétal (C—O—C) confirmant la structure des produits.

II.7. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage est la technique la plus importante utilisée pour étudier la forme, la taille, la morphologie et la porosité des matrices d'hydrogel. Les images en microscopie électronique à balayage d'hydrogel de PVA et d'hydrogel contenant des nanoparticules d'oxyde de zinc sont représentées sur les figures 33 et 34. La figure 33 montre une surface claire et une structure poreuse pour l'hydrogel de PVA pur. La connectivité des pores joue un rôle crucial dans le gonflement rapide des hydrogels. La structure des pores interconnectés facilite la diffusion des molécules d'eau à l'intérieur et à l'extérieur. La taille des pores d'hydrogel de PVA seul et d'hydrogel PVA–nanocomposite ZnO varie de 20 à 50 μm ce qui facilite l'absorption d'eau. La figure 34 décrit une surface claire et plate d'hydrogel avec des nanoparticules plus petites réparties dans les réseaux d'hydrogel[67].

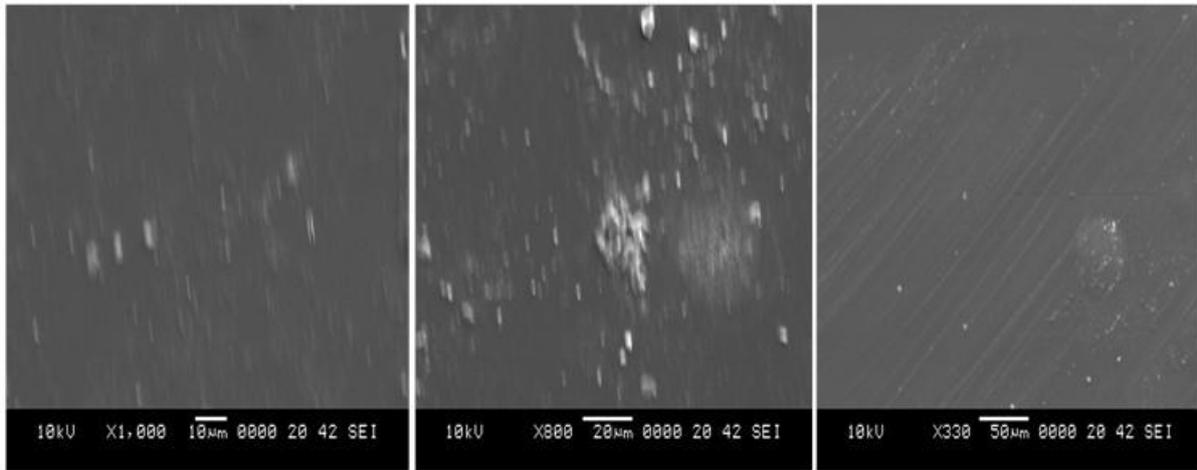


Figure 33 : Image de MEB de film de PVA seul

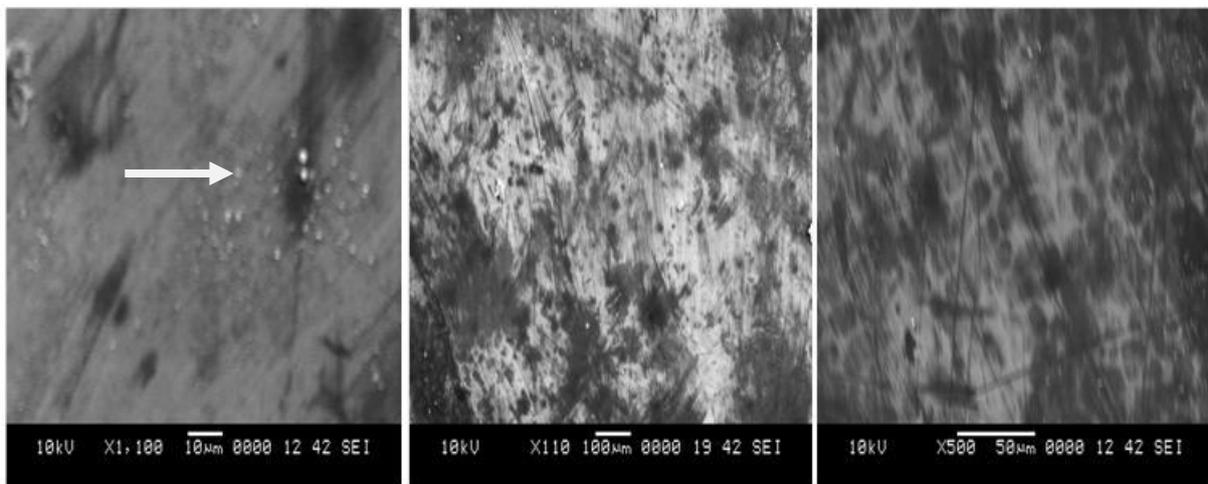


Figure 34 : Image de MEB de film de PVA-ZnO

II.8. Activité antibactérienne

Dans notre étude on a démontré l'activité antibactérienne d'hydrogel-nanocomposites ZnO contre les bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*) et les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) selon la technique des disques on voit que les films d'hydrogel de PVA-nanocomposites de ZnO préparés ont des propriétés antibactériennes comme il est démontré ci-dessous dans les figures 35 et 36 :

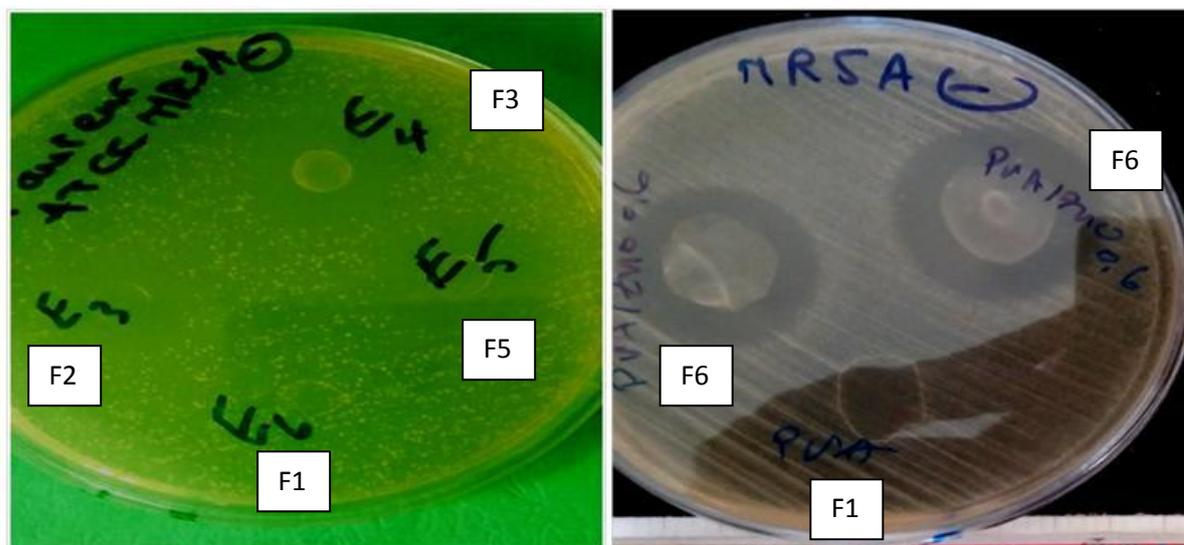


Figure 35 : Méthode des disques des films PVA–nZnO contre *Staphylococcus aureus*

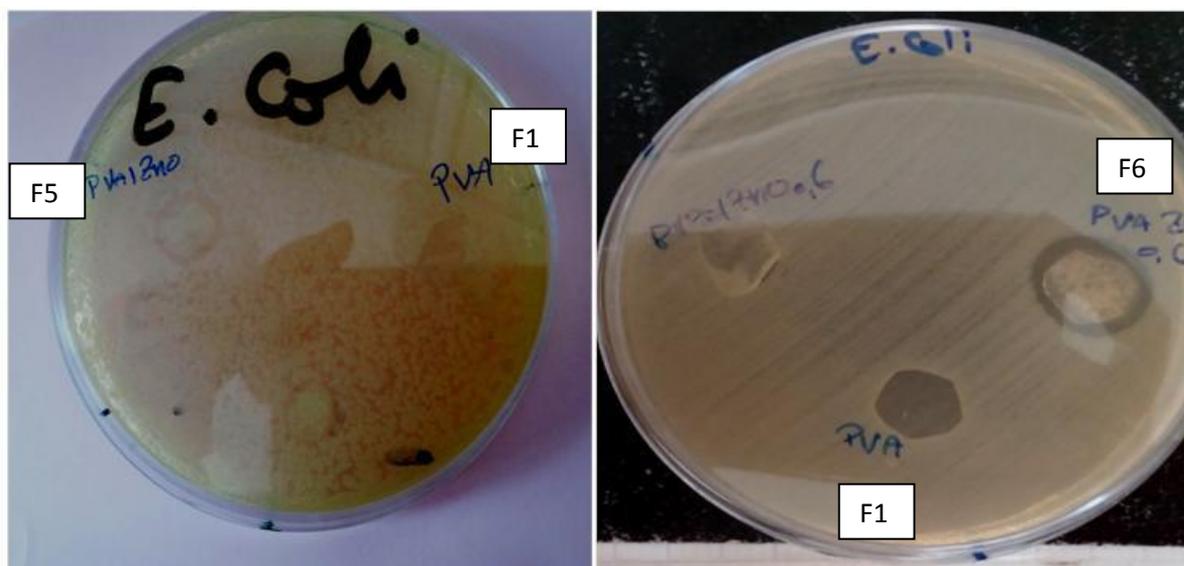


Figure 36 : Méthode des disques contre *Escherichia coli* à différentes concentrations des films PVA–nZnO

Selon Les données obtenues on constate que les nanocomposites ayant une concentration plus élevée en ZnO présentent une activité accrue par rapport aux nanocomposites contenant une concentration plus faible en ZnO et on n'a pas trouvé une activité antibactérienne dans les fils qui contient le PVA seul.

L'activité antibactérienne des nanocomposites est due à la présence de nano-ZnO qui pourrait attaquer la paroi cellulaire bactérienne et provoquer la fuite du contenu de la cellule entraînant la mort de la bactérie.

Conclusion

Conclusion

Dans le but d'accélérer ou améliorer la guérison et la cicatrisation des plaies, des pansements hydrogels à base de PVA, auxquels sont incorporés des nanoparticules ont été élaborés. Les hydrogels réticulés sont insolubles dans l'eau, et forme des réseaux hydrophiles capables de retenir une grande quantité d'eau.

Notre étude porte donc sur la synthèse d'un pansement d'hydrogel à base de polyvinylalcool réticulé chimiquement par le glutaraldéhyde, cette réticulation a été confirmée grâce au spectre Raman qui montre l'apparition des liaisons éthers caractéristique de la réaction de réticulation. Ce réseau polymérique, ainsi obtenu, pourrait se comporter comme une matrice d'immobilisation pour les nanoparticules d'oxyde de zinc ZnO qui possèdent une activité antibactérienne, et qui ont été incorporé par précipitation in situ de chlorure de zinc et l'hydroxyde de sodium dans la matrice d'hydrogel.

La présence des nZnO dans l'hydrogel de PVA a été prouvée par microscopie électronique à balayage(MEB) et spectroscopie Raman. On a aussi démontré une activité antibactérienne sur les deux espèces évaluées, *S. aureus* et *E. coli* par la méthode des disques (diffusion sur gélose), cette activité augmente avec l'augmentation de la concentration d'oxyde de zinc.

Pour leur application autant que pansements Les films préparés sont également étudiés pour leur comportement de gonflement et de dégonflement. Les résultats ont révélé que les processus dépendent de la concentration des nanoparticules.

Finalement, on peut dire que les pansements à base d'hydrogel de PVA-nZnO avec ses propriétés obtenus fait de lui l'un des meilleur choix pour les être appliqués dans le domaine de cicatrisation.

Dans une prospective d'avoir des résultats plus conclusifs que ceux obtenu, dans les prochaines études, il serait intéressant de faire :

- Stérilisation des films avants tous testes antibactériennes ;
- Tests de cytotoxicité in vitro des films de PVA préparée ;
- Tests d'hémolyse ;

Référence bibliographique

- [01] « Les dermes artificiels. » Le moniteur hospitalier n°240, novembre 2011
- [02] R. Tisserand, A; Avis, J. Bensouilah, Philippa Buck “*Aromadermatology: Aromatherapy in the Treatment and Care of Common Skin Conditions*”. Radcliffe, First edition.
- [3]. Laplante A. La peau : Régénération et cicatrisation.
- [4] François AUBERT-VIARD : Conception et évaluation d'un pansement multicouche antibactérien pour le traitement des plaies chroniques ; Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université du Droit et de la Santé de Lille Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques ; 26 septembre 2014.
- [5] (www.tunisie-chirurgie-esthetique.com)
- [6] Anaëlle LE BIHAN, Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques, Thèse en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie le 02 mai 2016.
- [7] (www.cicatrisation.info)
- [8] FONTENOY Carole : l'argent dans les dispositifs médicaux : marketing ou réel intérêt clinique ? Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie ; 29 avril 2009.
- [9] Stashak TS, Farstvedt E, Othic A. *Update on wound dressings: Indications and best use.* Clin Tech Equine Pract 2004; 3:148–63.
- [10] Edwards JV, Yager DR, Cohen IK, Diegelmann RF, Montante S, Bertoniere N, et al. *Modified cotton gauze dressings that selectively absorb neutrophil elastase activity in solution.* Wound Repair Regen 2001; 9(1):50–8.
- [11] Elbadawy A. Kamoun a,*, El-Refaie S. Kenawy b, Xin Chen, A review on “*Polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings*” Cairo University Journal of Advanced Research (2017) 8, 217–233.
- [12] Abbasipour M, Mirjalili M, Khajavi R, Majidi MM. *Coated cotton gauze with Ag/ZnO/chitosan nanocomposite as a modern wound dressing.* J Eng Fibers Fabrics 2014;9(1):124–30.
- [13] Florence Dupasquier. *Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré. Médecine humaine et pathologie.* Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. <NNT : 2011LYO10078>. <tel-00830801>
- [14] 18 Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine par : CIESIELSKI BAROILLER Victoria Présentée et soutenue publiquement le 04/06/2013 : *Prise en charge*

de l'ulcère veineux de jambe évaluation de la qualité des connaissances des internes de médecine générale d'après les guidelines internationales.

[15] TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. et al. *Plaies et cicatrisation au quotidien*. Sauramps medical, 2001. 351 p.

[16] (www.eurekasante.vidal.fr).

[17]-HIENNE S., CUNY JF., CALLANQUIN J. et al. *Les pansements des plaies*. Guide à l'usage des praticiens, Editions Pharmathèmes, Mars 2008, 160p.

[18] LAMBERT CHAPLIN A. *Les familles de pansements*, 21 novembre 2013

[19] Winter GD. *Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig*. Nature 1962; 193:293–4.

[20] O. Wichterle, D. Lim, "Hydrophilic gels in biologic use", *Nature* 185 (1960) 117

[21] Lim, A.M. Sun, "Microencapsulated islets as bioartificial pancreas", *Science* 210(1980) 908–910.

[22] I.V. Yannas, E. Lee, D.P. Orgill, "Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin", *Proc.Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 933–937.

[23] Jean-François.: *Synthèse et évaluation in vivo de microparticules d'hydrogel*: Université du Québec à Montréal. Avril 2004

[24] Allan S. Hoffman "Hydrogels for biomedical applications" Bioengineering Department, Box 352255, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 18–23 journal homepage: www.elsevier.com/locate/addr

[25] N.A. Peppasa,*, P. Buresa, W. Leobandunga, H. Ichikawab Review article "Hydrogels in pharmaceutical formulations"- *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (2000) 27 - 46

[26] Jennifer Macron. *Hydrogels en milieux immergés : de l'adhésion macroscopique aux mécanismes moléculaires*. Polymères. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014.

Français. < NNT: 2014PA066400 >. HAL Id: tel-01102383 <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01102383v2> Submitted on 9 Mar 2015

[27] Guillaume Miquelard-Garnier, *Synthèse et propriétés mécaniques d'hydrogels polyélectrolytes modifiés par des groupements hydrophobes*. Matériaux. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. Français. <Tel-00343871>

[28] N. A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J. H. Ward, and J. Zhang "Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology" Program on Therapeutic and Diagnostic Devices, Biomaterials and Drug Delivery Laboratories, School of

Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette ,Indiana 2000 Annu. Rev. Biomed. Eng. 2000. 02:9–29 Copyright© 2000 by Annual Reviews

[29] Leslie Rolland ; *la thèse des propriétés physico-chimiques de capsules d'hydrogel à cœur liquide ; novembre 2013*

[30] Muhammad Faheem Akhtar *, Muhammad Hanif, Nazar Muhammad Ranjha “*Methods of synthesis of hydrogels*” Faculty of Pharmacy, Bahauddin Zakariya University, Multan, Pakistan Received 24 February 2015; accepted 15 March 2015 Available online 12 March 2015. King Saud University Saudi Pharmaceutical Journal

[31] Zu, Y. et al, 2012 “*Preparation and characterization of chitosanpolyvinylalcohol blend hydrogels for the controlled release of nano-insulin*”. Int. J. Biol. Macromol. 50, 82–87.

[32]- Yamamoto, M. et al, 2000. Bone “*Regeneration by transforming growth factor b1 released from a biodegradable hydrogel*”. J. Control. Rel. 64, 133–142

[33] Willmott, N., et al., 1984. *Adriamycin-loaded albumin microspheres: lung entrapment and fate in the rat. In: Davies, S.S., et al., (Eds.), Microspheres and Drug Therapy. Pharmaceutical, Immunological and Medical Aspects.* Elsevier, Amsterdam, pp. 189–205

[34] Jameela, S.R., Jayakrishnan, A., 1995. *Glutaraldehyde crosslinked chitosan as a long acting biodegradable drug delivery vehicle: studies on the in vitro release of mitoxantrone and in vivo degradation of microspheres in rat muscle.* Biomaterials 16, 769–

[35] Brondsted, H. et al, 1995. *Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. Comparative release study of hydrocortisone and prednisolone sodium phosphate.* Stp Pharma Sci. 5, 65–69.) 102

[36] Ray, D. et al, 2010. *Comparative delivery of diltiazem hydrochloride through synthesized polymer: hydrogel and hydrogel microspheres.* J. Appl. Polym. Sci. 116, 959–968

[37] Hossein Hosseinzadeh”*Synthesis and Swelling properties of a poly(vinyl alcohol)-based superabsorbing hydrogel*” Department of Chemistry, Payame Noor University, 19395-4697, Tehran, Iran

[38] Raymond C, Paul J Sheskey, Marian E Quinn *Handbook of pharmaceutical excipients* 6th edition 2009 p564-565

[39]:M. Krumova, D. Lopez, R. Benavente, C Mijangos and J.M. Perene « *Effect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly (vinyl alcohol).* Polymer » 41pp.9265-9272. (2000).

[40] S. M. Shaheen and K. Yamaura, J. *Controlled Release* 81 (3) 367-377. (2002)

[41] Shaghayegh Baghaie, Mohammad. T. Khorasani, Ali Zarrabi, Jamal Moshtaghian. *Wound healing properties of PVA/ starch /chitosan hydrogel membranes with nano Zinc*

oxide as antibacterial wound dressing material. Journal of biomaterials science, polymer edition, 2017

[42] S.G. Gholap, J.P. Jog, M.V. Badiger, *Polymer* 45(17) 5863-5873. (2004)

[43] P. Basak, B. Adhikari, *J Mater. Sci: Mater Med* 20 S137-S146. (2009)

[44] S.M. More, R.V. Kulkarni, B. Sa, N.V. Kayane, *J. Appl. Polymer. Sci.* 116 (3) 1732-1738. (2010)

[45] Y. Zu, Y. Zhang, X. Zhao, C. Shan, S. Zu, K. Wang, Y. Li, Y. Ge *Int. J. Biol. Macromol.* 50 (1) 82-87. (2012).

[46] J. D. Murphy, G. M. Sankalia, G. R. Loughlin, F. R. Donnelly, G.M. Jenkins, A.P.Carron, *Int. J. Pharm* 423(2) 326-334. (2012).

[47] Q. Wei, Y. Luo, L. Gao, Q. Wang, D. Wang, *Polymer Sciences Series A*, 53 707-714.15 (2011).

[48] Shalumon KT, Anulekha KH, Nair SV, Chennazhi KP, Jayakumar R, Sodium alginate/poly(vinyl alcohol)/nanoZnO composite nanofibers for antibacterial wound dressings, *Int. J. Biol. Macromol.* 49 (2011) 247-254. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2011.04.005

[49]. Alipoormazandarani N, Ghazihoseini S, MohammadiNafchi A, Preparation and characterization of novel bionanocomposite based on soluble soybean polysaccharide and halloysitenanoclay, *Carbohydr. Polym.* 134 (2015) 745-751. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.08.059

[50] Kumar PTS, Lakshmanan VK, Anilkumar TV, Ramya C, Reshmi P, Unnikrishnan AG, Nair SV, Jayakumar R, Flexible and microporous chitosan hydrogel/nanoZnO composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation, *ACS. Appl. Mater. Interfaces.* 4 (2012) 2618-2629. DOI: 10.1021/am300292v

[51] Vicentini DS, SmaniaAJr, Laranjeira MCM, Chitosan/poly (vinyl alcohol) films containing ZnO nanoparticles and plasticizers, *Mat. Sci. Eng. C.* 30 (2010) 503-508. DOI: 10.1016/j.msec.2009.01.026

[52] Raguvaran R, Manuja BK, Chopra M, Thakur R, Anand T, Kalia A, Manuja A, Sodium alginate and gum acacia hydrogels of ZnO nanoparticles show wound healing effect on fibroblast cells, *Int. J. Bio. Macromol.* 96 (2017) 185-191. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.12.009.

[53] Schnieder T, Jansson A, Jensen KA, Kristjansson V, Luotamo M, Nygren O, Savolainen K, Skaug V, Thomassen Y, Tossavainen A, Tuomi T, Wallin H. *Evaluation and control of occupational health risks from nanoparticles*, Nordic Council of Ministers, Copenhagen, TemaNord, 2007 : 581-96

- [54] Hatem Moussa Thèse Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université de Lorraine et de l'Université de Carthage Mention : « Génie des Procédés et des Produits » Et « Sciences Biologiques » Thèse soutenue publiquement le 10 mars 2016
- [56] MENAKH Sarah MEMOIRE PRESENTE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE MAGISTER EN PHYSIQUE SPECIALITE : Sciences des matériaux OPTION : Semi-conducteurs soutenue le : 13 / 12 /2010
- [57] TiN SEDIRA Sofiane. *Etude et synthèse des nanostructures pour application en biomédicale et environnementale : cas de nanoparticules de ZnO, Ag et couches minces de typeC* .
- [58] J. Liu, Z. Guo, F.L. Meng, *Crystal Growth and Design* 9 (2009) 1716–1722.
- [59] S. Suwanboon, P. Amornpitoksuk, *Ceramics International* 37 (2011) 3515–3521.
- [60] P. Joshi, S. Chakraborti, P. Chakrabarti, S.P. Singh, Z.A. Ansari, M. Husain, V. Shanker, *Science of Advanced Materials* 4 (2012) 173–178.
- [61] G. Singh, E.M. Joyce, J. Beddow, T.J. Mason, *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences* 2 (1) (2012) 106-120
- [62] R. Brayner, R. Ferrari-Illiou, N. Briviois, S. Djediat, M.F. Benedetti, F. Fievet, *Nano Letter* 6 (2006) 866– 870.
- [63] Y. Liu, T. Morishima, T. Yatsui, T. Kawazoe, M. Ohtsu, *nanotechnology* 22 (2011) 215605-215610.
- [64] D. Sharma, J. Rajput, S.B. Kaith, M. Kaur, S. Sharma, *thin solid films* 519 (2010) 1224-1229.
- [65] Rita Singh, Durgeshwer Singh, Antaryami Singh. *Antimicrobial Evaluation of Silver Nanoparticle-Polymer Composites Prepared by Gamma Radiation*
- [66] C. MASRIa, G. PENVENb, G. CHAGNONc, D. FAVIERd *Caractérisa ion et modélisation de polymères PVA ; 22ème Congrès Français de Mécanique Lyon, 24 au 28 Août 2015.*
- [67] Archana Chaturvedi Anil K. Bajpai Jaya Bajpai Sunil K.Singh. *Evaluation of poly (vinyl alcohol) based cryogel–zinc oxide nanocomposites for possible applications as wound dressing materials 2016.*
- [68]. Afkir.A, Benani.A, Obeidi.B, *Utilisation du polyvinylalcool (PVA) autant que drug delivery system, juillet 2017.*
- [69] S. Jain, A.K. Bajpai, *Des. Monomers Polym.* 16 (2012) 436–446.

- [70] Alex López-Córdoba a ,c, Guillermo R. Castro b,c, Silvia Goyanes a *A simple green route to obtain poly(vinyl alcohol) electrospun mats with improved water stability for use as potential carriers of drugs ; (2016)*
- [71] B. Bayón, V. Bucalá, G.R. Castro, *Development of antimicrobial hybrid mesoporous silver phosphate–pectin microspheres for control release of levofloxacin, Microporous Mesoporous Mater.* 226 (2016)
- [72] Katia C. S. Figueiredo, Tito L. M. Alves, Cristiano P. Borges (*Poly(vinyl alcohol) Films Crosslinked by Glutaraldehyde Under Mild Conditions*) , *Chemical Engineering Program, Federal University of Rio de Janeiro ;2009*

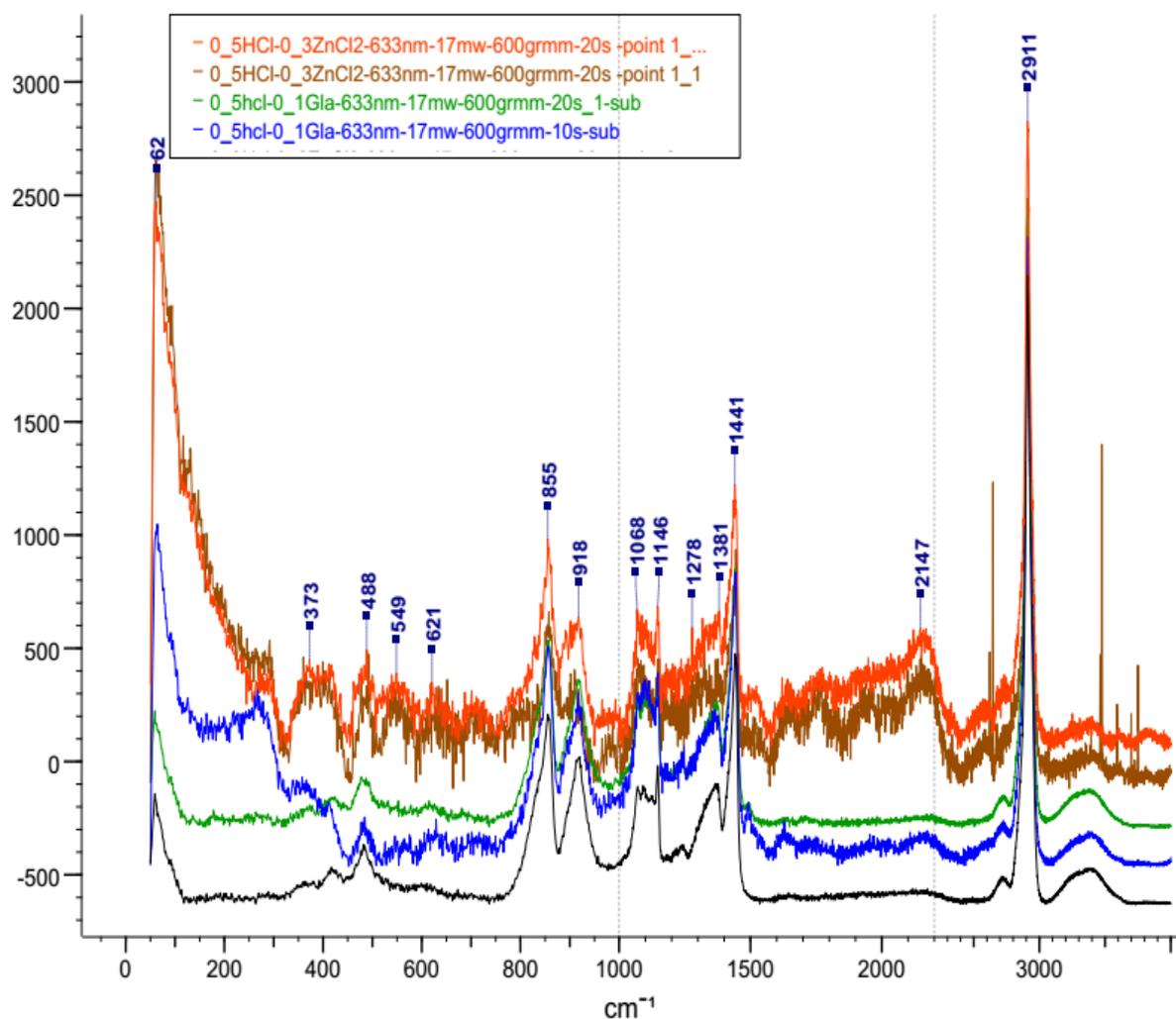
Annexes

Analytical Report

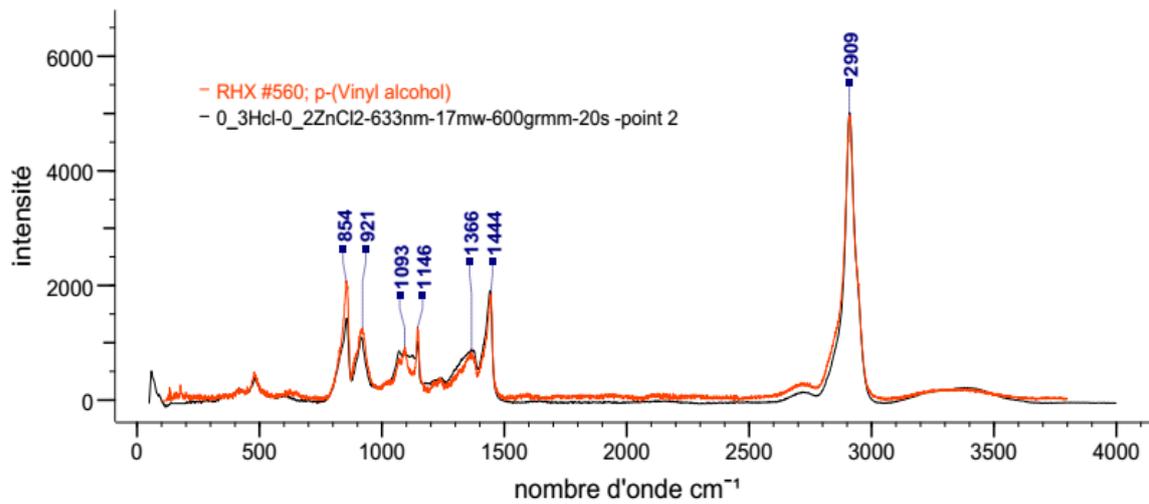
Analyst	RAMAN-CDTA
Date	29/05/2019
Report#	NAITBOUDA
Notebook#	bouaichaoui-univ-CDTA

Pic	Intensité
61.73	87.11
372.53	13.82
488.34	15.42
548.81	11.66
620.71	10.22
855.21	33.16
917.73	20.76
1068.38	21.85
1146.36	22.42
1278.16	18.99
1380.80	21.63
1440.57	41.84
2147.29	18.88
2910.60	100.00

Processed IR spectrum

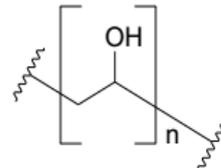


Spectre Raman des films PVA seul, PVA réticulés et PVA réticulés-nZnO



Corrections manuelles : Ligne de base, Bruit
 Ranges: Entier
 Algorithme de recherche : Corrélation
 Chemin de requête : S.O.

Nom	Valeur
HQI résultant	97.85
Abréviation de base de données	RHX
Titre de la base de données	Raman - Forensic - HORIBA
ID d'enregistrement	560
Nom	p-(Vinyl alcohol)
CAS Registry Number	9002-89-5
Classification	polymer
Comments	98% hydrolyzed
Formula	C2H4O
Instrument Name	HORIBA
Raman Laser Power	632.8
Source of Sample	Jobin Yvon
Source of Spectrum	HORIBA Scientific
Substance Type	p-(vinyl)
Synonyms	PVOH

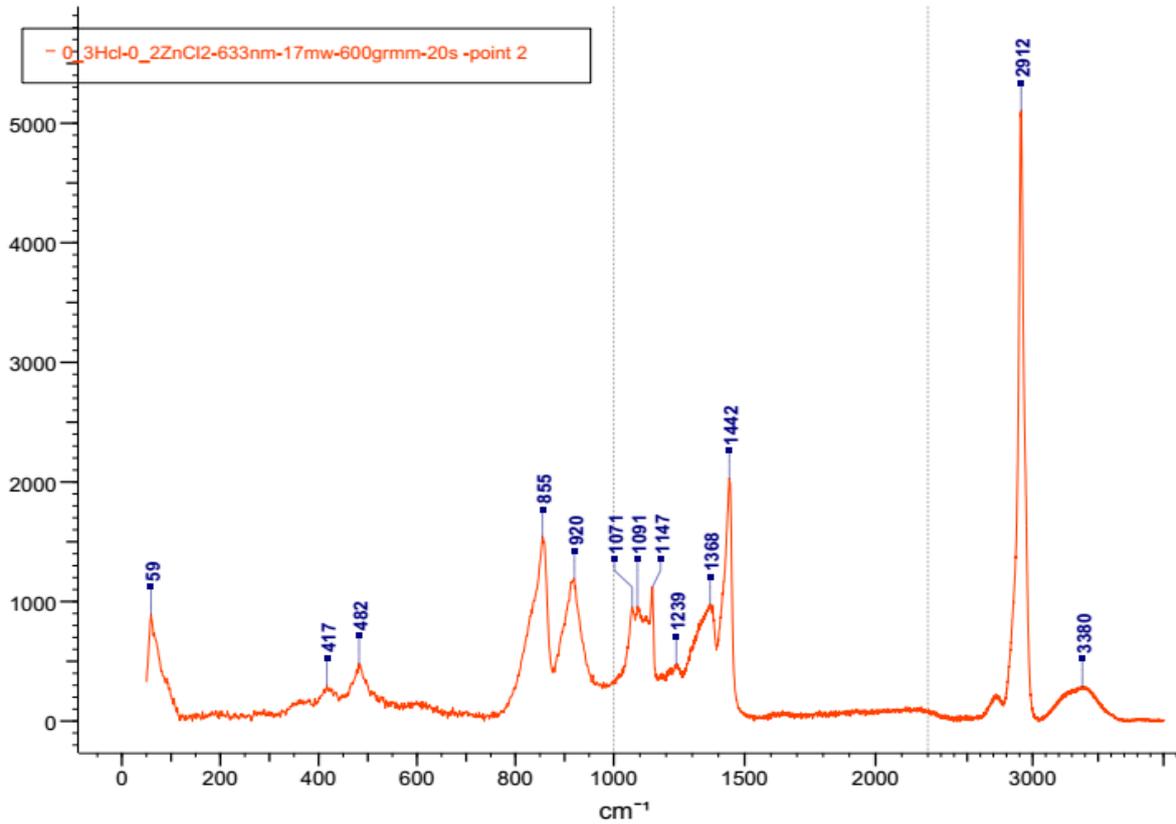


Analytical Report

Analyst	naitbouda
Date	29/05/2019
Report#	RAMAN-CDTA
Notebook#	bouchouia-univ-BLIDA

Pic	Intensité
59.14	17.49
416.72	5.81
482.26	9.44
855.20	30.17
920.02	23.37
1070.62	18.65
1090.75	18.77
1147.47	21.94
1238.78	9.33
1367.93	19.12
1441.64	39.78
2912.23	100.00
3379.68	5.66

Processed IR spectrum



Spectre Raman de film de pva-ZnCl₂

Résumé

Dans le domaine de la cicatrisation et la guérison des plaies et des brûlures cutanées, plusieurs pansements ont été élaborés comme les pansements hydrogels à base de polymère dont le chef de file est le polyvinylalcool qui présente plusieurs caractéristiques uniques et favorables à son utilisation une fois réticulés.

Le présent travail porte sur la synthèse d'un pansement hydrogel à base de PVA par réticulation chimique à l'aide de glutaraldéhyde suivie d'une précipitation in situ avec le chlorure de zinc et d'hydroxyde de sodium. Pour la caractérisation physicochimiques de ces pansements on a fait plusieurs tests dont : l'inspection visuelle, mesure de l'épaisseur du film, et de pH de la surface (entre 4 et 6.5), l'étude de gonflement et de la déshumidification, on prouve une activité antibactérienne contre les bactéries *staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* et la présence des nZnO dans l'hydrogel de PVA par microscopie électronique à balayage MEB et la spectroscopie Raman .

Mots clés : pansement-hydrogel-PVA-oxyde de zinc

Abstract

On the field of healing and cicatrization of wounds and burns, several dressings have been developed such as polymer-based hydrogel dressings, where PVA is leader with his several unique features and favorable to its use once crosslinked. The present work deals with the synthesis of a polyvinyl alcohol-based hydrogel dressing by chemical crosslinking using glutaraldehyde followed by in situ precipitation with zinc chloride and sodium hydroxide. For the physicochemical characterization of these dressings, several tests were made including: visual inspection, measurement of the thickness of the film, pH of the surface (between 4 and 6.5) , the study of swelling and deswelling, antibacterial activity against E coli and staphylococcus aureus bacteria is demonstrated and the presence of nZnO in PVA hydrogel by scanning electron microscopy SEM and RAMAN spectroscopy.

Keywords : dressing-hydrogel- PVA- zinc oxide

الملخص

في مجال شفاء والتأم الندوب والحروق الجلدية تم تطوير العديد من الضمادات مثل ضمادات الهيدروجيل المكونة من البوليمر حيث يعد كحول البولي فينيل الأكثر استعمالا نظرا لمميزاته الفريدة عند اشتباكه استعمالا نظرا لمميزاته الفريدة عند اشتباكه يتعلق العمل الحالي بتوليف ضمادات هيدروجيل عن طريق التشبيك الكيميائي باستخدام الغلوتار ألدهيد متبوعة بإضافة عنصر فعال والذي هو اكسيد الزنك باستخدام محلول كلوريد الزنك وهيدروكسيد الصوديوم بالنسبة للتوصيف الفيزيائي الكيميائي لهذه الضمادات، أجريت عدة اختبارات تشمل: الفحص البصري، قياس سماكة العينة، درجة الحموضة في السطح (بين 4 و 6.5) دراسة معدل الانتفاخ وإزالة الرطوبة. يتجلى النشاط المضاد للبكتيريا ضد بكتريا المكورات العنقودية الذهبية والبكتريا الإشريكية القولونية ووجود جزيئات الزنك في الضمادة من خلال الفحص المجهر الإلكتروني والمسح الطيفي لرامون

الكلمات المفتاحية : الضمادة -الهيدوجيل -كحول البولي فينيل – أكسيد الزنك