

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE



SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse d'exercice de fin d'études

Présente en vue de l'obtention de Diplôme de Docteur en Pharmacie.

Session Juillet 2022

Sous le thème de :

*Application d'un polymère biodégradable exemple
de "la pectine " dans le domaine de la santé.*

Présentée par :

- Mlle BOUDELLAA Rihab Aya
- Mlle GHARBI Kaouthar
- Mlle GUENOU Amel

Devant le jury :

- Présidente : **Pr.N .Ayachi** Maitre assistante en Pharmacie galénique.
- Examinatrice : **Dr .H.Bengharghoura** Maitre de conférence en chimie.
- Promotrice : **Dr KHADER NADIA** Maitre assistante en Biophysique Pharmaceutique.

Année universitaire 2021-2022

Remerciement

Tout d'abord ; nous remercions dieu tout puissant de nous avoir donné le courage et la puissance durant toutes ces années d'études et que grâce à lui ce Travail a pu être réalisées.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre promotrice Docteur **KHADER NADIA** ; maitre assistante en biophysique, de nous avoir encadré dans notre mémoire de fin d'étude, pour son aide, ses conseils, et ses orientations et leur disponibilité tout au long de la rédaction de ce mémoire. Que vous trouveriez dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude et le témoignage de notre profond respect.

À vous honorables membres du jury, professeur **N.Ayachi** qui nous a fait l'honneur de présider ce Jury ; Docteur **H.Bengharghoura** pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail. Trouvez ici L'expression de nos sincères remerciements et notre très grande considération.

Dédicace



Je dédie ce modeste travail à :

À mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de faire depuis ma naissance, jusqu'à ce jour. Ce travail est le fruit des sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Aux bougies qui sont la source de la lumière de ma vie, Mes très chères sœurs"

" IMENE ;YASSMINE ; NERDJESS"

À Mon cher frère "MOHAMMED" qui est mon bras droit.

À ma famille unique et exceptionnelle, grands et petits, pour vos prières et support, qu'Allah nous garde soudé pour toujours.

Pour mon cher oncle Atallah puisse dieu l'accueillir dans son vaste paradis que j'ai aimé sa présence.

À tous ceux que j'aime et à ceux qui m'ont tout donnée sans rien attendre en retour.

AMEL

Dédicace



Avant tout, je remercie, Dieu tout-puissant de m'avoir donné le courage, la force, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

Je dédie ce travail à :

A mes chers parents, tous les mots ne seraient suffisants pour décrire, leurs précieux conseils, leur soutien moral et leurs encouragements. Je n'aurais pu réussir mes études sans eux, que dieu nous protège.

*A mon frère **MED EL GHAZALI** qui était toujours à mes côtés.*

*A ma chère sœur **ASMA** à qui je souhaite la réussite.*

*A mon cousin **ALI** qui n'a jamais hésité de m'aider.*

A tous les membres de ma famille : Ma grande mère, mes tantes et mes oncles maternels et paternels, mes cousines.

Je serais toujours reconnaissante à tous pour leur appui sans faille et je sais que je pourrais toujours compter sur eux et qu'ils me sont d'une grande aide.

Je prie Dieu de les protéger et de les garder.

KAOUTHAR

Dédicace



Je dédie ce travail à :

A mes chers parents, mon père mon roi, ma mère mon joli trésor.

Tous les mots ne seraient suffisants pour décrire, leurs précieux conseils, leur soutien moral et leurs efforts durant toute ma vie. Que dieu me donne la force un jour pour vous retourner vos faveurs, que vous soyez toujours fiers de moi.

*A mon cher frère **Ismail** qui me manques beaucoup, que dieu le garde.*

*A mes jolies sœurs **Hadjer, Houda, Khadidja** et **Lina** qui étions toujours là à mes côtés.*

A mes neveux et nièces qui ont grandi entre mes photocopiés, je vous aime mes petits anges.

A mes chers membres de famille qui m'ont toujours soutenu avec leurs prières, leur amour et leurs encouragements. Je n'aurais pu réussir mes études sans eux, que dieu nous protège.

A tous les amis avec lesquels nous avons partagé les sourires, les rêves et les souvenirs pendant ces 6 ans, je vous souhaite que de réussite dans cette vie.

A tous ceux qui m'ont aidé et m'ont guidé, je serais toujours si reconnaissante pour vous tous, ALHAMDOLILAH.

Rihab Aya

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ca²⁺ : Ion calcium

CAP : Cellulose acétate phthalate

CDTA : Acide cyclohexanediamine tétraacétate

Cr³⁺ : Ion chrome

Cu²⁺ : Ion cuivre

DA : Degré d'amidation

DE : Degré d'estérification

DM : Degré de méthylation

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétate

GDP: Guanosine diphosphate

GSK3: Glycogène synthase 3 kinase

HG: Homogalacturonane

HM: High methylated (hautement méthylé)

HP: Haute pression

HPMCP: Hydroxypropylmethyl cellulose phthalate

HT: Haute température

LDL: Low density lipoprotein

LM: Low methylated (faiblement méthylé)

KDa : Kilodalton

PA : Principe actif

PAE : pectine acétylestérase

Pb²⁺ : Ion plomb

PCM : pectine de citron modifiée

PE : pectine-estérase

PG : polygalacturonase

PGL: pectate lyase

PMG: polyméthylgalacturonase

PSADT: Prostate Specific Antigen Doubling Time

RG I: Rhamnogalacturonane I

RG II : Rhamnogalacturonane II

RI : Récepteur membranaire à l'insuline

TAG : Triglycéride

UDP : Uridine diphosphate

PCL : Polycaprolactone.

PE : Polyéthylène .

PBAT : Polybutylène adipate téréphtalate.

PBSA : Polybutylène succinate-co-butylène adipate.

PEhd : Polyéthylène.

PET : Polyéthylène téréphtalate

PGA : Poly glycolides.

PHA : Polyhydroxyalcanoates.

PHB : Polyhydroxybutyrates.

PHBV : Polyhydroxybutyrates co-valérates.

PHV : Polyhydroxy de vinyle

PLA : Poly acide lactique.

PLGA : Polylactides- co-glycolides.

PMMA : Poly méthacrylate de méthyle.

PP : Polypropylène.

PVC : Polychlorure de vinyl.

LISTE DES FIGURES

Chapitre I : Étude bibliographique

Figure 1. Monomère.....	3.
Figure 2. Exemple d'un polymère naturel amidon.....	4.
Figure 3. Exemple d'un polymère artificiel ester de cellulose.....	4.
Figure 4. Exemple d'un polymère synthétique.....	5.
Figure 5. Représentation de la chaîne de polypropylène.....	6.
Figure 6. Représentation schématique d'un polymère bidimensionnel (La kératine)	6.
Figure 7. Représentation schématique d'un polymère tridimensionnel les résines glycérophtaliques.....	7.
Figure 8. Schéma simplifié des trois états structuraux des polymères.....	10.
Figure 9. Structure des thermoplastiques.....	12.
Figure 10. Structure des thermodurcissables.....	12.
Figure 11. Structure des élastomères.....	13.
Figure 12. Principales classes des polymères.....	14.
Figure 13. Mécanisme de biodégradation des polymères.....	18.
Figure 14. Granules de PHB amorphes dans le cytoplasme de la bactérie Azotobacter chroococcum Image MET (Microscope Electronique en Transmission).....	22.
Figure 15. Structure chimique poly acide lactique.....	22.
Figure 16. Structure chimique de la cellulose.....	23.
Figure 17. Synthèse et structure du collagène.....	23.
Figure 18. Extraction du caoutchouc et sa structure.....	24.
Figure 19. Classification des biopolymères.....	25.
Figure 20. Libération contrôlée des principes actifs.....	27.

Chapitre II : Les pectines

Figure 21. Schéma représentatif de différentes variétés des substances pectiques.....	34.
Figure 22. Représentation de la molécule de D-acide galacturonique (A), D-galactose (B) et le cycle pyranose (C).....	35.
Figure 23. Structure du biopolymère de pectine.....	36.
Figure 24. Structure primaire d'un homogalacturonane.....	36.
Figure 25. Structure primaire d'un rhamnogalacturonane I.....	37.
Figure 26. Structure primaire d'un rhamnogalacturonane II avec quatre chaînes latérales de structures différentes (A, B, C, D).....	38.
Figure 27. Schéma représentatif de la structure chimique de l'hétéropolysaccharide pectine indiquant les différences dans le degré d'estérification (DE).....	39.
Figure 28. Structure de la paroi cellulaire.....	40.
Figure 29. Schéma représentatif de la localisation de pectine dans la paroi cellulaire.....	40.
Figure 30. Synthèse golgienne des pectines.....	41.
Figure 31. Zone de jonction des pectines HM lors de la gélification.....	46.
Figure 32. Mécanisme de gélification de la pectine LM.....	47.
Figure 33. Représentation schématique de la liaison du calcium aux séquences de polygalacturonate cavité "egg box".....	48.
Figure 34. Structure chimique représentative de pectine montrant la répétition typique des groupes.....	49.
Figure 35. Schéma représentatif d'un acide galacturonique acétylé en position O2.....	50.
Figure 36. Exemple d'une réaction d'alkylation de pectine sur fonction hydroxyle par butylglycidyl ether.....	52.
Figure 37. Réaction d'amidation de la pectine.....	53.

Figure 38. Réaction de la quaternisation de la pectine avec le chlorure de 3-chloro-2-hydroxypropyltriméthylammonium.....	54
Figure 39. Schéma représentatif de l'oxydation de la pectine avec du periodate de sodium dans des mélanges eau/éthanol formant des groupes aldéhydes.....	55.
Figure 40. Exemple de greffage par “grafting from” sur un squelette.....	56.
Figure 41. Schéma représentatif de la déméthoxylation de la pectine par réaction enzymatique en utilisant la pectine methylesterase.....	58.
Figure 42. Réaction de β -élimination de la pectine.....	59.
Figure 43. Dépolymérisations enzymatiques de la région homogalacturonique.....	61.
Figure 44. Modifications enzymatiques de la pectine par acétylation et estérification.....	62.
Figure 45. Schéma représentatif de procédé d'extraction de la pectine par hydrolyse acide.	64
Figure 46. Schéma d'un appareil soxhlet.....	66.

Chapitre III : La pectine dans le domaine de santé

Figure47. Voie de signalisation de l'insuline (PIK3/Akt/GSK).....	70.
Figure48. Mécanisme d'action d'insuline dans le diabète II.....	70.
Figure 49. Rôle de pectine dans la sensibilité de l'insuline.....	71.
Figure 50. Voie intrinsèque et extrinsèque d'activation de la caspase-3.....	76.
Figure 51. Pectine de Pomme 500mg Comprimés VEGAN - 100 Pièces - Avec Calcium & Vitamine C.....	85.
Figure 52. Fabrication de microsphère de pectine par mise en contact avec ion-cationique.....	88.
Figure 53. Rôle de pansements.....	93.
Figure 54. DuoDERM® pansement.....	93.

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I : Étude bibliographique

Tableau 1. Montre la structure de quelques homopolymères.....	8.
Tableau 2. Quelques exemples de structures chimiques de copolymères.....	9.
Tableau 3. Comparaison entre polymère amorphe et polymère semi-cristallin.....	10.
Tableau 4. Quelques polymères avec leurs applications.....	15.
Tableau 5. Notions de renouvelabilité et de biodégradabilité pour les biopolymères.....	16.
Tableau 6. Critères d'utilisation des polymères biodégradable.....	19.
Tableau 7. Grandes classes de biopolymères (Jarroux, 2012).....	24.
Tableau 8. Perméabilité à la vapeur d'eau de quelques biopolymères.....	26.
Tableau 9. Les applications médicales des biopolymères.....	29.
Tableau 10. Applications des biopolymères dans l'emballage.....	30.

Chapitre II : Les pectines

Tableau 11. Teneur en substances pectiques de quelques végétaux.....	43.
---	-----

Chapitre III: La pectine dans le domaine de santé

Tableau 12. Effets de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux.....	77.
Tableau 13. Effets de la pectine sur la biodisponibilité en vitamines.....	78.
Tableau 14. Comprimés matriciels à base de pectine.....	85.
Tableau 15. Exemple des comprimés à base de pectine (comme matrice).....	85.
Tableau 16. Comprimés enrobés à base de pectine.....	87.

Tableau 17. Microparticules formulées à base de pectine.....89.

Tableau 18. Nanoparticules formulées à base de pectine.....90.

Tableau19. Pansement DuoDERM®.....93.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations.....	i.
Liste des figures	ii.
Liste des tableaux	iii.
Introduction générale.....	1.

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES POLYMERES ET LES BIOPOLYMERES.

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES POLYMÈRES

I.1. Définition.....	3.
I.2. Classification des polymères	3.
I.2.1. Classification selon leurs origines.....	3.
I.2.2. Selon leur structure des chaînes (dimensionnalité).....	5.
I.2.3. Classification selon la structure chimique.....	7.
I.2.4. Classification selon leurs morphologies.....	9.
I.2.5. Classification selon le comportement thermique.....	12.
I.2.6. Selon leur domaine d'application.....	14.

PARTIE II. LES BIOPOLYMÈRES

II. Les biopolymères.....	16.
II.1. Définition de la biodégradabilité et les facteurs qui influencent la biodégradation.....	17.
II.1.1. Physico-chimie du milieu de dégradation et biodégradation.....	18.
II.1.2. Les paramètres microbiologiques du milieu de dégradation.....	18.

II.2. Processus de biodégradation	18.
II.3. Définition des biopolymères.....	19.
II.3.1. Classification des biopolymères.....	20.
II.3.1.1. Les biopolymères issus de ressources non-renouvelable.....	20.
II.3.1.2. Les biopolymères issus de ressources renouvelables.....	21.
II.3.2. Propriétés des biopolymères.....	25.
II. 3.2.1. Propriété de la biodégradabilité.....	26.
II. 3.2.2. Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau.....	26.
II.3.2.3. Biocompatibilité et biorésorbabilité.....	27.
II.3.2.4. Propriétés chimiques.....	27.
II.3.3. Application des polymères biodégradables.....	28.
II.3.3.1. En médecine et pharmacie.....	28.
II. 3.3.2. Applications agricoles.....	29.
II.3.3.3. Applications emballages.....	30.
II.3.4. Avantages et inconvénients des biopolymères.....	30.
II.3.4.1. Principaux avantages des biopolymères.....	30.
II.3.4.2. Inconvénients des polymères biodégradables.....	31.

CHAPITRE II : LES PECTINES

PARTIE I : LA SUBSTANCE PECTIQUE

I.1. Historique.....	33.
I.2. Définition.....	34.
I.3. Structure de la pectine.....	34.
I.4. Types de pectine.....	38.
I.5. Localisation et biosynthèse des substances pectiques.....	39.

I.6. Rôle de la pectine dans les tissus végétaux.....	42.
I.7. Source de la substance pectique.....	42.
I.8. Propriétés physico-chimiques de la pectine.....	43.
I.8.1. Solubilité.....	43.
I.8.2. Viscosité.....	44.
I.8.3. Stabilité.....	44.
I.8.4. Propriétés émulsifiantes.....	45.
I.8.5. Propriétés gélifiantes.....	45.
I.8.5. a- Gélification des pectines hautement méthylées (HM).....	45.
I.8.5. b- Gélification des pectines faiblement méthylées (LM).....	47.
I.8.6. Masse moléculaire pectine.....	48.
I.8.7. Degrés d'méthylation.....	49.
I.8.8. Degrés d'amidation.....	49.
I.8.9. Degrés d'acétylation.....	50.

PARTIE II : MODIFICATION DE LA SUBSTANCE PECTIQUE

II.1. Substitution.....	51.
II.1.1. Réaction d'alkylation.....	51.
II.1.1. a- Alkylation des fonctions acides carboxyliques.....	52.
II.1.1. b- Alkylation des groupements hydroxyles.....	52.
II.1.2. Réactions d'amidation.....	53.
II.1.3. Quaternisation.....	53.
II.1.4. Thiolation.....	54.
II.1.5. Sulfatation.....	54.
II.1.6. Oxydation.....	55.

II.2. Copolymérisation.....	56.
II.3. Réticulation.....	56.
II.4. Dépolymérisation.....	57.
II.4.1. Déméthoxylation.....	57.
II.4.2. Dépolymérisation chimique.....	58.
II.4.3. Dépolymérisation physique.....	59.
II.4.4. Dépolymérisation enzymatique.....	60.
II.5. Modification enzymatique.....	61.

PARTIE III : EXTRACTION DE LA SUBSTANCE PECTIQUE

III.1. Méthodes d'extraction de la pectine.....	63.
III.1.1. Extraction par hydrolyse acide.....	63.
III.1.2. Extraction assistée par micro-ondes.....	64.
III.1.3. Extraction par les agents chélateurs.....	65.
III.1.4. Extraction enzymatique.....	65.
III.1.5. Extraction par chauffage assisté par ultrasons.....	65.
III.1.1.6. Extraction par soxhlet.....	66.

CHAPITRE III : LA PECTINE DANS LE DOMAINE DE SANTE

PARTIE I : PROPPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE LA PECTINE

I.1. Activités hypolipémiante et hypoglycémiant de la pectine.....	68.
I.1.1. Activité antidiabétique de la pectine.....	68.
I.1.2. Activité hypolipémiante.....	71.
I.2. Traitement de la diarrhée chronique chez l'enfant par la pectine.....	72.
I.3. Élimination de métaux toxiques par la pectine et la pectine modifiée.....	73.

I.4. Activités anti-cancéreuses.....	74.
I.4.1 Activités anti-cancéreuses de la pectine modifiée, par interaction avec les galectines-3.....	74.
I.4.2. Activités anti-cancéreuses de la pectine, par activation de la caspase-3.....	75.
I.5. Effets indésirables de la pectine et les contres indications.....	76.
I.5.1. Effet de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux.....	76.
I.5.2. Effet de la pectine sur la biodisponibilité en vitamines.....	77.
I.5.3. Conte indication.....	78.

PARTIE II : PECTINE COMME SUPPORT DE SUBSTANCES ACTIVES

II.1. Pectine et les différentes voies d'administration de médicaments.....	79.
II. 1.1. Intérêt de l'utilisation de la pectine par voie orale.....	80.
II.1.2. Intérêt de l'utilisation de la pectine par voie nasale.....	81.
II.1.3. Intérêt de la pectine par voie oculaire.....	82.
II.1.4. Ciblage du cancer par voie parentérale.....	83.
II.2. Formulations à base de pectine.....	84.
II.2.1. Comprimés.....	84.
II.2.2. Microencapsulation.....	87.
II.2.3. Nanoencapsulation.....	89.
II.2.4. Polyplexes.....	90.
II.2.5. Ingénierie tissulaire.....	91.
II.2.6. Pansements.....	92.

CONCLUSION

Introduction générale

Depuis toujours, les polymères ont suscité un grand intérêt dans divers domaines d'application (médical ; emballage ; agriculture). Cet intérêt vient principalement du fait de leurs qualités pratiques exceptionnelles comme la facilité de mise en œuvre, de leur compétitivité sur les plans fonctionnels (large gamme de propriétés) et de leur coût moins onéreux dans le marché. Un challenge pour les scientifiques (expérimentateurs et/ou modélisateurs) d'en trouver de nouveaux polymères ou de rendre leur fabrication et leur utilisation compatible avec des attentes technologiques et environnementales.

En effet, plusieurs inconvénients sont rencontrés lors de l'utilisation de ceux-ci, mais reste la pollution l'un des problèmes majeurs qui constitue un danger sur l'environnement et sur la santé.

Depuis plusieurs années, les recherches se focalisent sur le développement de polymères biosourcés durables, c'est-à-dire des polymères obtenus à partir de ressources renouvelables, tout en étant à la fois persistants et donc difficilement dégradables. Ainsi, substituer le carbone d'origine fossile par du carbone biosourcé, dit renouvelable ou de « cycle court », peut être considéré comme une stratégie pertinente pour limiter les émissions de gaz à effet de serre dont les répercussions sur le changement climatique sont aujourd'hui réelles.

Dernièrement, on entend parler des biopolymères issus de la biomasse particulièrement et de leurs rôles remarquables dans les applications médicales et ils ont laissé une trace si importante dans la fabrication des médicaments, ils ont prouvé leur capacité de contrôler la livraison du principe actif à partir de son support en prolongement la libération dans le temps ou même guidant la substance active vers sa cible d'action ; et comme excipient aussi (diluants ; liants ; lubrifiants...). Le domaine biomédical a en permanence besoin de nouveaux dispositifs implantables et biodégradables. Pour ces applications, les molécules naturelles présentent l'avantage d'être bien acceptées par l'organisme sans engendrer de réaction inflammatoire ou toxique.

Les polysaccharides constituent une part importante de la biomasse, ils sont connus et exploités depuis de nombreuses années par l'industrie à cause de leur abondance, leurs sources renouvelables, non-toxiques, biodégradables, et sont à l'origine de plusieurs produits dérivés après modifications chimiques et biochimiques.

Parmi ces polysaccharides on cite la pectine, qui possède certaines propriétés thérapeutiques son utilisation apparaît intéressante comme supplément nutritionnel dans la

prise en charge du diabète ou des hyperlipidémies, Intoxications aux métaux lourds, cancer de la prostate... la pectine a fait l'objet de nombreuses études comme support de substances actives et comme excipient.

L'objectif de cette thèse est donc de proposer une vue d'ensemble sur les origines et les propriétés de la pectine, tout en passant en revue ses modifications et ses applications en particulier dans le domaine pharmaceutique.

Le premier chapitre de cette thèse présentera une étude bibliographique des polymères et des biopolymères.

Le deuxième chapitre détaillera des généralités sur la pectine, sa structure et ses propriétés physico-chimiques. Seront également présentées les différentes méthodes d'extraction, et proposera une vue d'ensemble sur les différentes modifications physiques, chimiques et enzymatiques de celle-ci.

Le troisième chapitre portera sur les propriétés pharmacologiques de la pectine et de ses dérivés, les différentes formes galéniques à base de pectine et enfin son intérêt dans les diverses applications pharmaceutiques.

Chapitre I :

Étude bibliographique

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES POLYMÈRES

I.1. Définition

Le terme polymère (du grec polys qui signifie « nombreux, plusieurs » et mères qui signifie « unité, partie ») ; Un polymère est une macromolécule organique ou inorganique, composée de longues séquences de molécules appelées monomères composées principalement de carbone et d'hydrogène (Figure I.1) liées chacune aux autres par des liaisons primaires, le plus souvent covalentes (Houli Amina 2019 / KAL Naima2014).

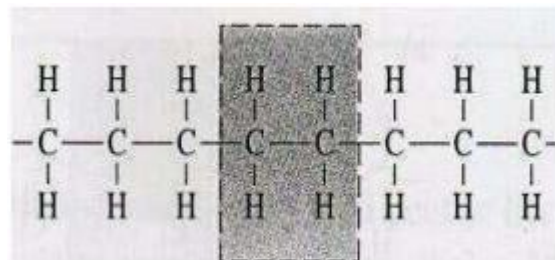


Figure.1: Monomère (KAL Naima2014).

I.2. Classification des polymères.

Il est possible de classer les polymères selon différents critères ; leurs structures, leurs propriétés thermiques et mécaniques, leurs morphologies... .

I.2.1. Classification selon leurs origines.

On distingue :

a- Polymères naturels : Sont obtenus à partir de sources végétales ou animales, ils sont sous forme de fibres végétales comme: le bois, le papier, le coton, le latex.... Ou animales comme le cuir, la soie et le laine (NADJARI Nassima 2021).

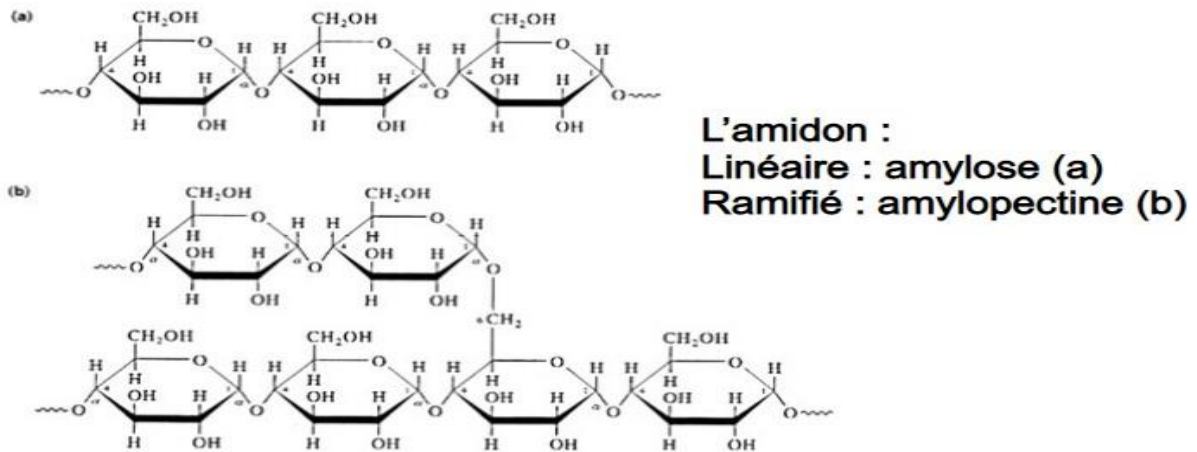


Figure 2. Exemple d'un polymère naturel : l'amidon (Slideplayer).

b-Polymères artificiels: Ce sont ceux résultant de la transformation chimique d'un polymère d'origine naturelle, exemple, la cellulose microcristalline dont le polymère de base est la cellulose (Hadid Siham 2017).

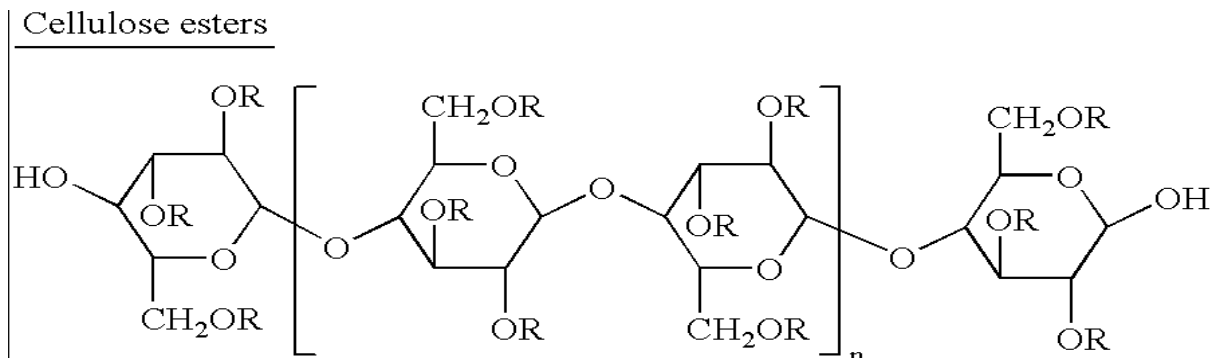


Figure.3 : Exemple d'un polymère artificiel : ester de cellulose (researchgate).

c- polymères synthétiques : Sont entièrement fabriqués par l'homme à partir de molécules monomères qui n'existent pas dans la nature. Les structures réalisées par la synthèse (polymérisation) sont souvent proches de celles des polymères nature (PVC, PE ...) (NADJARI Nassima 2021).

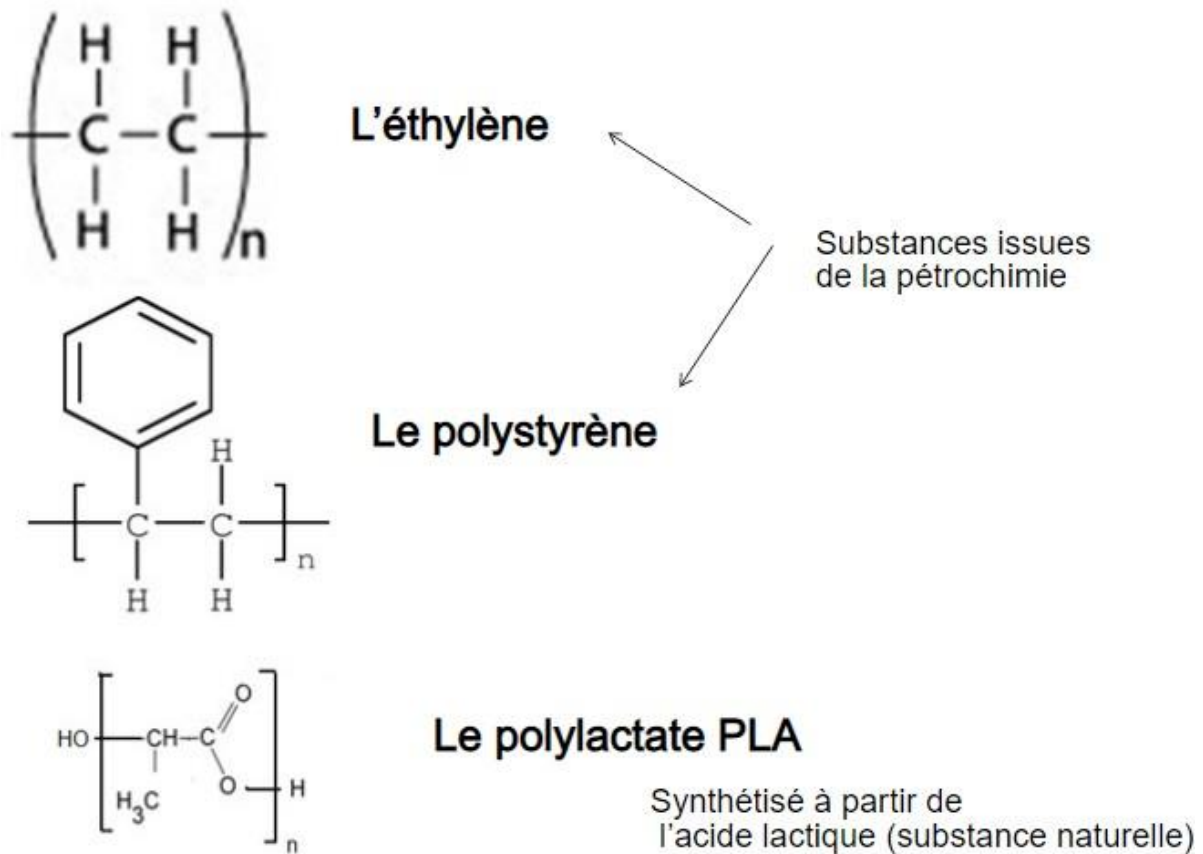


Figure 4. Exemple d'un polymère synthétique : PLA (Slideplayer).

I.2.2. Selon leur structure des chaînes (dimensionnalité) :

a-Polymères linéaires (monodimensionnel) :

Les polymères linéaires sont constitués de grandes chaînes de monomères reliés entre eux par des liaisons covalentes. Ces macromolécules sont liées entre elles par des liaisons secondaires qui assurent la stabilité du polymère. Ces liaisons secondaires sont des liaisons ou ponts hydrogène ou des liaisons de Van der Waal. Lorsque ces liaisons existent, le matériau devient rigide et présente un comportement de solide on peut citer téflon ; polypropylène ; polystyrène (Kahane Amar 2013).

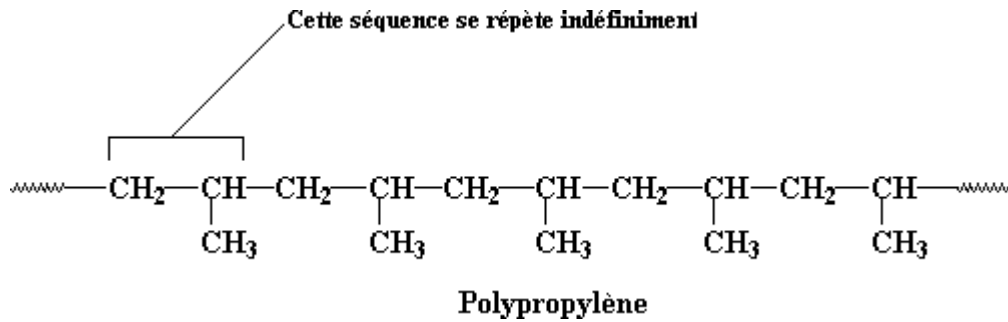


Figure 5. Représentation de la chaîne de polypropylène (les bases).

b- Polymères bidimensionnels :

Lamellaire ou en nappe ils se rencontrent surtout dans le domaine des polymères naturels, on peut citer la kératine de la laine, des cheveux, le graphite (**Benazouz Sana2020**).

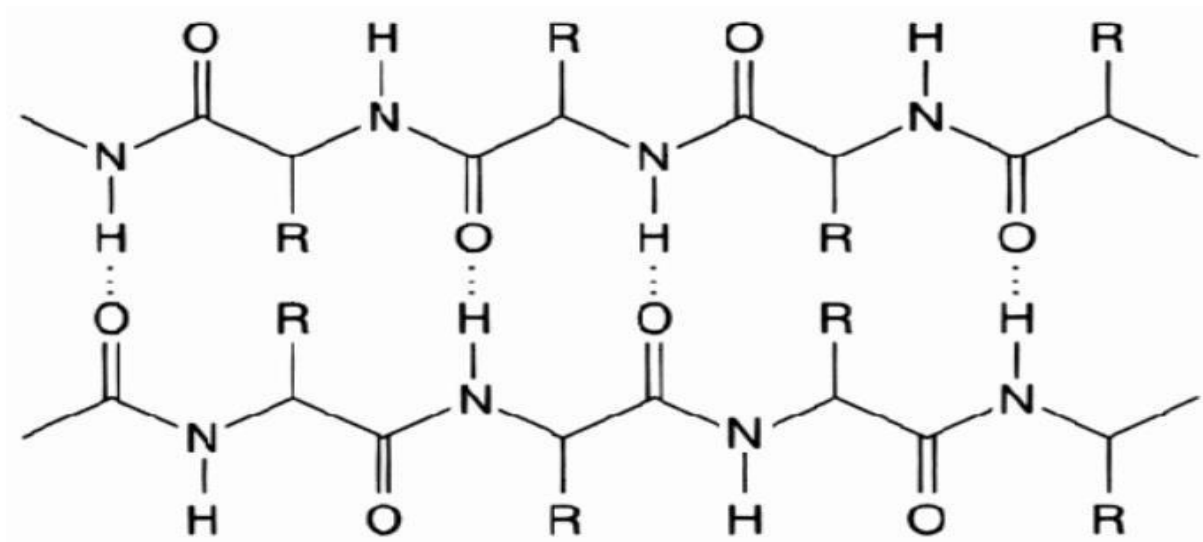


Figure.6 : Représentation schématique d'un polymère bidimensionnel :
(La kératine) (**researchgate**) .

C-Polymères tridimensionnels :

La structure tridimensionnelle peut être obtenue à partir de polymère linéaire, par des réactions de pontage ou réticulations, telle la vulcanisation du caoutchouc, pratiquée pour empêcher les glissements irréversibles des chaînes, réalisant ainsi une bonne élasticité par formation de ponts

soufre ; lorsque le matériel élastique est soumis à une contrainte, il se déforme, le retour à son état initial est assuré dès la cessation de cette contrainte (Benazouz Sana2020).

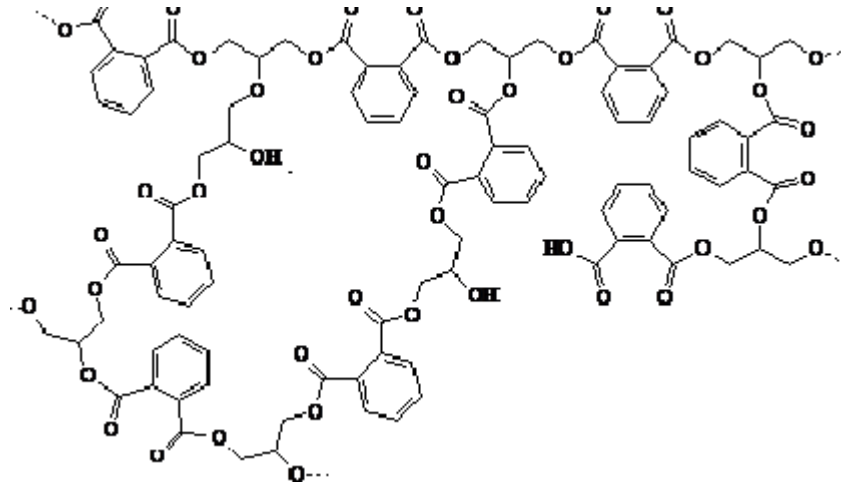


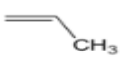
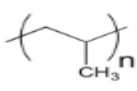
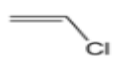
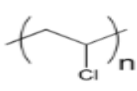
Figure.7 : Représentation schématique d'un polymère tridimensionnel : les résines glycérophtaliques (Benazouz Sana2020).

I.2.3. Classification selon la structure chimique :

La structure chimique des motifs permet une classification des composés macromoléculaires en homopolymères et copolymères.

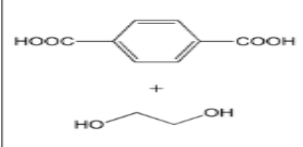
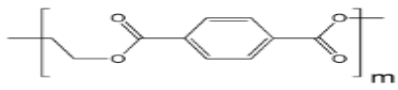
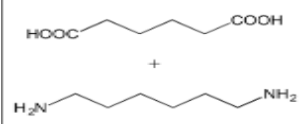
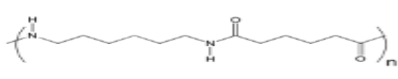
a- Les homopolymères: Sont des polymères qui ne possèdent qu'une seule unité, ces homopolymères sont des longues chaînes formées par la répétition d'un monomère, leurs propriétés mécaniques, écoulement à l'état fondu, optique, sont dues à la structure chimique des monomères et à la longueur des chaînes. Il existe au sein des homopolymères différentes familles, on trouve : les homopolymères linéaires, branchés et étoilés (METHIA Akli 2017).

Tableau.1 : Structure de quelques homopolymères (Thierry Hamaida2016).

monomère		polymère	
formule	nom usuel	unité de répétition	nom usuel
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	éthène (éthylène)	$-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n^{(1)}$	polyéthylène
	propène (propylène)		polypropylène
	chlorure de vinyle		poly(chlorure de vinyle)

b- Les copolymères: Les éléments de base servant à la formation de macromolécule, peuvent être de sortes différentes, ce qui aboutit à un produit final appelé « copolymères » on peut distinguer plusieurs famille comme : le mode statistique, alterné, séquencé et greffé (Abdesselam Bouchra 2018).

Tableau.2 : Quelques exemples de structures chimiques de copolymères (Thierry Hamaida2016).

copolymère alterné		
monomères		unité de répétition des macromolécules nom usuel du polymère
 <p>HOOC-C₆H₄-COOH + HO-CH₂-CH₂-OH</p>	<p>Acide téréphthalique + éthylène glycol</p>	 <p>poly(éthylène téréphthalate) (PET)</p>
 <p>HOOC-(CH₂)₄-COOH + H₂N-(CH₂)₆-NH₂</p>	<p>acide adipique + hexaméthylène diamine (hexane-1,6- diamine)</p>	 <p>polyamide 6,6 (PA 6,6)</p>

I.2.4. Classification selon leurs morphologies :

a-Polymères cristallins: L'état cristallin est caractérisé par l'existence d'un ordre à grande distance. Les chaînes ayant adopté une conformation régulière en zigzag plan ou en hélice, s'empaquettent de façon ordonnée et compacte. On connaît une grande diversité de formes cristallines mais la plus répandue est la lamelle.

b-Polymères semi-cristallins: Le polymère semi-cristallin comporte donc deux phases :

- ❖ La phase amorphe.
- ❖ La phase cristalline (qui est plus dense que la phase amorphe) (**Cédric Lusseau2004**).

c-Polymères amorphes: cas le plus fréquent.

Un composé amorphe est un composé dans lequel les atomes ne respectent aucun ordre à moyenne et grande distance, ce qui le distingue des composés cristallisés. Les verres, les élastomères et les liquides sont des composés amorphes (**fr-academic**).

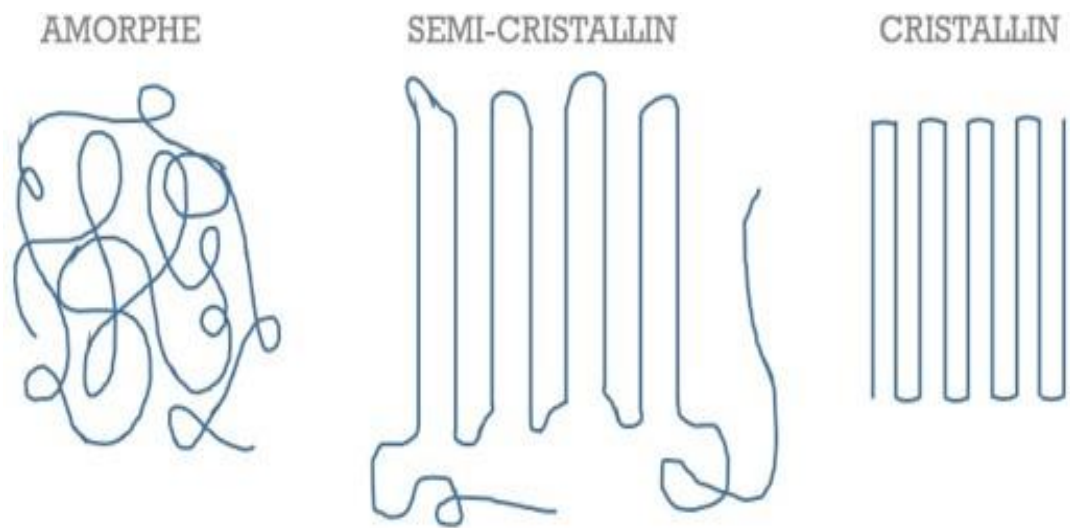


Figure.8 : Schéma simplifié des trois états structuraux des polymères (**Polymère expert**).

Tableau.3 : comparaison entre polymère amorphe et polymère semi-cristallin (**techno-science.net**).

Paramètres	Polymères amorphes	Polymères semi-cristallins
Structure du polymère	Inorganisés : chaînes très ramifiées, désordonnées ou en pelotes	Organisées : chaînes alignées, ordonnées et symétriques

Propriétés mécaniques	Tenue au fluage et au choc, difficile à étirer (peu de fibres ou de films)	Résistance à la fatigue dynamique, bonnes propriétés d'écoulement (possibilité de fabriquer des fibres et des films)
Propriétés optiques	Transparents quand ils ne sont pas modifiés, chargés ou colorés	Translucides ou opaques
Propriétés thermiques		Point de fusion franc
Propriétés chimiques		Bonne tenue chimique en particulier aux hydrocarbures et solvants
Domaine de température d'utilisation	< Tg	Entre Tg et (Tf)
Domaine de température de déformation	> Tg	> Tf
Exemples	PMMA	PP, PEhd, PET

Tg : température de transition vitreuse

Tf : température de fusion

PMMA : Poly méthacrylate de méthyle.

PP : Polypropylène

PEhd : polyéthylène

PET : polyéthylène téréphtalate

I.2.5. Classification selon le comportement thermique : Les polymères sont souvent classés d'après leurs propriétés thermodynamiques en trois types :

a- Les thermoplastiques: Ils sont constitués de macromolécules linéaires ou ramifiées, la cohésion entre les chaînes moléculaires est assurée par des liaisons secondaires (Van de Waal ou hydrogène...), ils sont sensibles à l'effet de la température et des solvants, l'arrangement des chaînes peut leur conférer une structure soit amorphes, soit semi cristallin (BOUDJELKHA Mohammed 2017).

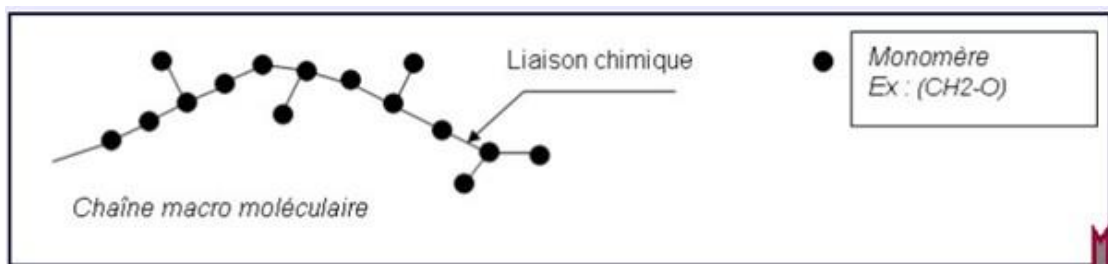


Figure.9 : Structure des thermoplastiques (Conceptec.net 2017).

b- Les thermodurcissables: Ou thermo durs sont des matières réticulées (macromolécules tridimensionnelles). Au cours de leur transformation la structure finale des macromolécules est obtenue par des réactions chimiques irréversibles, exemple : résines phénol/formol (KADRI Nabila 2020).

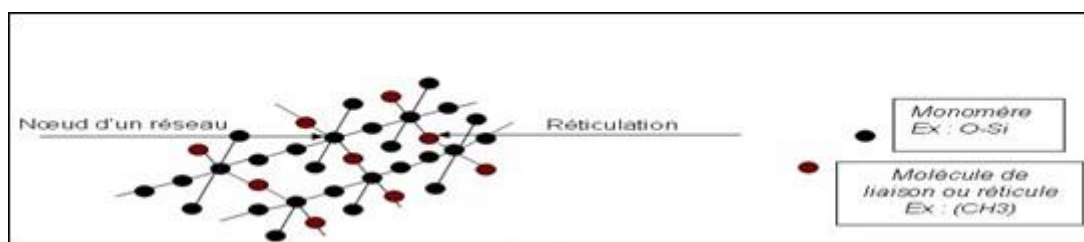


Figure.10 : Structure des thermodurcissables [19].

c -Élastomère : Ce sont des polymères de haute masse moléculaire à chaînes linéaires peu réticulées ; le déplacement entre chaînes n'est pas limité, on peut donc obtenir de grandes déformations élastiques réversibles (en traction jusqu'à 1000%). C'est la propriété

fondamentale des élastomères. Pour obtenir un tel comportement il faut utiliser les élastomères à une température supérieure à leur température de transition vitreuse. L'élasticité de ces polymères est d'origine entropique : au repos, les chaînes polymériques sont pelotonnées en désordre. Elles s'ordonnent lorsqu'on les étire, et retournent donc à l'état de pelote statistique lorsque cesse la tension (**Haroun Rachida2017**).

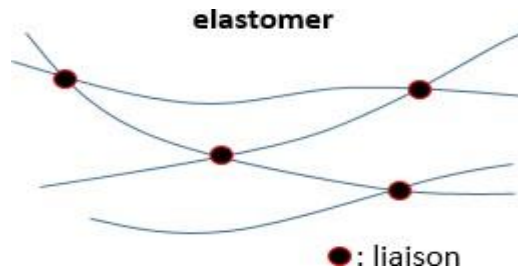


Figure 11. Structure des élastomères (**Dr Abdolmohammadi Akbar2015**).

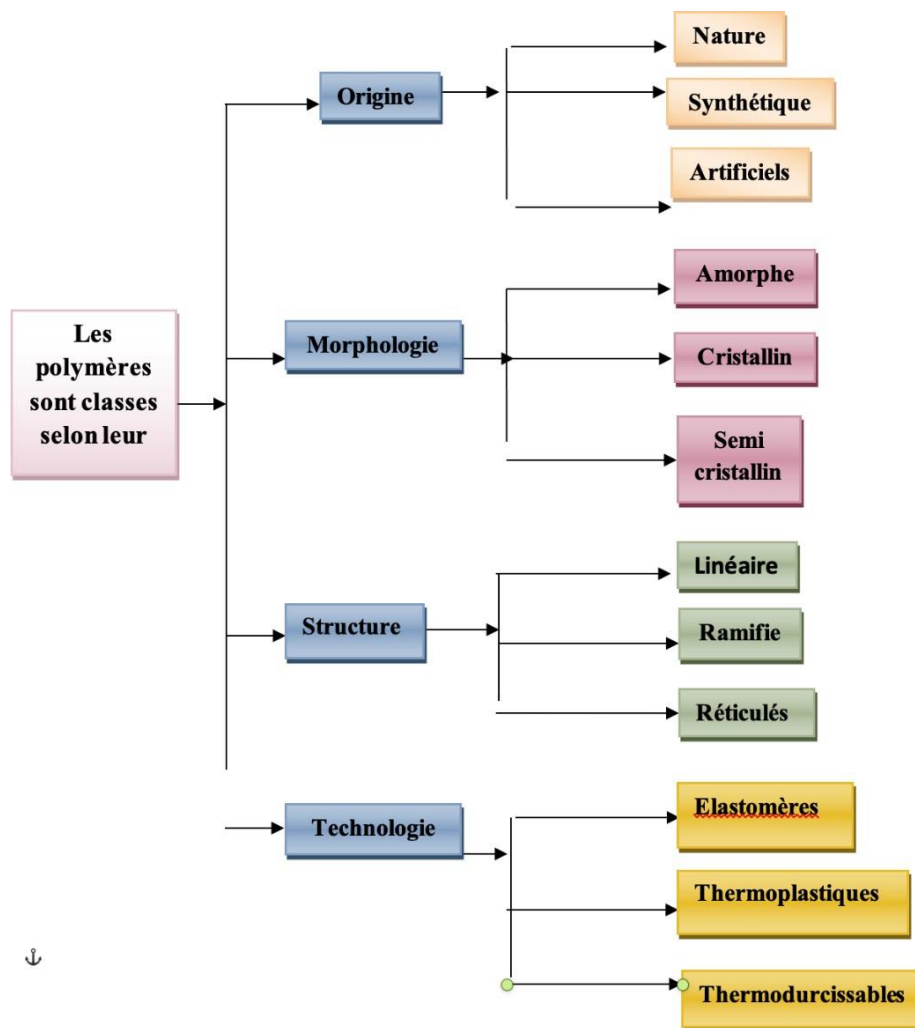


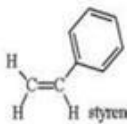




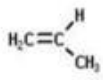



Figure 12. Principales classes des polymères.

I.2.6. Selon leur domaine d'application.

Il est difficile de proposer une classification exhaustive. Toute la variété des propriétés a multiplié les applications des polymères, comme matériaux en particulier ; polystyrène ; les polyamides ; les polymères thermostables ; adhésifs...etc

Tableau.4 : Quelques polymères avec leurs applications. (Houili Amina 2019 /BENAMAR Dalila 2013).

Monomère	Code	Polymère	Exemples d'application
Éthène $H_2C=CH_2$	 LDPE  HDPE	polyéthylène $\left(\begin{array}{cc} H & H \\ & \\ -C & -C- \\ & \\ H & H \end{array} \right)_n$	-Récipients souple crème hydratante -Matériaux d'emballage -Prothèses médicales -Plaques d'impacts -cathéters, orthèses
Styène 	 PS	Polystyrène 	-Boite de petri, pipette -Caisse isotherme pharmaceutiques - pochette isotherme pour les patients
Chlorure de vinyle 	 PVC	Polychlorure de vinyle	-Fabrication de poches urine - poches à sang -Tubes, sondes...etc.
Propène 	 PP	Polypropylène	-Les seringues -Les inhalateurs et les pompes -Les conditionnement comme les boites ,les couvercles et distributions - tubes flexibles, raccords...etc.

PARTIE II : LES BIOPOLYMÈRES

Depuis le début du siècle dernier le développement de la science des polymères s'est accompli grâce aux progrès de la chimie. La chimie apporte des fonctions nouvelles et des stratégies capables de remplacer les matériaux toxiques ou non-biodégradables issus de la pétrochimie par des nouveaux matériaux biosourcés comme les biopolymères, les polysaccharides qui présentent une source d'innovation à fort potentiel qui répondre aux nouveaux besoins de l'industrie dans les applications biomédicales ; pharmaceutiques ou environnementales **(RAGGAB Roufaïda 2021 /Alia Nessrine 2019)**.

Les biopolymères sont donc des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétisés à partir de ressources renouvelables. Ces polymères connaissent depuis quelques années un réel essor du fait de leurs origines biologiques et surtout de leur caractère biodégradable. Il important de différencier un biopolymère ou polymère biosourcé qui est issu de ressources renouvelables et un polymère biodégradable qui peut issue d'origine pétrochimique pouvant être biodégradé. Les polymères biodégradables ou biopolymères peuvent être produits à partir de ressources renouvelables et fossiles **(Touait Fatima 2019)**.

L'utilisation des biopolymères dans le domaine de la santé prenez une place important ; comme les protéines sont principaux composants de nombreux tissus et ont donc été largement utilisées biomatériaux pour les sutures, agents hémostatiques ; la gélatine a été utilisée pour revêtements et la micro-encapsulation de divers médicaments pour les les applications biomédicales ; la chitine et ses dérivés ont été utilisés comme porteurs de médicaments et agents anti-cholestérolémiques etc **(Fettane Khadidja 2020)**.

Tableau.5 : Notions de renouvelabilité et de biodégradabilité pour les biopolymères **(Jean-Luc Wertz 2011)**.

Origine du matériau	Biodégradabilité	Exemple
Renouvelable	Biodégradable	Polyhydroxyalkanoates (PHA) ; PLA, amidon
Non renouvelable	Biodégradable	Polycaprolactone (polyester aliphatique)
Renouvelable	Non biodégradable	Polyéthylène à base végétale
Non renouvelable	Non biodégradable	Polyétheréthercétone (PEEK ; biocompatible)

II.1. Définition de la biodégradabilité et les facteurs qui influencent la biodégradation.

Un produit est dit biodégradable lorsqu'il est détruit assez rapidement par un agent biologique quelconque et, est transformé en molécules plus petites et plus simple. La biodégradabilité d'une substance est un des paramètres les plus importants pour caractériser son impact environnemental : un polymère biodégradable est décomposé par des microorganismes et le produit final étant l'eau (H₂O), le dioxyde de carbone (CO₂), le méthane (CH₄) et une nouvelle biomasse moins polluante voire non toxique pour l'homme et l'environnement (**Hadid Siham 2017**).

Par ailleurs, le concept d'un « polymère biodégradable acceptable pour l'environnement » a été introduit par Swift (1994). Par conséquent, la définition de la biodégradation doit introduire, en plus du degré de biodégradation, l'impact des produits de dégradation sur l'environnement (**S. Grima 2002**).

Kaplan et al, Van der Zee , ont montré qu'il existe trois éléments indispensables pour la biodégradation:

1- La présence de microorganismes : la base de tout processus de biodégradation est l'existence de microorganismes capables de synthétiser des enzymes actives sur le polymère ciblé, afin d'initier le processus de fragmentation et de minéralisation des monomères et des oligomères formés par ce processus (**IDIR Fahem 2015**).

2- L'environnement : certains facteurs sont indispensables au processus de biodégradation, comme la température, l'humidité, les sels minéraux, l'oxygène, le paramètre le plus significatif étant l'humidité (**IDIR Fahem 2015**).

3- Le substrat : la structure du polymère influence le processus de biodégradation. Ces facteurs structuraux comprennent les liaisons chimiques, le degré et le type de ramification, le degré d'hydrophobie, la distribution des masses moléculaires, la cristallinité ainsi que d'autres aspects morphologiques (**Nemiche Nardjesse 2019**).

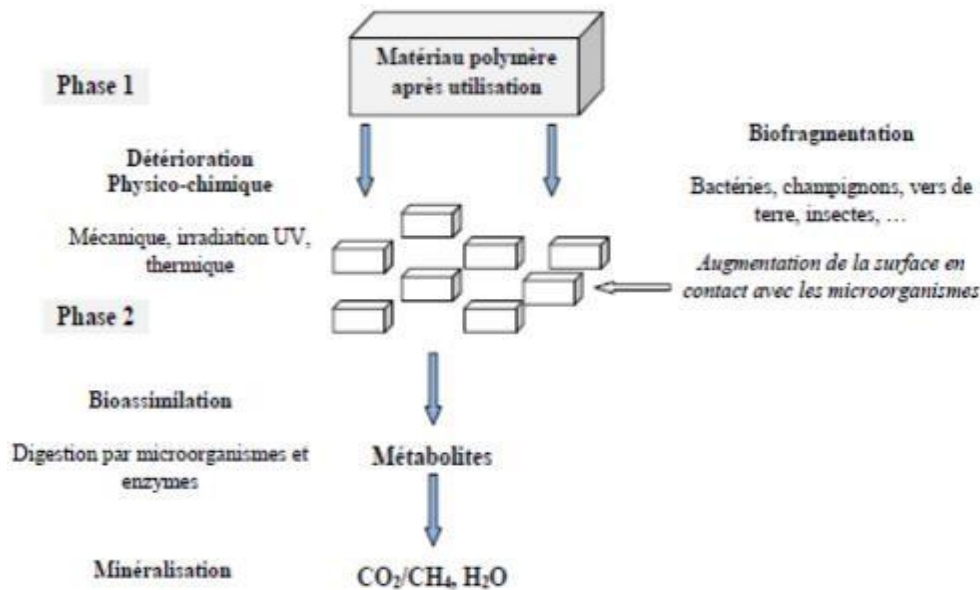


Figure.13 : Mécanisme de biodégradation des polymères (Nemiche Nardjessse 2019).

La biodégradation est influencée par un certain nombre de facteurs qui pourraient être regroupés en quatre catégories :

II.1.1. Physico-chimie du milieu de dégradation et biodégradation :

Certains facteurs sont déterminants non seulement pour la croissance des micro-organismes intervenant dans la dégradation mais aussi pour le matériau amené à être dégradé. Citons notamment la température [34-36], l'humidité [35], le pH [37], la présence ou non d'oxygène et l'approvisionnement en différents nutriments (Zoubida Saadi 2015).

II.1.2. Les paramètres microbiologiques du milieu de dégradation :

La présence de micro-organismes/enzymes spécifiques dans le milieu de dégradation va accroître le processus de dégradation. Les micro-organismes suivant le cas, donneront lieu à une dégradation aérobie ou anaérobie (bactéries, cyanophycées) (DOUAFER Amina 2019).

II.2. Processus de biodégradation :

Les processus mis en jeu lors de la biodégradation ont été identifiés. Une première phase est une détérioration du produit, sous l'influence d'actions extérieures : mécaniques comme le broyage, chimiques comme l'irradiation par les ultra-violets ou thermiques comme la phase de pasteurisation en compostage. Durant cette étape, des champignons microscopiques et des bactéries ou d'autres êtres vivants (vers de terre, insectes) peuvent aussi fragmenter le produit

: on parle alors de bio fragmentation. Cette première étape est très utile car elle a pour résultat l'augmentation de la surface du matériau en contact avec les microorganismes intervenant dans la deuxième phase. Celle-ci correspond à la biodégradation proprement dite. Des microorganismes attaquent et digèrent le produit, lequel est transformé en métabolites qui sont assimilés par les microorganismes. Cette deuxième phase est souvent concomitante de la première. Ces processus sont illustrés à la figure (II.1) (Delphine RUTOT 2004).

Tableau 6. Critères d'utilisation des polymères biodégradables.

- Utilisation à courte durée de vie et jetable
- Risque de contamination des matériaux rendant difficile le triage et le recyclage des déchets
- Application à court terme en contact avec le sol
- Applications qui nécessitent des précautions d'hygiène et de stérilisation dans le domaine médical
- Les sacs de traitements des déchets pour compostage
- D'une manière générale pour les applications, où il est difficile de contrôler les déchets

II.3. Définition des biopolymères.

Les biopolymères sont obtenus à partir de polymères naturels (biodégradables), de polymères synthétiques susceptibles d'être attaqués par des micro-organismes, ou d'un mélange des deux familles. Un micro-organisme est un être vivant de taille microscopique ; il est présent dans toute la nature, utile dans les biotechnologies. On distingue deux groupes principaux :

- Les procaryotes, comme (bactéries, cyanophycées).
- Les eucaryotes, comprennent les protozoaires, les algues unicellulaires, les champignons

(L. Behloul 2015).

II.3.1. Classification des biopolymères.

Il existe plusieurs familles de polymères biodégradables qui peuvent être classées selon divers critères. D'une manière générale, les polymères biodégradables peuvent être classés selon deux principales familles :

- Les biopolymères issus de ressources non-renouvelables (issues de la pétrochimie).
- Les biopolymères issus de ressources renouvelables (AMOURA Sid Ali 2014).

II.3.1.1. Les biopolymères issus de ressources non-renouvelables.

Ce sont des polymères fabriqués à partir de monomères non renouvelables issus de ressources fossiles. Ils sont donc biodégradables mais ne proviennent pas de ressources renouvelables. Dans cette catégorie de biopolymères, il y a des matériaux fragmentables, des matériaux biofragmentables, et des matériaux biodégradables.

✓ **Ces matériaux fragmentables** : Sont dits oxodégradables. Des additifs de dégradation ou des agents oxydants sont ajoutés aux résines de polymères pour leur donner la capacité à se fragmenter en fin de vie. Ces additifs sont basés sur des catalyseurs chimiques contenant des métaux tels que le cobalt, le manganèse, le fer, ou des matières organiques qui peuvent permettre la fragmentation des polymères avec une oxydation chimique. Ils contiennent souvent des métaux lourds et des contaminants toxiques qui ne répondent pas aux normes ni aux labels sur la biodégradabilité. De plus, les plastiques issus de cette fragmentation pourraient migrer dans des eaux et d'autres écosystèmes. Ces fragments resteront dans l'environnement. Ils ne sont pas donc une solution aux problèmes de déchets, mais plutôt une conversion de contaminants visibles : les déchets plastiques vers des contaminants invisibles : les fragments de plastiques (Mitantsoa Julie 2019).

✓ **Ces matériaux biofragmentables** : Sont obtenues à partir de l'association de polymères naturels biodégradables comme l'amidon, le chitosane ou la cellulose et de polymères traditionnels d'origine pétrochimique tels que le polyéthylène. L'ajout de polymères naturels favorise la biodégradation de ces matériaux. Ainsi, des catalyseurs ou pro-dégradants peuvent être ajoutés pour provoquer la rupture chimique des chaînes, permettant aux microorganismes de consommer l'amidon en laissant un polymère biofragmenté (Élyse Rémy 2014).

✓ **Ces matériaux biodégradables** : Sont des polymères biodégradables dans l'environnement. Ils sont obtenus à partir de polymères de synthèses biodégradables. Par exemple le polycaprolactone (PCL) peut être biodégradés par des microorganismes de la nature. Le PCL est un polyester synthétisé issu du pétrole, résistant à l'eau, l'huile, les solvants et le chlore, dont la structure contient une fonction ester ; la présence de l'oxygène rend le PCL dégradable par hydrolyse grâce à l'action d'enzymes abondants dans le sol (**Élyse Rémy2014**).

II.3.1.2. Les biopolymères issus de ressources renouvelables.

Les ressources renouvelables peuvent être de natures végétales, animales, et microbiennes (levures, bactéries, etc). Ces biopolymères biodégradables issus de ressources renouvelables peuvent être classés en trois catégories :

- ✓ Les biopolymères produits par des micro-organismes tels que les bactéries, les Champignons et les algues.

- ✓ Les biopolymères synthétiques à partir de monomères renouvelables comme le Polylactide .

- ✓ Les biopolymères issus de la biomasse c'est-à-dire produits par des êtres vivants (végétaux, algues, animaux, fongiques, etc.) (**Enbelad Fatima 2021**).

a-Les biopolymères produits par des micro-organismes.

Les biopolymères produits par des micro-organismes sont issus de la fermentation microbienne qui consiste à la fabrication « in situ » de polymères qui s'accumulent dans le cytoplasme de certaines bactéries en état de fermentation, qui utilisent principalement des matières fermentescibles comme le sucre et l'amidon, pour produire des polyesters .Ces polyesters naturels proviennent de survie de certaines variétés de microorganismes qui les accumulent et les conservent en tant que source de carbone et de réserve énergétique intracellulaire. Parmi ces biopolymères, on distingue principalement les polyhydroxyalcanoates (PHA) et les polyhydroxybutyrates (PHB) qui sont les plus connus et couramment étudiés (**BOUDJEMA Hayet 2016**).

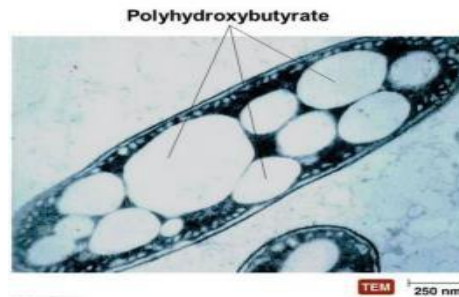


Figure.14: Granules de polyhydroxybutyrate (PHB) amorphes dans le cytoplasme de la bactérie *Azotobacter chroococcum* Image MET (Microscope Electronique en Transmission)

(Enbelad Fatima 2021).

b-Les biopolymères synthétiques à partir de monomères renouvelables.

Ils sont obtenus par voie fermentaire, on les appelle biopolymères synthétiques ou chimiosynthétiques en raison de leur mode de fabrication. En effet, celui-ci consiste en une polycondensation (chauffage) de monomères naturels ou identiques aux naturels. Le plus connu est le PLA (poly acide lactique). Le monomère (exclusivement l'acide lactique) nécessaire à la synthèse du PLA est obtenu par fermentation bactérienne à partir des ressources renouvelables (Ghouafria imene 2018).

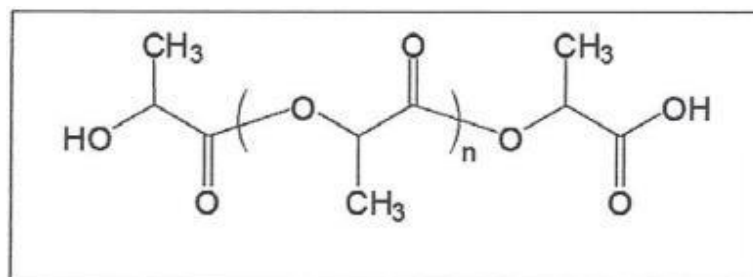


Figure 15. Structure chimique poly acide lactique (Ghouafria imene 2018).

c-Les biopolymères issus de la biomasse.

Ce sont des biopolymères directement extraits de la matière organique d'origine végétale ou animale ou microorganismes. Il existe plusieurs polymères naturels. Cette famille de polymères est composée de trois sous familles :

- La famille des polysaccharides : comme l'amidon dont les sources principales sont le maïs, le blé et la pomme de terre, la pectine (fruits...) (BOUZAK FATMA2020).

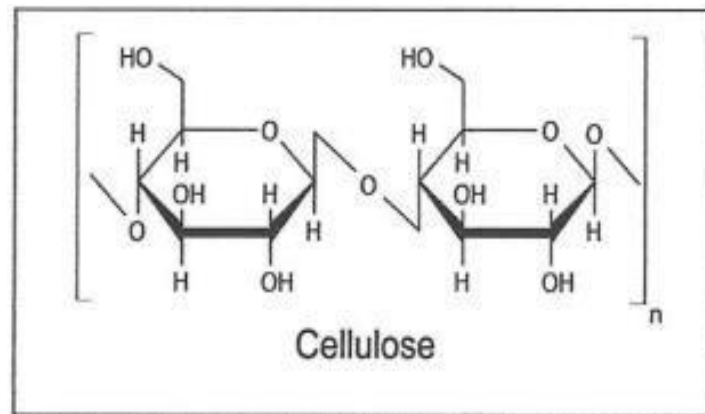


Figure 16. Structure chimique de la cellulose (Ghouafria imene 2018).

- La famille des protéines : qui sont issues des plantes
 - Oléagineuses (colza, tournesol, soja), des protéagineux (pois, fèves, pois chiches), du son des
 - Céréales (gluten du blé), de tissus animaux (collagène, gélatine) ou de produits Animaux (caséine) (BOUZAK FATMA2020).

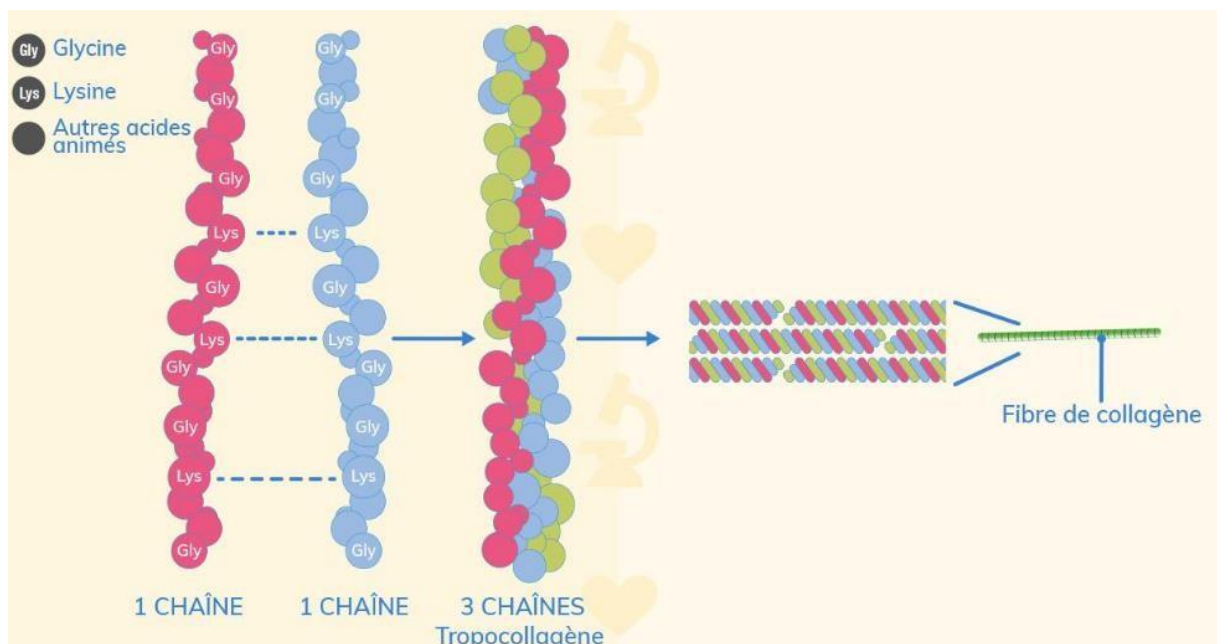


Figure.17 : Synthèse et structure du collagène (Penser Santé).

- La famille des élastomères hydrocarbonés : produits par les plantes (caoutchouc naturel).

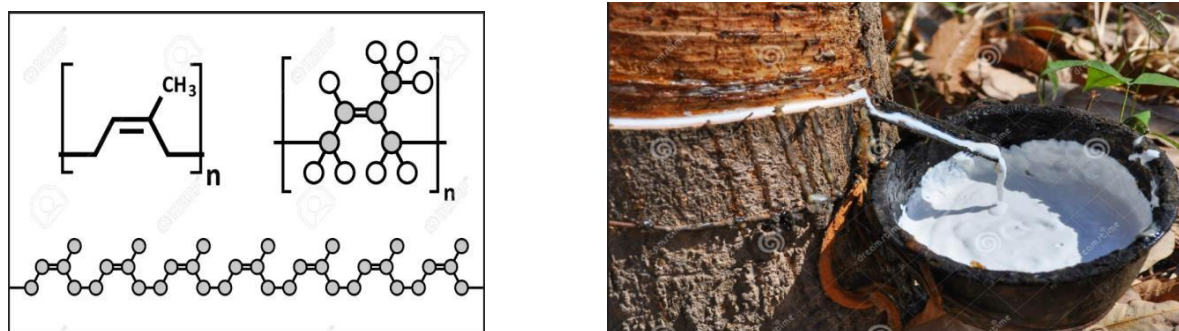


Figure 18. Extraction du caoutchouc et sa structure (Wikipedia)

Tableau 7. Grandes classes de biopolymères (Jarroux, 2012) (L.Bouzidi2017).

Classes	Descriptions	Exemples de biopolymères
Polysaccharides (plantes/animaux)	Glucides ou sucres complexes constitués de plusieurs monosaccharides (glucides ou sucres simples) liés entre eux.	Amidon, Cellulose, Alginate, Chitosane, Agar, Pectine, Gommés, Carraghénane.
Polysaccharides (issus des bactéries)		Xanthane, Dextrane, Gellane, Curdlan, Pullulane, Elsinane.
Protéines et polypeptides	Macromolécules biologiques composées d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques.	Polyacide aminé, Collagène Gluten, Caséine, Soja, Glycoprotéine, Zéine.
Polyesters (synthétisés par des bactéries)	Polymères dont les motifs répétitifs de la chaîne principale contiennent la fonction ester.	Poly (acide lactique) (PLA) Polyhydroxyalcanoate (PHA)
Polyphénols	Molécules présentant plusieurs groupements phénoliques.	Lignines, Tanins, Acides humiques
Polynucléotides et nucléotides	molécules composées de plusieurs nucléotides. Certains nucléotides forment la base de l'ADN et l'ARN.	Adénosine-5'-triphosphate (ATP) Adénosine-5'-monophosphate (AMP)

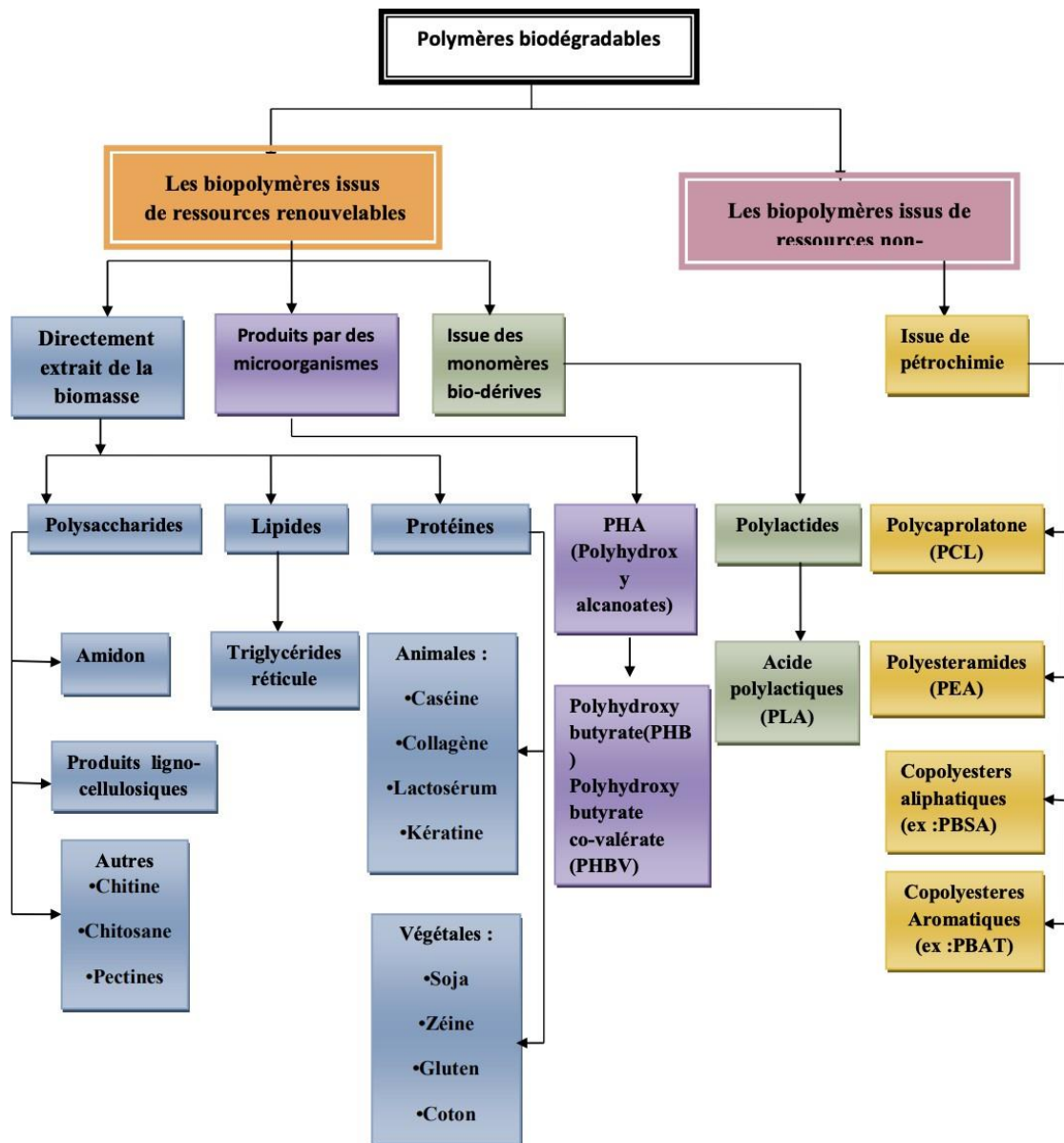


Figure 19. Classification des biopolymères (Youcef Maria 2018).

II.3.2. Propriétés des biopolymères.

De par leur structure chimique, les biopolymères présentent des propriétés particulières et intéressantes utilisés dans des domaines très variés tels que l’emballage, l’agriculture, la construction, l’automobile, l’électronique et le textile. Ils sont également employés pour des

applications à forte valeur ajoutée dans le domaine médical (implants vasculaires, fils de suture, vis et broches, ligaments artificiels...) (MOKRANI Nadir2013).

II. 3.2.1. propriété de la biodégradabilité.

A ce jour, le terme biodégradable est donné aux polymères d'origine naturelle c'est-à-dire réservé aux biopolymères qui ont la capacité de se dégrader sous l'action de microorganismes. Leurs décompositions moléculaire et chimique conduisent à la formation de CO₂ et d'H₂O en présence d'oxygène (ou à la formation de CH₄, CO₂ et d'H₂O en milieu anaérobie, plus une nouvelle biomasse (MOKRANI Nadir2013). Détails (II.1 ; II.2).

II. 3.2.2. Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau.

La plupart des biopolymères comme l'amidon, la cellulose et les protéines sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau. Ces propriétés sont dues notamment à la présence de fonctions polaires hydroxyle et/ou amine qui ont une forte réactivité avec l'eau par formation de ponts hydrogènes, ce qui leur confère aussi une propriété antistatique (Auras et al., 2004).

La perméabilité à la vapeur d'eau pourrait être un inconvénient dans certaines applications, notamment pour les emballages alimentaires. Par exemple, les viennoiseries ne peuvent pas se trouver dans un endroit trop humide pour conserver leur fraîcheur. Par contre, pour certains types d'emballage, elle est avantageuse. Quelques exemples des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères sont donnés dans Tableau II.4 (Petersen et al., 1999).

Tableau.8 : Perméabilité à la vapeur d'eau de quelques biopolymères (Radja MEGHERBI2021).

Polymère	Exemple	Perméabilité à la vapeur d'eau (g.m ⁻² .j ⁻¹ .atm ⁻¹)
A base d'amidon	MATER-BI	250 -1000
D'acides lactiques	NATUREWORKS	325
A base de cellulose	NATUREFLEX	30 -600

II.3.2.3. Biocompatibilité et biorésorbable

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. La réponse biologique d'un matériau dépend de 3 facteurs ; Ses propriétés, la caractéristique de l'hôte et la demande fonctionnelle pour le matériau.

Les biopolymères par leur origine naturelle remplissent logiquement cette fonction et les implants médicaux en matériau inerte comme les céramiques sont de plus en plus remplacées par des polymères d'origine naturelle.

En plus de la biocompatibilité, on recherche également pour des applications médicales spécifiques des matériaux biorésorbables pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacés par après par un tissu vivant. Les biopolymères sont dégradés naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse (enzymatique) et libèrent des molécules assimilables et non toxiques. En pharmacologie, les médicaments à libération contrôlée sont des exemples d'application où la biorésorbabilité des polymères joue un rôle important comme illustrée à la figure II.8 (ZIDAT Siham 2021).

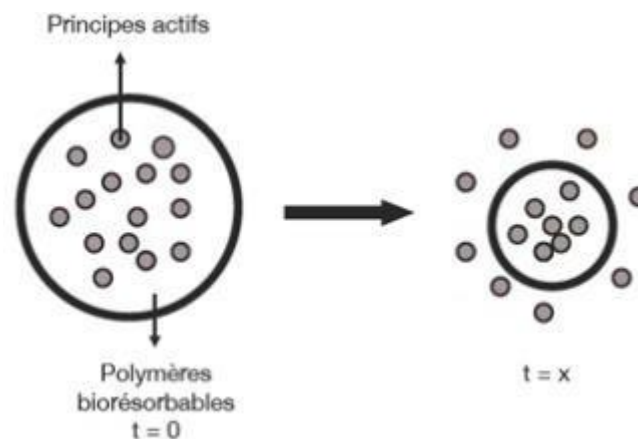


Figure.20. Libération contrôlée des principes actifs (ZIDAT Siham 2021).

II.3.2.4. Propriétés chimiques.

La présence de fonctions chimiques sur les molécules leur attribue des propriétés particulières et des facilités à réagir avec d'autres molécules. Leur réactivité est due à la présence des

fonctions alcool, acide, amine ou aldéhyde qui réagissent facilement grâce à leur site nucléophile et électrophile.

La présence de certaines insaturations et des groupements hydroxyles sur les chaînes alkyles des triglycérides permet leur fonctionnalisation et conduit à la formation de polyuréthanes, polyamides ou polyesters.

Une autre particularité des biopolymères est l'existence de stéréo-isomères due à la présence de carbone asymétrique sur certains bio-monomères comme l'acide lactique. Cette propriété influence les propriétés physiques des polymères. Dès lors, on peut modifier les propriétés physiques et mécaniques des polymères ainsi que leurs applications. Dans l'exemple du PLA, suivant la proportion des formes L et D, la structure du polymère est différente. Un PLA à plus de 93 % de la forme L présente une structure semi-cristalline par exemple tandis qu'un PLA contenant moins de 93 % de forme L possède une structure amorphe (**Carmen Pascale 2012**).

II.3.3. Application des polymères biodégradables

Les applications des biopolymères reposent sur leur principale propriété qui consiste en leur caractère biodégradable, en plus ne sont pas polluants, ils peuvent même être compostés et donc servir à favoriser la croissance d'autres végétaux.

Le plus souvent, bon nombre de ces biopolymères sont utilisés en tant que biomatériaux dans le domaine médical, en agriculture, en sports et aussi dans l'emballage alimentaire. Ces biopolymères sont aussi utilisés comme mousses et chips d'emballage, vêtements textiles jetables ou dans le traitement des eaux polluées dans le cas de la chitine et du chitosan.

Mais les trois grands domaines d'application des biopolymères émergent sont :

- ✓ le domaine médical
- ✓ le domaine agricole
- ✓ l'emballage (**Badaoui Fouzia 2012**).

II.3.3.1. En médecine et pharmacie

Les premières applications des biopolymères sont médicales d'autant plus que leurs coûts élevés de départ se justifient dans ces applications à haute valeur ajoutée. Leurs propriétés de biocompatibilité et de biorésorbabilité associées à leur résistance mécanique sont très importantes pour assurer les fonctions attendues dans ce domaine. Plusieurs types de biopolymères sont actuellement employés dans le domaine médical. Les polyesters de synthèse tels que les polylactides (PLA) et les polyglycolides (PGA) ainsi que leurs copolymères

polylactides-co-glycolides (PLGA) sont connus et utilisés pour les fils de suture et les implants médicaux. Ces biopolymères sont bien tolérés et ne présentent aucune toxicité pour l'organisme.

D'autres biopolymères comme les polyhydroxyalcanoates (PHA), la cellulose ou les polyacides aminés conviennent aussi pour les applications médicales (**Holy Nadia 2020**).

Tableau 9. Les applications médicales des biopolymères (**Badaoui Fouzia2012**).

Biopolymères	Application médicales
Polyhydroxyalcanoates (PHA)	Fil de suture ; galénique ; implant vasculaire ; vêtement et accès soire médicaux ; ostéosynthèse
Polyglycolides (PGA)	Fil de suture ; clip ; agrafe et adhésif
Polyacides(PLA) PLLA	Fixation orthopédique attache ; vis et broche ; ligament et tendon artificiels ; matrice de régénération de tissu ;galénique
Polyglactine(PLA PGA) Polydioxanone	File de suture ; fixation orthopédique ; vis et broche ; ligament ;tendon et vaisseau artificiel
Cellulose	Encapsulation de médicaments ; membrane d hémodialyse
Alginates	Encapsulation de médicaments ; implantation cellulaire
Polyaspartates	Encapsulation de médicaments ; Fil de suture ; peau artificielle
Poly lysine	Encapsulation de médicaments ; Biosenseur ; bactéricides

II. 3.3.2. Applications agricoles.

Depuis l'introduction de films plastiques en 1930-1940 comme films agricoles (les serres agricoles), l'utilisation de polymères en agriculture n'a cessé d'augmenter. Les différentes applications sont :

- ✓ la libération contrôlée de pesticides et de nutriments
- ✓ Le conditionnement de sols
- ✓ la protection de graines
- ✓ la protection de plants (**Badaoui Fouzia2012**).

II.3.3.3. Applications emballages.

Les propriétés physiques requises d'un emballage dépendent aussi bien de ce qui est emballé que de ses conditions de stockage. Les matériaux d'origine biologique sont des matériaux dérivés de ressources renouvelables et sont utilisés pour des applications dans le domaine alimentaire. Les applications des biopolymères dans l'emballage sont résumées dans le tableau. II.6 suivant : **(Khalifa Fatima2020)**.

Tableau 10. Applications des biopolymères dans l'emballage **(Khalifa Fatima2020)**.

Polymères	Applications	Producteurs
Amidon	Emballages films alimentaires et produit d'hygiène ,sacs de pomme de terre, Couverts jetables , emballages de calage ,plateaux de légumes, filets	Novamont , Rodenburg , Biopolymères , Biotec, etc.
Cellulose	Emballages films alimentaires , emballages films divers	Innovia films ,Eastman Chemicals BV , Mazzucchelli, etc.
Poly lactide (PLA)	Raviers et pots ,bouteilles d'eau et de lait , gobelets jetables ,divers emballages alimentaires , fenêtres transparentes	Nature works LLC ,Mitsui Chemicals , Shimadzu , Galactic , etc.

II.3.4. Avantages et inconvénients des biopolymères

II.3.4.1. Principaux avantages des biopolymères

- Neutralité en termes de cycle CO2.
- Gestion de fin de vie facilitée par le compostage.
- Panel varié de biopolymères disponibles.
- Issus de ressources abondamment renouvelables.
- Transformables par les processus traditionnels (extrusion, extrusion gonflage, injection, thermoformage).
- Haute valeur ajoutée.

II.3.4.2. Inconvénients des polymères biodégradables

- Prix de vente élevé (cout+ faible production).
- Propriétés physiques parfois limitées.
- Flou normatif et législatif concernant la notion de biodégradabilité (secteur du polymère peu structuré internationalement).
- Compostage industriel des déchets bio-polymérique peu développé.
- L'inconvénient majeur de ces biopolymères est leur coût de revient élevé, avoisinant 7,5 €/kg (L. Behloul2015)

Chapitre II

Les pectines

PARTIE I : LA SUBSTANCE PECTIQUE

Les polysaccharides sont des biopolymères dont les constituants, des monomères, sont des monosaccharides de la famille des glucides liés entre eux par des liaisons glycosidiques. Dans le monde végétal, ces biopolymères jouent un rôle très important dans des nombreuses fonctions biologiques. Selon leur fonction, on les classe en deux groupes principaux :

Polysaccharides de réserve : constituent les sources de l'énergie pour les cellules végétales et animales par le stockage des sucres riches en énergie. La molécule principale d'énergie est le glucose, se trouve sous forme d'amidon chez les végétaux.

Polysaccharides de structure (pariétaux) : ayant un rôle mécanique apportant la rigidité et l'élasticité aux tissus de soutien chez les végétaux, contribuant ainsi à leur protection tels que cellulose, chitine et pectine.

I.1. Historique

La pectine a été isolée pour la première fois en 1790 par le pharmacien et chimiste français Louis-Nicolas Vauquelin, à partir des fruits du tamarin, *Tamarindus indica*, *Fabaceae*. Il la décrit alors comme une substance capable de gélifier. Mais le nom de cette substance ne fut donné que 35 ans plus tard, en 1825, par le pharmacien militaire, chimiste et botaniste, Henri Braconnot, qui l'appela « pectine » par référence au mot grec *pêktós* qui signifie épaissi, caillé, coagulé (**Académie nationale de pharmacie, 2020**).

Pendant la révolution industrielle, les fabricants de conserves de fruits se sont tournés vers les producteurs de jus de pomme pour obtenir du marc de pomme séché qui était cuit pour extraire la pectine. Plus tard, dans les années 1920 et 1930, des usines ont été construites pour extraire commercialement la pectine du marc de pomme séché et plus tard des écorces d'agrumes dans les régions produisant du jus de pomme aux États-Unis et en Europe.

La pectine a d'abord été vendue sous forme d'extrait liquide, mais elle est maintenant le plus souvent utilisée sous forme de poudre séchée, ce qui est plus facile qu'un liquide à stocker et à manipuler (**Association internationale des producteurs de pectine, 2007**)

I.2.Définition

La pectine est un biopolymère d'origine végétale, c'est un polysaccharide pariétal complexe entrant dans la composition des parois cellulaires de la plupart des végétaux supérieurs. On la retrouve principalement dans la lamelle moyenne et la paroi primaire où elle joue un rôle essentiel dans la rigidité et la cohésion entre les cellules en agissant comme un ciment intercellulaire (Mahé, 2018).

Les substances pectiques sont nombreuses, on y trouve les protopectines qui sont les précurseurs de la pectine, hydrolysées, puis les pectines qui sont des acides polygalacturoniques partiellement ou entièrement estérifiés. Ensuite les pectinates qui sont des sels de pectines, les acides pectiques qui sont essentiellement des acides polygalacturoniques non estérifiés. Enfin les pectates qui sont les sels d'acide pectique (Liu et al., 2003) (Figure21).

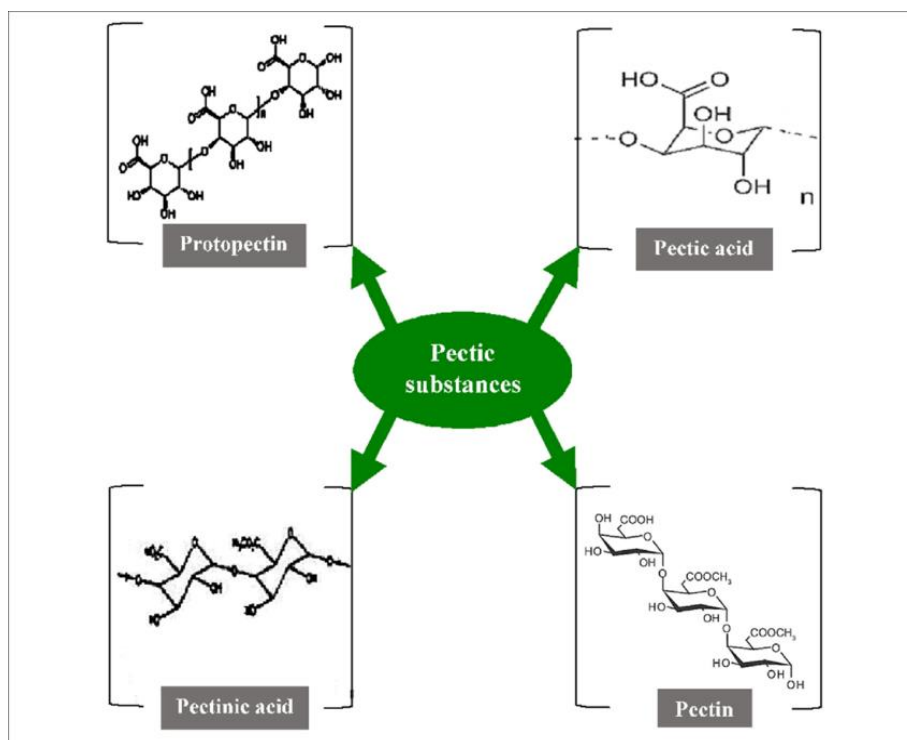


Figure 21. Schéma représentatif de différentes variétés des substances pectiques (Garg and Singh, 2013).

I.3.Structure

La structure des pectines se diffèrent selon la plante et le tissu dont lequel la pectine se localise, elle est influencée par des réactions enzymatiques pendant la croissance et la

maturation des plantes (**Shuryo, 2003**). Cependant, il faut noter que toutes les pectines possèdent une caractéristique commune, d'être formé majoritairement d'un enchainement de plusieurs monomères d'acide galacturonique qui est un monosaccharide.

- **Monomère d'acide galacturonique :**

L'acide galacturonique est le principal constituant de la pectine, c'est un acide uronique dérive de galactose par l'oxydation de la fonction alcool primaire du carbone n°6 en fonction acide carboxylique. C'est un hétérocycle de forme pyranose contient 5 atomes de carbone et 1 atome d'oxygène. Les carbones C1, C2, C3, C4 possèdent une fonction hydroxyle, le carbone C5 possède une fonction carboxylique. Dans les pectines on retrouve la forme D-acide galacturonique (Figure 22).

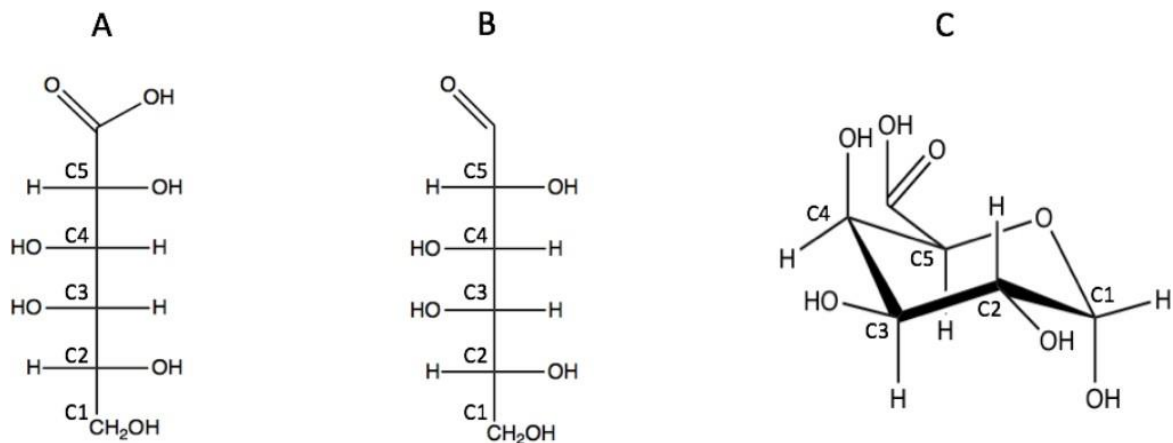


Figure 22. Représentation de la molécule de D-acide galacturonique (A), D-galactose (B) et le cycle pyranose (C) (**thèse Mahé Joaquin 2018**).

- **Biopolymère de pectine :**

Le biopolymère de pectine est constitué de trois unités structurales (**Schols et Voragen, 2002**) : homogalacturonane, rhamnogalacturonane I et rhamnogalacturonane II (Figure 23).

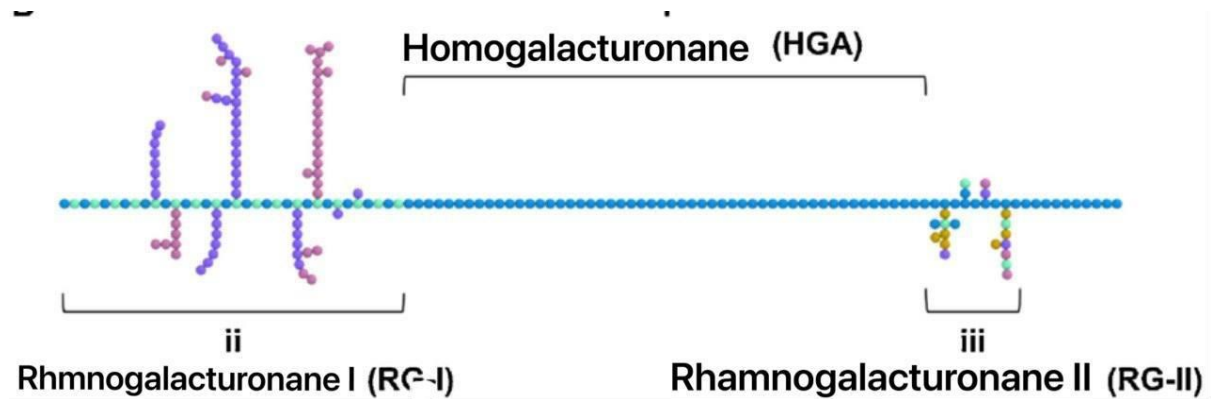


Figure 23. Structure du biopolymère de pectine (Chan 2017)

La principale unité est la chaîne homogalacturonique HGA dite zone lisse, représente 65% de pectine. C'est un homopolymère linéaire constitué d'environ 100 monomères d'acide D-galacturonique reliés par des liaisons glycosidiques en α (1-4) (Thibault et al., 1993) (Figure 24), cette liaison covalente résulte de la condensation de 2 fonctions hydroxyles de 2 monomères différents en position C1 et C4 avec l'élimination d'une molécule d'eau. Les acides D-galacturonique peuvent être estérifiés en position C6 par des groupements méthyles.

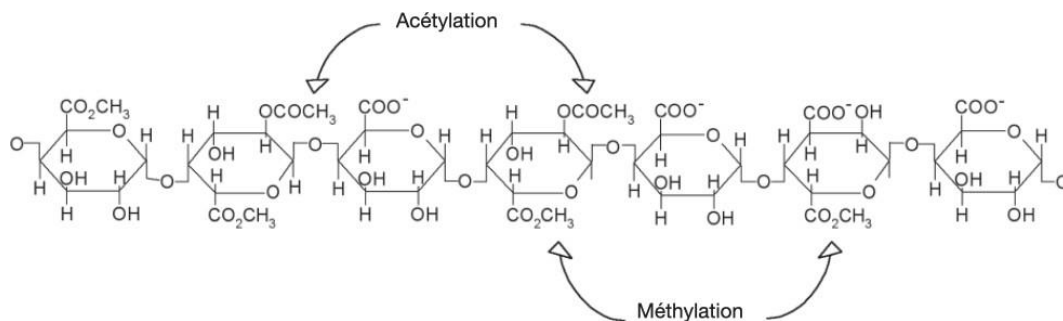


Figure 24. Structure primaire d'un homogalacturonane (Schrader 2002).

Les deux autres unités sont deux chaînes rhamnogalacturoniques I RGI, représente 20 à 35% de pectine et rhamnogalacturonique II RGII représente 10% de pectine (O'Neill et al., 2004 ; Zandleven et al., 2007 ; Mohnen, 2008). Sont des zones hérissées dont lesquelles présentent des ramifications.

La chaîne rhamnogalacturonique I correspond à une alternance entre 100 ou plus d'unité de disaccharide L-rhamnose et d'acide D-galacturonique. La liaison osidique de ce dimère intervient sur les fonctions hydroxyles en position C1 et C2 du rhamnose et C1 et C4 de l'acide galacturonique.

La fonction hydroxyle du rhamnose en position C4 est le point d'ancrage des chaînes latérales qui sont constituées par des sucres neutres tel que D- galactose, le L- arabinose et le D-xylose, dépendent de l'origine de pectine (**Chan 2017**) (Figure 25).

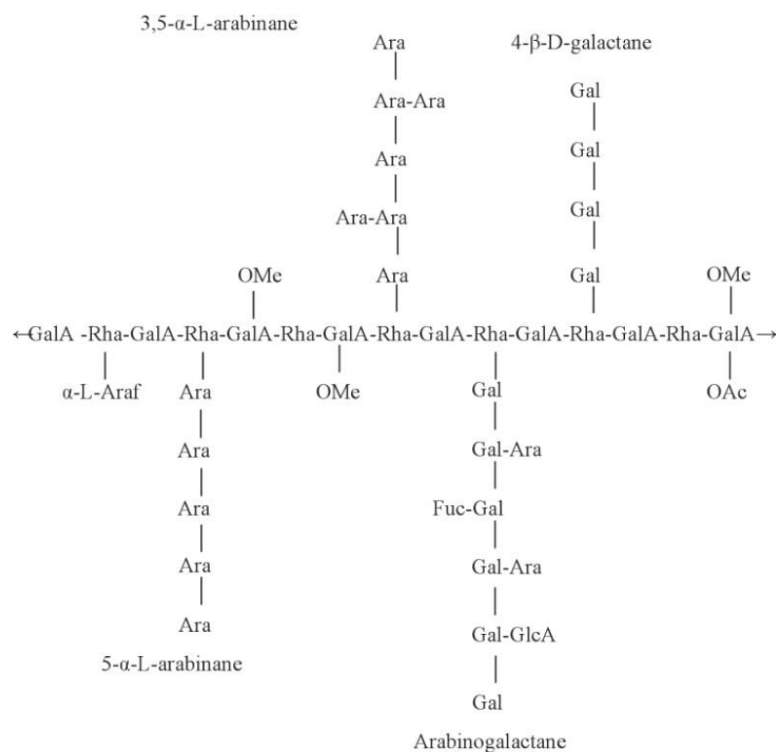


Figure 25. Structure primaire d'un rhamnogalacturonane I (**Ridley et al., 2001**).

GalA: acide galacturonique; Rha : rhamnose; Ara : arabinose ; Araf : Arabinofuranose ;
Gal : galactose ; Fuc : fucose ; GlcA : acide glucuronique ; Ome : méthylation ; Oac : acétylation.

La chaîne rhamnogalacturonique II comprend des monomères d'acide galacturonique liés en C1 et C4 constituant le squelette, sur lequel se lient quatre chaînes latérales A, B, C et D composées des sucres neutres (Figure 26) (**Jackson et al 2007**). D-apiose, 3-C-carboxyl 5-déoxy-L- xylose (acide L-acérique), 2-O-méthyl L-fucose, 2-O-méthyl D-xylose, L-galactose, acide 3- déoxy-D-lyxo-2-heptulosarique (Dha), acide 2-kéto-3-déoxy-D-manno-octulosonique (Kdo), L-arabinose, D-galactose, L-rhamnose, D-acide glucuronique et D-GalA (O'Neill et al., 2004). Cette liaison résulte d'une réaction d'estérification entre les groupes hydroxyles des acides galacturonique et les sucres neutres (**Novosel'skaya 2000**).

galacturoniques de la chaîne linéaire (principale) qui peuvent subir une méthylation en pourcentage.

Selon le degré de méthylation de pectine, on distingue alors deux types (Figure 27) :

- les pectines HM hautement méthylées un DM > 50 % sont majoritairement présentes dans la nature (Walter 1991) ; (Caffall K.H. et Mohnen, 2009).

- les pectines LM faiblement méthylées un DM < 50 % sont obtenues à partir des pectines HM, soit par voie chimique (estérification alcaline à basse température) ou par voie enzymatique (utilisation de pectine méthylestérases).

Le degré de méthylation a un effet important sur la structure et les propriétés physiques des pectines tels que la gélification (Morris G.A., Foster T.J. et Harding S.E, 2002), il est influencé par l'origine de pectine, sa localisation dans le tissu végétale et la maturité de ce dernier.

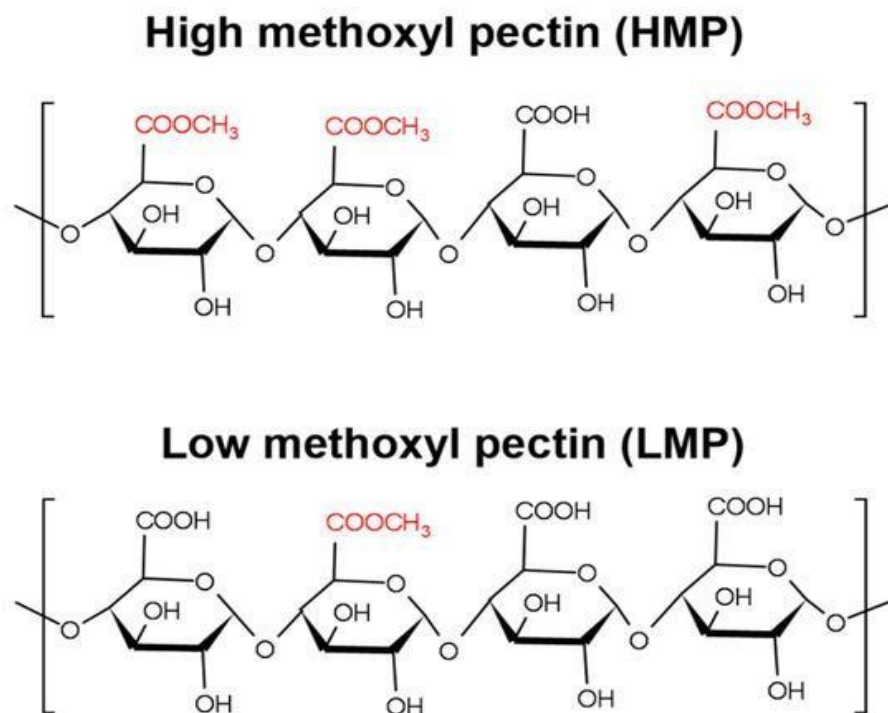


Figure 27. Schéma représentatif de la structure chimique de l'hétéropolysaccharide pectine indiquant les différences dans le degré d'estérification (DE) (Steigerwald et al., 2021)

I.5. Localisation et biosynthèse de pectine

La paroi cellulaire des végétaux est généralement présentée sous la forme de trois éléments : la lamelle moyenne, la paroi primaire et la paroi secondaire (Figure 28). En effet, la

pectine est un élément essentiel entrant dans la composition de la paroi végétale, majoritairement dans la **paroi primaire** et la **lamelle moyenne**.

La paroi primaire se présente comme un réseau lâche de micro fibrilles de cellulose, englobées dans une matrice amorphe fortement hydratée de polysaccharides : 5 à 35% de pectines et 20 à 30% d'hémicelluloses, ces valeurs peuvent être varié selon l'espèce de végétal et le stade de maturation. La paroi secondaire, est une structure inextensible et faiblement hydrophobe, constituée de cellulose et de lignines. La matrice se compose de deux groupes principaux de polysaccharides : l'hémicellulose et les pectines, plus un peu de protéines structurales (Figure 29).

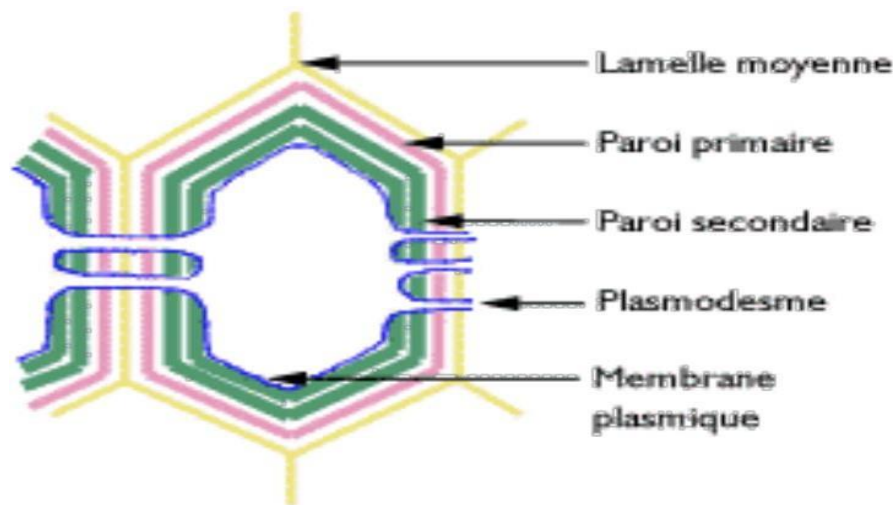


Figure 28. Structure de la paroi cellulaire (Raven 2008)

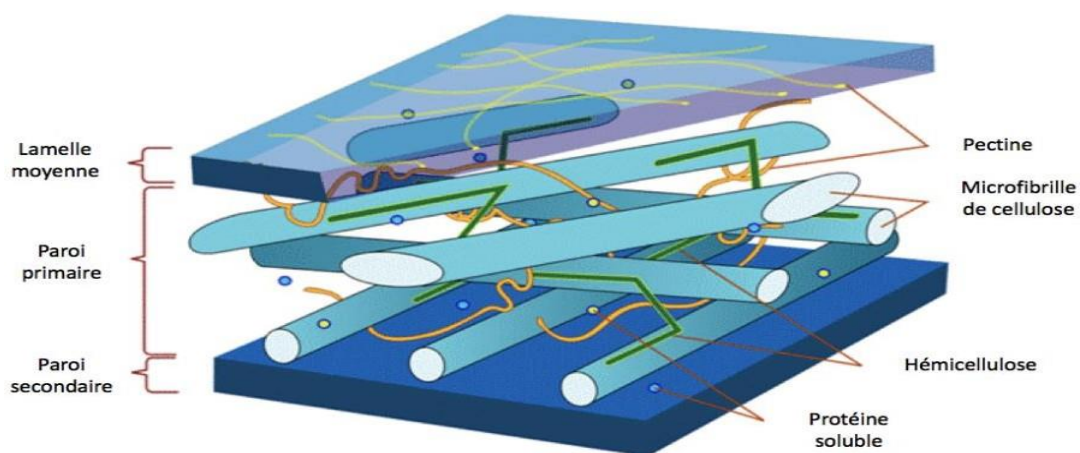


Figure 29. Schéma représentatif de la localisation de pectine dans la paroi cellulaire.

La pectine est produite pendant les étapes initiales de la croissance des cellules primaires, comme tous les polysaccharides de la paroi cellulaire, la pectine est formée à partir de la polymérisation de nucléotides sucres, qui sont synthétisés à partir de précurseurs : l'UDP-glucose (Uridine diphosphate-Glc) et le GDP-mannose (Guanosine diphosphate Man), eux-mêmes formés dans le cytosol à partir du fructose-6-phosphate, produit de la photosynthèse (Reiter, 2002).

Les pectines particulièrement sont synthétisées au niveau de l'appareil de Golgi par l'intermédiaire d'enzymes, notamment les glycosyltransférases (GT) qui transfèrent un résidu glycosylé d'un donneur de sucre nucléotidique à l'extrémité non réductrice d'un accepteur polysaccharide. Ensuite elles sont exportées vers la membrane plasmique, via des vésicules golgiennes, puis transportées vers la paroi cellulaire via des vésicules de sécrétion par exocytose (Mahé, 2018) (Figure 30).

La pectine sécrétée va subir différentes modifications enzymatiques au niveau cellulaire pour adapter sa structure à son rôle dans le tissu végétal. Ces modifications incluent le clivage des groupes ester méthyliques de biopolymère de pectine et le déclenchement du calcium liant pour former les ponts interioniques du calcium entre les chaînes adjacentes de pectine (Watson, 1994). Une des principales enzymes intervenant sur la pectine est la pectine méthylestérase, présente dans la plupart des cellules végétales, cette enzyme agit sur la déméthoxylation de la pectine.

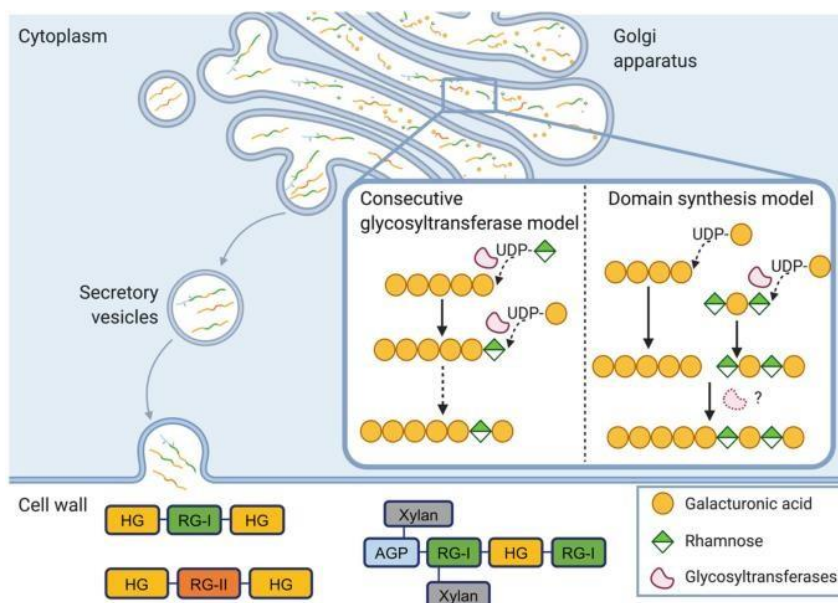


Figure 30. Synthèse golgienne des pectines (Yang et Charles, 2020).

I.6. Rôle de la pectine dans les tissus végétaux

La pectine joue des différents rôles importants dans le tissu végétal. Sa localisation dans la paroi primaire et la lamelle moyenne permet l'adhésion entre les cellules en formant un réseau plus ou moins lâche, dépendant du type cellulaire, stabilisé par des liaisons cationiques et hydrogènes. Ainsi, les propriétés de rigidité et de souplesse de la paroi sont aussi influencées par la composition des pectines. L'état de souplesse de la paroi lors de la croissance cellulaire a pu être corrélé à une teneur croissante en HG et en chaînes latérales de RG I. D'autre part, la rigidification de la paroi a pu être reliée à une dégradation des chaînes latérales de RG I et à une accumulation d'HG dé-méthylés (**Caffall & Mohnen, 2009**).

La pectine joue également un rôle dans la défense de la plante. Lorsqu'un agent pathogène digère la paroi cellulaire par l'intermédiaire d'enzyme, la pectine est la première cible lors de cette attaque. Les enzymes sécrétées par ces agents dégradent la pectine et libèrent des oligogalacturonides. Ces molécules induisent une réponse défensive de la plante en agissant comme des molécules de signal, stimulant ainsi la production de molécules oxygénées (H_2O_2 et O_2), d'inhibiteurs de protéase et d'antimicrobien comme la phytoalexine (**Chan 2017**). La pectine influence aussi diverses propriétés des parois cellulaires telles que la porosité, la charge de surface, contrôle de l'hydratation, le pH et l'équilibre ionique en formant des réseaux et en piégeant des molécules de soluté qui permettent le transport ionique (**Chan 2017**). De plus, l'immobilisation d'ions métalliques comme le cuivre II, le plomb II ou le chrome III et limiter ainsi leurs effets toxiques sur la plante se qui protège la plante de stress abiotique qu'elle peut subir.

II.7. Source de la substance pectique

Les pectines sont une bioressource très répandue dans le monde végétal. Elles sont contenues naturellement dans l'endocarpe des fruits sous forme de protopectines, également dans les écorces des fruits. Leur usage a étendu aux plusieurs domaines industriels notamment pharmaceutiques et agro-alimentaires. Leur code est E440 selon le Journal Officiel des Communautés Européennes. Cependant les sources destinées à un usage industriel restent limitées, vu que certaines propriétés physico-chimiques dépendent très largement de leurs caractéristiques structurales qui elles-mêmes sont influencées par les méthodes d'extraction. C'est pourquoi, la détection de grandes quantités de pectines dans une source végétale n'est pas un argument suffisant pour que ces dernières puissent être valorisées à une échelle industrielle.

En effet, les sources de la pectine se différencient en fonction des besoins industriels. Les pectines sélectionnées ont une forte teneur en acide carboxylique. Les exigences dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique sont au minimum de 65% d'acides galacturoniques (May 1990). En effet, le marc de pomme (reste des pommes broyées et pressées) et le zeste d'agrumes sont les principales sources commercialement acceptables (Thakur 1997). Ces dernières sont abondantes car elles proviennent de sous-produits de l'industrie des jus de fruits.

La teneur en pectines des fruits est variable en fonction de la nature de fruits, de leur maturité et la partie utilisée de ces fruits (tableau 11).

Tableau 11 : Teneur en substances pectiques de quelques végétaux (Thibault et Ralet, 2001).

Fruits	Teneur en pectine (% du poids frais)
Ecorce d'orange	3.60 - 5.50
Ecorce de citron	2.50 - 4.00
Ecorce de fruit de la Passion	2.10 - 3.00
Marc de pomme	1.50 - 2.50
Tamarin	1.71
Banane	0.70 - 1.20
Pulpe de betterave	1.00
Mûre	0.72
Pomme	0.50 - 1.60
Pêches	0.10 - 0.90
Tomate	0.20 - 0.60
Carotte	0.20 - 0.50
Mangue	0.26 - 0.42
Ananas	0.04 - 0.13

I.8. Propriétés physico-chimiques des substances pectiques

La substance pectique a plusieurs propriétés physico-chimiques qui sont généralement dépendantes de sa structure. Ainsi, elles justifient son usage dans les diverses industries, on note :

I.8.1. Solubilité :

La solubilité des pectines dans l'eau dépend de leur degré de polymérisation, du nombre et de la distribution des groupements méthoxyles et du degré d'ionisation des groupements

carboxyles (**Thakur et al., 1997**). La solubilité augmente avec la diminution du poids moléculaire et l'augmentation du nombre de groupements carboxyles. La présence de groupements carboxyles ionisés crée une force de répulsion électrostatique entre les chaînes de pectine, les chaînes s'individualisent et sont, par conséquent, solubilisées. L'ionisation de ces groupements se réalise lorsque la pectine est dans une solution au pH supérieur au pKa des fonctions carboxyliques de la pectine ($pK_a \approx 3,5$) (**BeMiller 1986**). La pectine se solubilise grâce à 3 étapes successives : hydratation, gonflement et dissolution (**Chen 2015**).

I.8.2. Viscosité :

Les pectines ont des propriétés épaississantes qu'il est possible d'évaluer grâce à leur viscosité intrinsèque. La viscosité intrinsèque reflète le volume hydrodynamique occupé par le polymère dans des conditions de solvant données. Elle dépend des conditions extrinsèques (température, conditions de solvant) et des caractéristiques intrinsèques de la pectine comme sa masse molaire (**Hotchkiss et al., 2002**). La masse molaire dépend de la méthode d'extraction et de dé-estérification. A même masse molaire, les viscosités intrinsèques des pectines sont aussi influencées par le DM (**Yoo et al., 2006**).

I.8.3. Stabilité :

Cette propriété peut être obtenue de différentes manières :

- Soit par augmentation de la viscosité, mais qui peut être un facteur limitant pour certaines applications où une forte viscosité est incompatible avec la rhéologie du produit,
- soit par création d'un réseau suffisamment efficace pour maintenir des particules en suspension mais suffisamment faible pour ne pas être perceptible (ex : les gels-liquides).

Les pectines sont stables en solution à pH 3-4 (**Voragen et al., 1995**).

A pH inférieur, la dégradation des groupements estérifiés et des chaînes latérales (oses neutres) intervient plus rapidement que la dégradation des HG (**Thibault et al., 1993**).

A l'inverse, à pH alcalin, un phénomène de β -élimination intervient au niveau des liaisons glycosidiques près des unités GalA méthylées et dépolymérise la pectine. Cette dégradation est amplifiée à haute température. La sensibilité à la β -élimination dépend du DM, les pectines HM étant plus sensibles que les pectines LM puisqu'elles portent plus de groupements méthyles (**Morris et al., 2002**).

Cependant, cette propriété a été utilisée dans les boissons lactières contenant la caséine. Au milieu acide, cette protéine a tendance à s'agréger, puis à sédimenter. Ces particules de caséine se chargent de façon dipolaire entraînant une attraction entre elles. Lors de la présence de

pectine, ces chaînes interagissent avec les charges positives des particules les empêchant de s'agglomérer (SKW Biosystems 2001). Ainsi, l'étude de la stabilité des gels et des solutions de pectines a montré une diminution de la force du gel ou de la viscosité apparente des solutions en fonction du temps de stockage. Ce phénomène s'amplifie avec l'augmentation de la température et est dû à la dépolymérisation de la pectine.

I.8.4. Propriétés émulsifiantes :

Le rôle d'un agent émulsifiant est de réduire la tension de l'interface d'une émulsion (eau dans l'huile, huile dans l'eau...) pour lui permettre de se diviser en fines gouttelettes et d'être stable. En effet, les pectines peuvent être utilisées comme agent émulsifiant à condition de réduire leurs interactions avec les ions divalents, par exemple, la pectine acétylée de la betterave sucrière, qui est beaucoup plus tensio-active que les pectines HM ou LM, et aisément capable de produire et de stabiliser l'émulsion d'huile végétale en eau.

I.8.5. Propriétés gélifiantes :

Les pectines sont largement utilisées dans les différentes industries pour ses propriétés gélifiantes et stabilisantes. La gélification est un procédé qui consiste à former un gel. On peut définir un gel comme "un système colloïdal : les molécules gélifiantes sont des macromolécules qui forment un réseau en se solvant. Ce réseau tridimensionnel solide contient entre ses mailles une phase liquide" (Wehrlé 2012). En effet, Les propriétés gélifiantes de pectine sont influencées par la distribution des charges le long de la chaîne de l'homogalacturonane, la masse moléculaire et le degré d'estérification (DE). Les pectines hautement méthylées ($DE \geq 50\%$) forment un gel dans un milieu acide à forte teneur en sucre ($>50\%$), alors que les pectines faiblement méthylées ($DE < 50\%$) forment un gel par différents mécanismes en présence des ions de calcium. Ainsi les gels de pectine HM formés sont plus faibles que les gels de pectine LM et leur stabilité diminue avec l'augmentation de la température (Akhtar et al., 2002) (Dennapa et al., 2006).

a- Gélification des pectines hautement méthylées (HM)

Les pectines hautement méthylées ($DM \geq 50\%$) forment des gels irréversibles en milieu acide pH (2 à 3.8) et en présence des polyols (sucres), particulièrement le saccharose, glucose et fructose à des teneurs $> 60\%$ (May, 2000), (Thibault et al., 2000). Ces sucres sont des fixateurs d'eau puissants, ce qui diminue l'hydratation des macromolécules pectiques qui sont fortement hydratées et chargées négativement du fait de la dissociation des fonctions carboxylique. Ainsi, ces sucres permettent la formation des liaisons hydrogènes et la

stabilisation des interactions hydrophobes, et donc la formation d'un réseau tridimensionnel, comprenant un solvant (Figure 31).

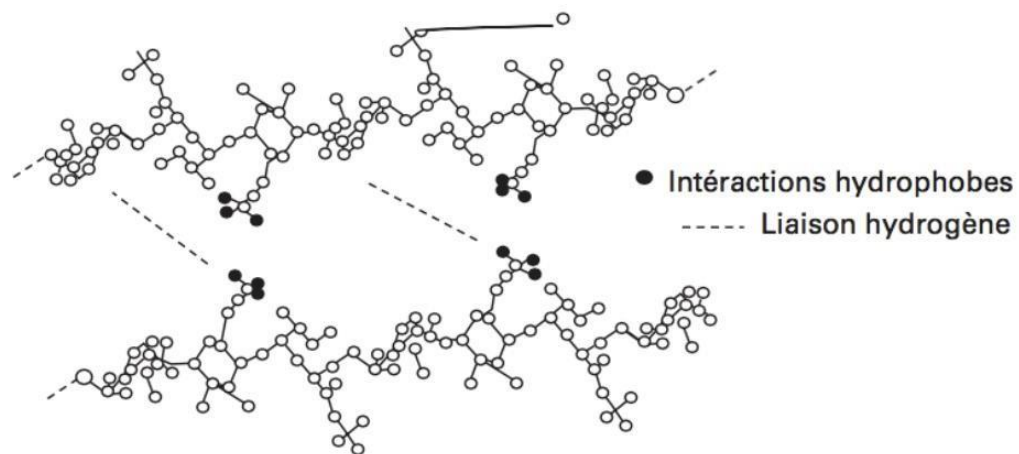


Figure 31. Zone de jonction des pectines HM lors de la gélification (Tilly 2010)

- **Liaisons hydrogènes**

Les liaisons hydrogènes interviennent entre les groupes méthoxyles, carboxyles et hydroxyles. Ces forces intra et intermoléculaires, considérées d'intensité faible, représentent 70% de la force du gel (Tilly 2010). Cependant, l'énergie dégagée par ce type de liaisons n'est pas suffisante, les interactions hydrophobes sont donc indispensables à la formation du gel.

- **Interactions hydrophobes**

Les interactions hydrophobes sont essentielles à la formation d'un gel pour les pectines HM. Celles-ci impliquent les fonctions méthoxylées des monomères d'acides galacturoniques. Ainsi, le degré de méthoxylation de la pectine aura un impact sur le réseau formé. Se situant au niveau des chaînes linéaires de la pectine. A noter que les régions ramifiées, comprenant les autres sucres, limitent les zones de jonctions empêchant ainsi la précipitation des chaînes (Tilly 2010).

- **Facteurs affectant la gélification de la pectine HM**

- Le pH est un facteur affectant la gélification de la pectine. Lorsqu'il est inférieur au pKa des fonctions carboxyliques des acides galacturoniques ($pK_a \approx 3,5$), ces fonctions se retrouvent sous la forme non-ionisée, favorisant la formation de liaisons hydrogènes (Tilly 2010).

- La concentration en polyols (sucres) dans la chaîne de pectine joue également un rôle dans les liaisons hydrogènes. Les sucres agissent comme un déshydratant facilitant le rapprochement des chaînes et donc la formation de liaisons hydrogènes.
- Les interactions hydrophobes se retrouvent renforcées et stabilisées par la présence des sucres (El-Nawawil 1997).

b- Gélification des pectines faiblement méthylées (LM)

Les pectines faiblement méthylées (DM < 50%) ont un champ d'application plus vaste que les pectines HM. Cependant, celles-ci possèdent des interactions similaires à la pectine HM (liaisons hydrogènes et liaison hydrophobes). De plus, la pectine LM est capable de former des liaisons de coordination en présence de cations (ions calciques Ca^{2+}) donnant naissance à un réseau, dans une gamme de pH plus large de 2,8 à 7 et en absence de saccharose (Guillot, 2005).

La gélification des pectines LM est due à la présence de cations Ca^{2+} avec la pectine entraîne la formation d'interactions entre les chaînes, formant des ponts cationiques entre les régions HG des deux chaînes pectiques en formant des cavités qui permettent l'association des chaînes de pectines par la chélation des ions de calcium (Figure 32), formant un réseau moléculaire sous la forme de "boite à œufs" ou "egg box". Ces associations sont responsables de la formation d'un gel (Ravanat 1980)

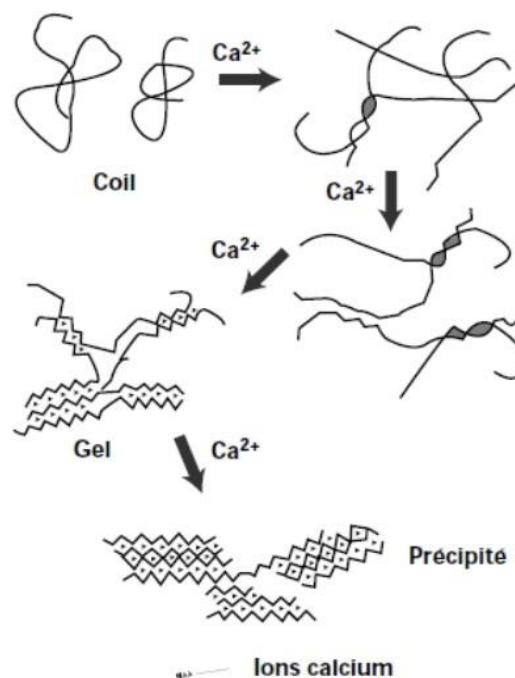


Figure 32. Mécanisme de gélification de la pectine LM (Tilly 2010)

Modèle « egg-box »

Ces interactions ont tout d'abord été décrites en 1973 par Grant dans le modèle « egg box » impliquant le cation calcium (Grant 1973) (Figure 33). Dans ce modèle inspiré de l'alginate, des paires de chaînes hélicoïdales de pectine s'entremêlent autour des Ca^{2+} et sont maintenues par des liaisons de coordination. Ici, chaque cation forme 10 liaisons de coordination avec les oxygènes de deux chaînes : 8 oxygènes des fonctions hydroxyles et 2 oxygènes des fonctions carboxyliques (Grant 1973).

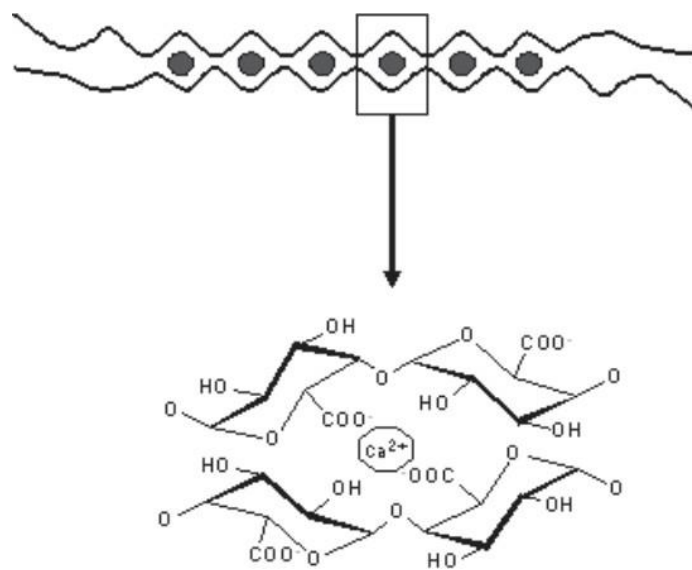


Figure 33. Représentation schématique de la liaison du calcium aux séquences de polygalacturonate cavité "egg box" (adapté de Axelos & Thibault, 1991).

I.8.6. Masse moléculaire pectine

La masse moléculaire des pectines est relativement difficile à mesurer pour trois raisons :

- Les pectines sont par définition des molécules hétérogènes
- Une fois extraites et purifiées, elles deviennent parfois insolubles dans l'eau qui est pourtant le solvant qui a servi à leur extraction
- Molécules polyanioniques par définition, les pectines forment - à la suite d'interactions électrostatiques - des agrégats multimoléculaires.

Cependant, Elle est estimée entre une dizaine et une centaine de kilo daltons KDa. Elle dépend à la fois de l'origine des pectines et de leur mode d'extraction.

I.8.7. Degrés de méthylation

Le degré de méthylation (DM) est défini comme le pourcentage des groupes carboxyliques estérifiés avec du méthanol. Les acides D-galacturoniques (GalA) liés par des liaisons α -(1 \rightarrow 4) peuvent être estérifiés par le méthanol sur le groupe carboxylique (C6) (Figure) (Wicker et al., 2003 ; Tillmann et al., 2002). Cette propriété peut affecter le pouvoir gélifiant de pectine, un DM élevé augmente la capacité de pectine à former un gel (Whistler et BeMiller, 1997).

Le DM peut atteindre des valeurs allant souvent jusqu'à 70-80 %.

I.8.8. Degrés d'amidation

Le degré d'amidation (DA) est défini comme le pourcentage de groupes carboxyliques sous la forme d'amide (Figure 34). Ce paramètre concerne surtout la pectine faiblement méthylée amidée (LMAP). Un DA autour de 17 %, permet à ce type de pectine de tolérer plus de variation de contenu de calcium et de posséder un degré plus élevé de thermoreversibilité (Matiamerino et al., 2004). Les pectines faiblement méthylées amidées (LMA) sont obtenues par amidation et deestérification partielle des pectines hautement méthylées (HM) dans un système hétérogène en présence d'ammoniaque et d'alcool, ou dans un système homogène en présence de l'ammoniaque aqueuse concentrée (Guillotin et al., 2007).

Il faut noter qu'il n'est pas permis d'avoir plus de 25 % de l'ensemble des groupements carboxyles sous la forme amide pour la pectine amidée destinée aux produits alimentaires

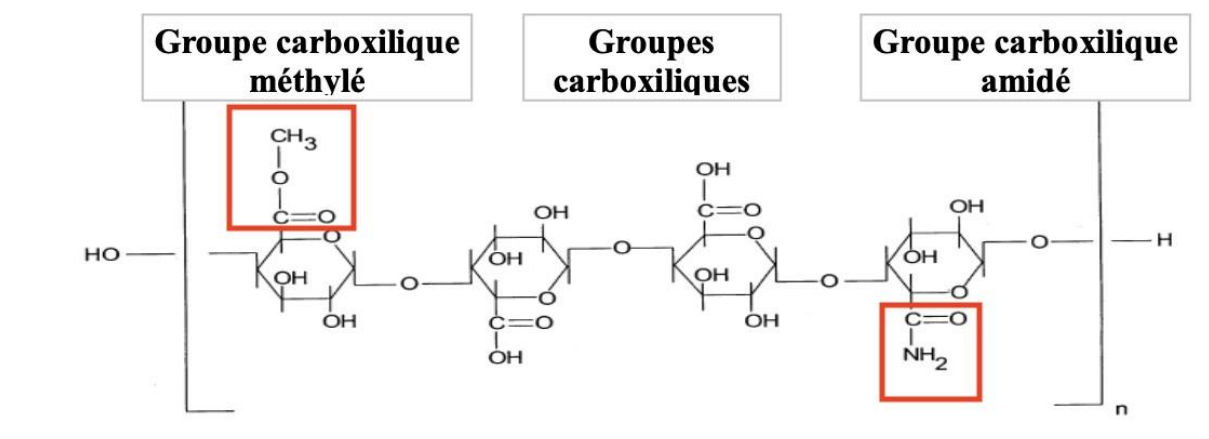


Figure 34. Structure chimique représentative de pectine montrant la répétition typique des groupes (White et al., 1999)

I.8.9. Degrés d'acétylation

Le degré d'acétylation (DAc) est défini comme le pourcentage des résidus d'acide D-galacturonique acétylé par un groupe d'acétyle ($-\text{CO}-\text{CH}_3$) (Bonnin et al., 2002 ; Levigne et al., 2002). Ces groupements peuvent être acétylés sur les positions O2 et/ou O3 (Figure 35) et se localisent généralement au niveau des résidus rhamno-galacturonanes liés entre eux par des liaisons α -(1 \rightarrow 4) (Wicker et al., 2003; Tillmann et al., 2002).

Le degré d'acétylation diffère d'une pectine à une autre selon leur origine et les conditions de leur extraction. Les pectines de pommes et d'agrumes sont théoriquement riches en groupements méthyles et pauvres en groupements acétyles, alors que celles d'abricots et de betteraves sont riches en groupements acétyles. Le DAc, également affecte le pouvoir gélifiant de la pectine, un DAc élevé diminue la capacité de pectine à former un gel (Whistler et BeMiller, 1997).

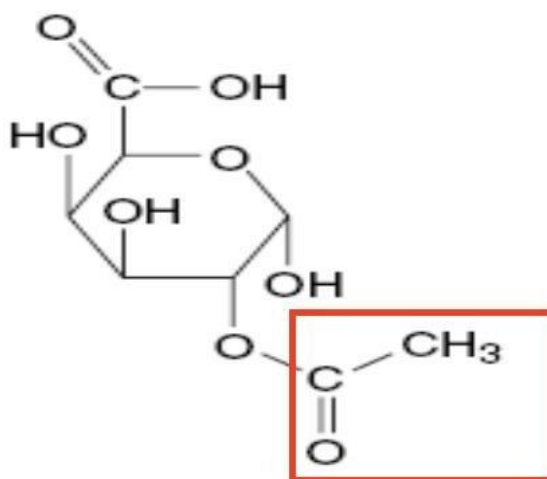


Figure 35. Schéma représentatif d'un acide galacturonique acétylé en position O2 (Laurence et al., 2001)

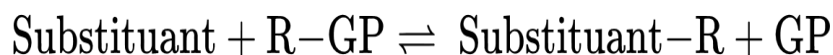
PARTIE II : MODIFICATION DE LA SUBSTANCE PECTIQUE

Depuis des décennies, les études sur les modifications chimiques des polysaccharides s'enrichissent plus en plus. En effet, la diversité structurale des polysaccharides et la présence des différentes fonctions sur leurs squelettes ont fait lieu à plusieurs modifications chimiques qui ont pour objectif de créer, modifier ou d'améliorer les propriétés des polysaccharides. Dans le cas de la pectine, ces modifications permettront de trouver sa place dans des nouvelles formulations pharmaceutiques.

Il existe plusieurs mécanismes de modifications chimiques, physiques et enzymatiques de la pectine.

II.1. Substitution

Une réaction de substitution est une réaction chimique, organique dans laquelle un atome ou un groupe fonctionnel d'un composé chimique est remplacé par un autre atome ou groupe d'atomes (**Watson et Mohnen, 1994**). Les réactions de substitution mettent en jeu initialement deux espèces : le substituant, et la molécule qui a subi la substitution plus un groupe partant qui va être détaché du reste de la molécule.



Selon la nature du réactif (le substituant), la substitution peut être : **ionique** (**électrophile** où le substituant est pauvre en électrons attiré par des composés riches en électrons, **nucléophile** où le substituant est riche en électrons attiré par des composés en déficit d'électrons) ou **radicalaire** qui fait intervenir des radicaux intermédiaires par un mécanisme en chaîne qui se déroule en 3 étapes : l'amorçage, la propagation et la terminaison. On retrouve de nombreuses réactions chimiques comme l'alkylation, l'amidation ou la quaternisation.

II.1.1. Réaction d'alkylation

La réaction d'alkylation est une réaction où le substituant est un groupement alkyle. Ce qui conduit alors à l'augmentation du nombre d'atomes de carbone de la molécule initiale. Pour la pectine, deux sites sont favorables à cette réaction : le groupement carboxylique des acides galacturoniques et les fonctions hydroxyles présentes sur le squelette de la pectine.

a- Alkylation des fonctions acides carboxyliques

Cette réaction consiste à rajouter une chaîne carbonée sur les fonctions acides carboxyliques de la pectine, ce qui résulte un ajout d'une fonction ester entre la pectine et l'alkyl ajouté. Le but de l'alkylation des fonctions acides carboxyliques est d'augmenter l'hydrophobicité de la pectine. Lorsque l'alkyle ajouté est composé d'un seul atome de carbone, la réaction est nommée méthylation de la pectine. Cette méthylation entraîne l'augmentation du DM de la pectine qui modifie l'hydrophobicité et les propriétés de gélification de la pectine (**Chen, Liu., 2014**).

b- Alkylation des groupements hydroxyles

Le but de cette réaction est de rajouter une chaîne carbonée sur les fonctions hydroxyles de la pectine (Figure 36). Cet ajout conduit à la formation d'une liaison ester entre la pectine et l'alkyl.

L'acétylation est l'une des plus importantes alkylations des groupes hydroxyle dans la pectine. Cette réaction existe à l'état naturel sur les fonctions hydroxyles d'acide galacturonique des pectines extraites de certaines plantes, par exemple, de la betterave à sucre, des pommes de terre et du tournesol qui sont acétylés à O-2 et/ou O-3 des unités d'acide galacturonique.

Cependant, l'acétylation de la pectine a d'autres applications potentielles telles que l'utilisation comme stabilisateur et émulsifiant. En outre, la pectine modifiée par un agent acétylant s'est avérée prometteuse pour modifier le schéma de libération de l'ibuprofène, un acide faible, dans le tractus gastro-intestinal, en raison de la réduction de la polarité et de la solubilité de la pectine (**Chen, Liu., 2014**).

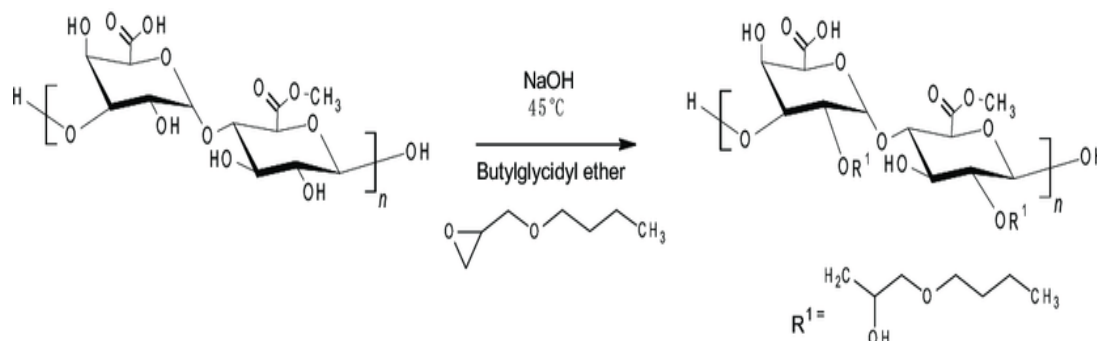


Figure 36. Exemple d'une réaction d'alkylation de pectine sur fonction hydroxyle par butylglycidyl ether (**Mohammad F et al. 2019**)

II.1.2. Réactions d'amidation

L'amidation est une réaction qui consiste à ajouter un groupe fonctionnel comprenant un atome d'azote lié à un carbonyle. Cette réaction conduit à la formation d'un amide. Dans cette réaction, le substituant est une amine qui réagit avec le carbone électrophile du carbonyle, de la fonction méthoxylée de la pectine (Figure 37). La fonction amide formée apporte des propriétés intéressantes à la pectine. Il a été démontré que l'intégration de groupes d'amide dans la pectine entraîne une amélioration significative de la gélification et du gonflement (Mishra 2012). Cette propriété de gélification permet la pectine d'être préparée en billes d'hydrogel, qui pourraient être utilisées pour l'administration de médicaments spécifiques au côlon, tels que l'indométhacine et le sulfaméthoxazole, et être utilisées pour piéger l'insuline afin qu'elle soit administrée par voie orale (Chen, Liu., 2014).

De plus, la fonction amide apporte un caractère thermoréversible aux gels de pectine. Ils peuvent être liquéfiés par chauffage puis de nouveau solidifiés après refroidissement, ce qui n'est pas possible avec les gels de pectine classique. En outre cette modification peut également être utilisée en vue d'une préparation à la réticulation (Mishra 2012).

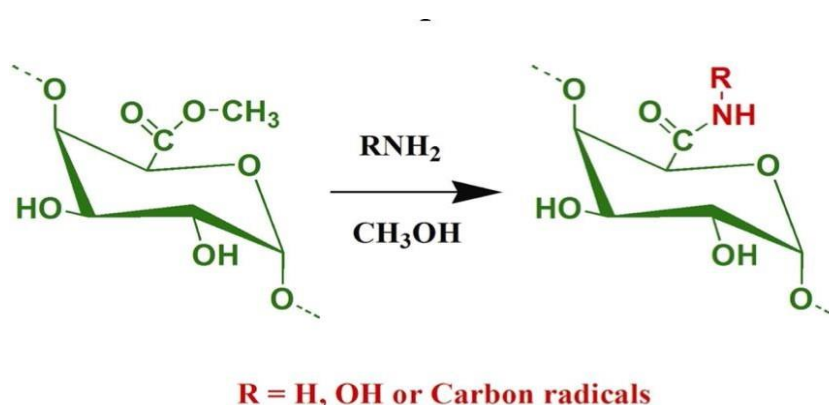


Figure 37. Réaction d'amidation de la pectine (Chen, Liu., 2014).

II.1.3. Réactions de quaternisation

La quaternisation est une réaction de substitution électrophile qui consiste à greffer à la molécule d'intérêt un ammonium quaternaire. Ce substituant est un cation polyatomique, chargé positivement qui réagit avec la pectine au niveau de ses sites nucléophiles (Figure 38).

La pectine quaternisée résultante possède d'excellentes capacités d'absorption et de rétention d'humidité, ainsi qu'un effet antimicrobien marqué (Chen 2015), ce qui permet

d'utiliser ce type de dérivé de pectine dans les domaines pharmaceutique, de l'emballage, des conservateurs et des cosmétiques (Chen, Liu., 2014).

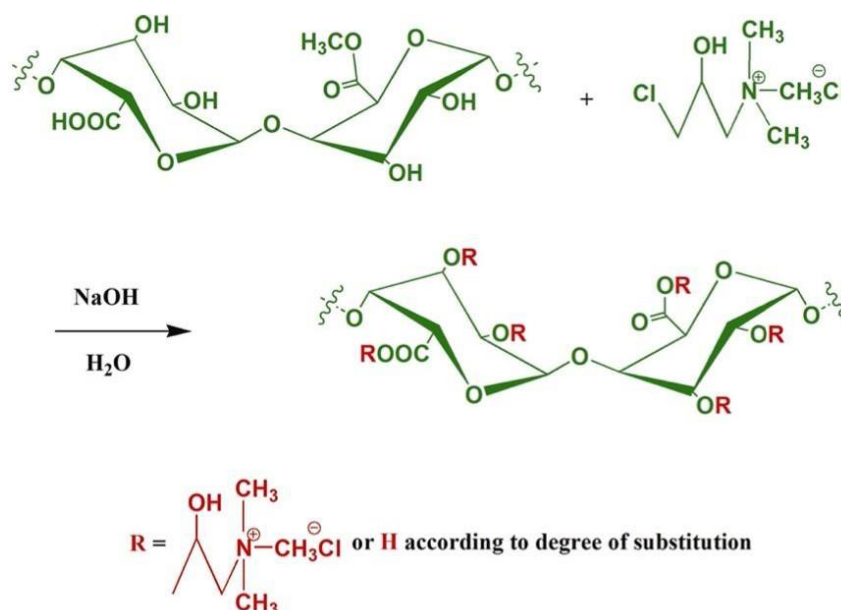


Figure 38. Réaction de la quaternisation de la pectine avec le chlorure de 3-chloro-2-hydroxypropyltriméthylammonium (Chen, Liu., 2014).

II.1.4. Thiolation

La thiolation est une réaction qui consiste à rajouter sur la molécule d'intérêt un thiol ou une molécule comprenant un thiol (SH). Dans cette réaction, le substituant est ajouté au squelette de la pectine sur les fonctions acides carboxyliques par formation de liaisons amides ou esters. Cette réaction peut faire intervenir un catalyseur, comme les carbodi-imides (EDAC, EDC), les succinimide (NHS) ou l'acide chlorhydrique (HCl). En fonction de la nature des substituants, ils peuvent réduire l'hydrophilie de la pectine. L'ajout de groupement thiol amplifie le caractère muco-adhésif du biopolymère. En effet, ces groupements portés par le polymère réagissent avec ceux des acides aminés (cystéine) présents dans le mucus des muqueuses formant des ponts disulfures. La formation de ponts disulfures peut également intervenir entre deux groupements présents sur la pectine modifiée formant ainsi un gel réticulé (Chen, Liu., 2014).

II.1.5. Sulfatation

La sulfatation est une réaction qui consiste à rajouter sur la molécule d'intérêt une fonction sulfate ou un groupe de fonctions sulfates. Cette réaction intervient principalement sur

les fonctions hydroxyles de la pectine. La sulfatation fait intervenir des substituants comme l'acide sulfurique, l'acide chlorosulfonique, le monométhyle de sulfate ou le sulfotrioxyde (Chen 2015). La réaction s'effectue généralement en présence d'un catalyseur comme le formamide, le diméthylsulfoxyde, la triméthylamine ou la pyridine. L'utilisation de l'acide chlorosulfonique est la plus fréquente. ce substituant peut entraîner une réaction d'hydrolyse ou une dégradation de la chaîne du biopolymère. Par conséquent, d'autres agents de sulfatation ont été développés pour réaliser la réaction dans des conditions dites douces (Chen, Liu., 2014).

II.1.6. Oxydation

L'oxydation est une réaction chimique dans laquelle une fonction de la molécule d'intérêt perd un électron. Ces dernières années, l'oxydation de la pectine a reçu beaucoup d'attention car les pectines oxydées présentent plus de groupes réactifs et une dégradation plus rapide lorsqu'elles sont utilisées dans des supports pour la délivrance contrôlée de médicaments.

Les réactions d'oxydation sur les groupes -OH en positions C-2 et C-3 des unités d'acide galacturonique de la pectine peuvent être réalisées avec du periodate de sodium, ce qui conduit, par rupture de la liaison carbone-carbone, à la formation de deux groupes aldéhyde dans chaque unité monomère oxydée (Figure 39). Il convient de noter que l'oxydation au periodate entraîne également la dégradation des polysaccharides en raison du clivage des liaisons glycosidiques internes, et augmente la biodégradabilité des polysaccharides. Le clivage des groupes diols dans les unités monosaccharides par le periodate induit une plus grande liberté de rotation et forme de nouveaux groupes réactifs le long du squelette. Les groupes aldéhydes peuvent être utilisés à la fois pour l'immobilisation d'un médicament et pour la formation d'hydrogels avec des agents de réticulation (Chen, Liu., 2014).

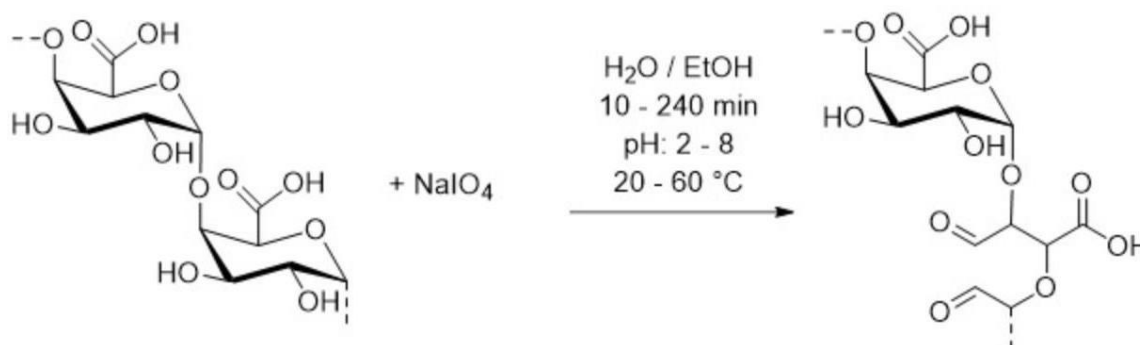


Figure 39. Schéma représentatif de l'oxydation de la pectine avec du periodate de sodium dans des mélanges eau/éthanol formant des groupes aldéhydes (Gupta *et al.* 2013).

II.2. Copolymérisation

Un copolymère est généralement composé d'une longue séquence de monomères formant la chaîne principale, avec la possible présence d'une ou plusieurs chaînes secondaires formées d'un autre monomère (**Mahé, 2018**). Ainsi, la copolymérisation permet de combiner les propriétés de deux ou plusieurs polymères dans une seule entité. Le greffage de polymères sur la pectine est régulièrement utilisé pour modifier, créer, ou améliorer les propriétés physiques ou chimiques de la pectine. Cette modification est un moyen d'ajouter de nouveaux groupements fonctionnels au squelette de pectine (**Chen 2015; Roy 2009**). La procédure de greffage la plus couramment utilisée est le "grafting from", traduit par le terme "greffage à partir de". Dans cette approche, les monomères sont liés de manière covalente au polymère à partir d'un site d'amorçage du squelette (Figure 40). Cette méthode assure un accès facile des monomères aux extrémités des chaînes en croissance et permet la formation d'une structure en peigne (**Chen, Liu., 2014**).

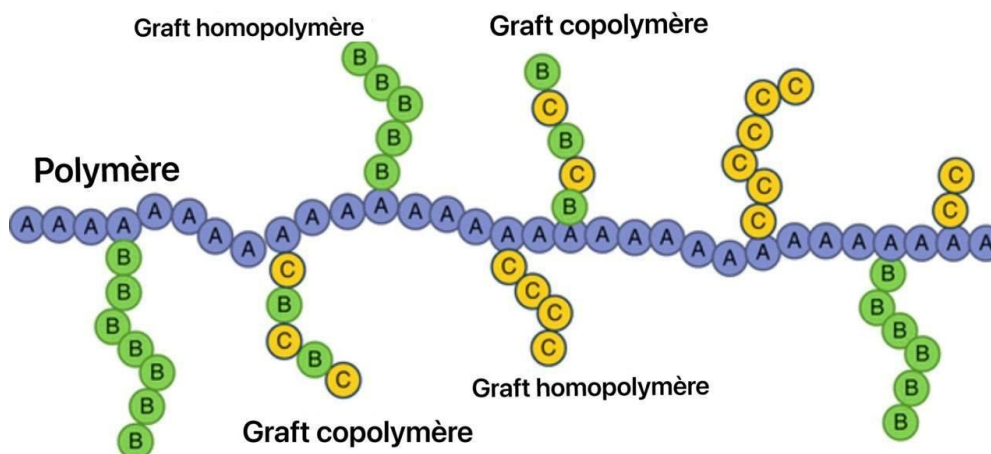


Figure 40. Exemple de greffage par "grafting from" sur un squelette (**Bhattacharya A, Rawlins JW, Ray P (2009)**)

II.3. Réticulation

La réticulation d'un polymère correspond à la formation d'un ou de plusieurs réseaux tridimensionnels due à des interactions fortes entre les chaînes du polymère. Les structures réticulées peuvent être réalisées après une première étape de modification de la pectine (greffage de copolymère, thiolation). Par exemple, l'ajout de groupements thiols sur le squelette de pectine peut assurer la formation de ponts disulfures entre les chaînes.

La réticulation peut être réalisée par voie chimique ou physique. Ainsi, sous l'action de la chaleur en présence d'un agent réticulant. La plupart de ces agents réticulants forment des liaisons covalentes de type éther ou ester entre les chaînes de pectine. Ces interactions limitent la dégradation du polymère susceptible d'être soumis à différentes conditions stressantes. En plus, la réticulation peut renforcer ou ajouter des propriétés mécaniques intéressantes à la pectine, particulièrement dans la formulation d'hydrogels à libération contrôlée (**Chen, Liu..., 2014**).

II.4. Dépolymérisation

La dépolymérisation est le processus de conversion d'un polymère en monomère ou en un mélange de monomères

Pour la pectine, il existe plusieurs recherches importantes sur sa dépolymérisation pour de nombreuses de raisons, notamment, la dégradation sélective de la pectine en oligomères est nécessaire pour caractériser sa structure et les mécanismes de gélification de manière fine, car la molécule de pectine est trop grande et hétérogène pour être analysée dans son ensemble. De plus, la dépolymérisation de la pectine est une importante méthode pour préparer les oligosaccharides pectiques qui ont été démontrés dans de nombreuses applications, telles que la répression de l'accumulation de lipides dans le foie, l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses, agent anti-métastatique, agent antibactérien et prébiotique. C'est pour cela, la compréhension du mécanisme de dégradation de la pectine est indispensable au vu des différents traitements physico-chimiques qu'elle peut subir, notamment lors de l'extraction ou des modifications chimiques (**Chen, Liu..., 2014**).

Il existe de nombreuses méthodes assurant la dépolymérisation de la pectine.

II.4.1. Déméthoxylation

La réaction de déméthoxylation consiste à retirer la fonction méthyle par dé-estérification. Cette réaction est souvent utilisée dans l'industrie pour transformer la pectine HM native en pectine LM (**Tilly 2010**). Plusieurs voies existent pour réaliser cette réaction : l'alcalo-déméthoxylation (réaction de saponification), l'acido-déméthoxylation (réaction d'hydrolyse), et la déméthoxylation par réaction enzymatique. Les deux premières ont l'inconvénient de ne pas être spécifiques, pouvant entraîner une coupure des liaisons glycosidiques. Les réactions enzymatiques comme avec les pectine-estérases sont plus spécifiques et peuvent être utilisées en conditions dites douces (**Chen, Liu..., 2014**) (Figure 41).

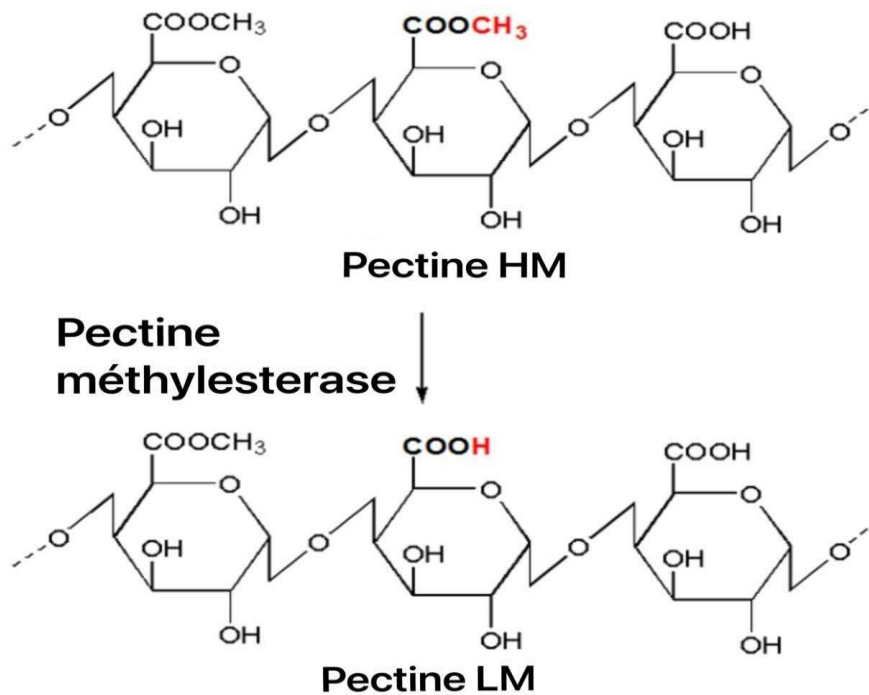


Figure 41. Schéma représentatif de la déméthoxylation de la pectine par réaction enzymatique en utilisant la pectine méthylesterase (Martin Lersch, 2010)

II.4.2. Dépolymérisation chimique

Dans la dépolymérisation chimique catalysée par un acide ou une base, le squelette de la pectine est fractionné par la réaction de β -élimination (Figure 42). Cette réaction se réalise en parallèle à la saponification des groupements esters de la pectine (déméthoxylation). De nombreux facteurs vont influencer cette réaction comme le type de milieu (acide, neutre ou basique), la température de la réaction, le DM de la pectine ou encore la présence et la concentration en ions.

Les pectines sont les plus stables dans les solutions aqueuses autour de pH 3,5 (Schols et Voragen, 2002). À un pH plus faible ou plus élevé, l'élimination des groupes méthoxyles, acétyles et des sucres neutres, ainsi que le clivage du squelette du polymère peuvent se produire.

En conditions neutres ou faiblement acides, la rupture de la chaîne intervient sur les liaisons glycosidiques voisines des motifs d'acides galacturoniques estérifiés. Ainsi, la pectine avec un DM élevé est plus sujette à une réaction de β -élimination que la pectine à faible DM.

En conditions basiques, l'élévation de la température augmente le taux de la réaction de β -élimination par rapport à la déméthoxylation, alors qu'une augmentation du pH augmente la déméthoxylation plus que la réaction β -élimination (Chen, Liu., 2014).

Un second mécanisme conduisant à la dégradation chimique de la pectine, l'hydrolyse acide (pH <3,0). A faible température, l'hydrolyse des groupes méthoxylés, acétylés et des chaînes latérales neutres est favorisée. Pour des températures élevées, la dégradation est accélérée et favorise le clivage des liaisons glycosidiques. La dégradation des pectines par l'hydrolyse acide est la méthode la plus couramment utilisée pour caractériser la structure de la pectine (Chen 2015).

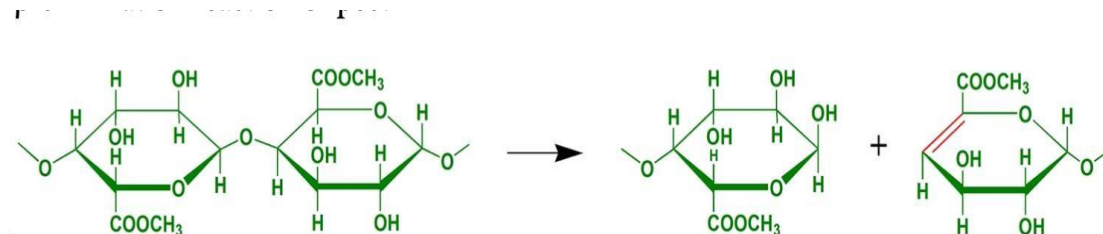


Figure 42. Réaction de β -élimination de la pectine (Chen, Liu., 2014).

II.4.3. Dépolymérisation physique

Un traitement physique peut également être utilisé pour la dépolymérisation de la pectine tels que les ultrasons, les traitements à haute pression, les rayonnements ionisants ou la photolyse (Chen 2015). Les résultats de cette dégradation varient selon la méthode physique utilisée.

La dépolymérisation aux ultrasons repose sur le même processus que l'extraction par ultrasons. Cette méthode réduit le poids moléculaire de la pectine et influence négativement les propriétés rhéologiques (réduction de la force du gel et augmentation de temps pour la gélification). D'autre part, les propriétés optiques des gels de pectine ont été améliorées.

La dépolymérisation de la pectine par traitement à haute pression (HP) et haute température (HT) se fait par les réactions de β -élimination et de déméthoxylation. A noter que dans des conditions HT, la réaction de β -élimination est largement prédominante alors que la combinaison HT/HP favorise la déméthoxylation par rapport à la β -élimination. Ces résultats sont très prometteurs pour la préservation de la texture des fruits et légumes stérilisés sous haute pression, car il est admis que la β -élimination est l'une des principales causes du ramollissement thermique et de l'altération de la texture, par contre, la pectine faiblement méthoxylée peut améliorer la résistance des tissus en formant des liaisons transversales avec les ions calcium présent (Chen, Liu., 2014).

Pour la dépolymérisation par les rayonnements ionisants, elle entraîne de la coupure des liaisons glycosidiques de pectine induite par des radicaux libres. Cette méthode a l'avantage de réduire fortement le poids moléculaire de la pectine, sans affecter considérablement les propriétés rhéologiques du polymère. Dans un contexte respectueux de l'environnement, la réaction photochimique en présence d'un catalyseur d'oxyde de titane (TiO₂) a été étudiée pour dépolymériser le polymère. Les résultats obtenus ont montré une réduction du poids moléculaire de la pectine. Cette méthode a l'avantage de réduire la taille du polysaccharide par rupture aléatoire des liaisons glycosidiques sans modification concomitante de la structure primaire du polymère. De plus, le poids moléculaire de la pectine dépolymérisée pourrait être maîtrisé par le temps d'exposition aux ultra-violets et la valeur du pH (**Chen, Liu., 2014**). D'autres traitements physiques peuvent également conduire à la dégradation de la pectine tels que le broyage, l'extrusion et la déshydratation (**Chen 2015**).

II.4.4. Dépolymérisation enzymatique

La dépolymérisation enzymatique fait l'objet de plus en plus d'études au vu de la régiosélectivité des enzymes et des conditions douces dans lesquelles se déroulent leur activité. La pectine-estérase (PE), la polygalacturonase (PG), la pectate lyase (PGL), la pectine acétyl estérase (PAE), la polyméthylgalacturonase (PMG), la β -galactosidase et l'arabinosidase sont les principales enzymes utilisées dans la dégradation de la pectine (Pedrolli 2009 ; Walter 1991). Ces enzymes se répartissent généralement en deux groupes. Le premier groupe est responsable de la dépolymérisation de la région homogalacturonique (PE, PG, PGL, PAE, PMG) (**Chen, Liu., 2014**) (Figure 43). Le deuxième groupe est responsable de la dépolymérisation spécifique des chaînes latérales, encore appelées « régions ramifiées » (la β -galactosidase, l'arabinosidase, la rhamnogalacturonase) (**Chen 2015**).

En raison des avantages d'utilisation des enzymes dans les procédés de dépolymérisation, cette méthode améliorerait la qualité et le rendement des produits finis dans les procédés industriels. Par conséquent, il est important d'étudier les conditions optimales d'utilisation et les caractéristiques physico-chimiques de ces enzymes. A noter que la production des enzymes reste encore coûteuse, ce qui limite leur utilisation (**Chen, Liu., 2014**).

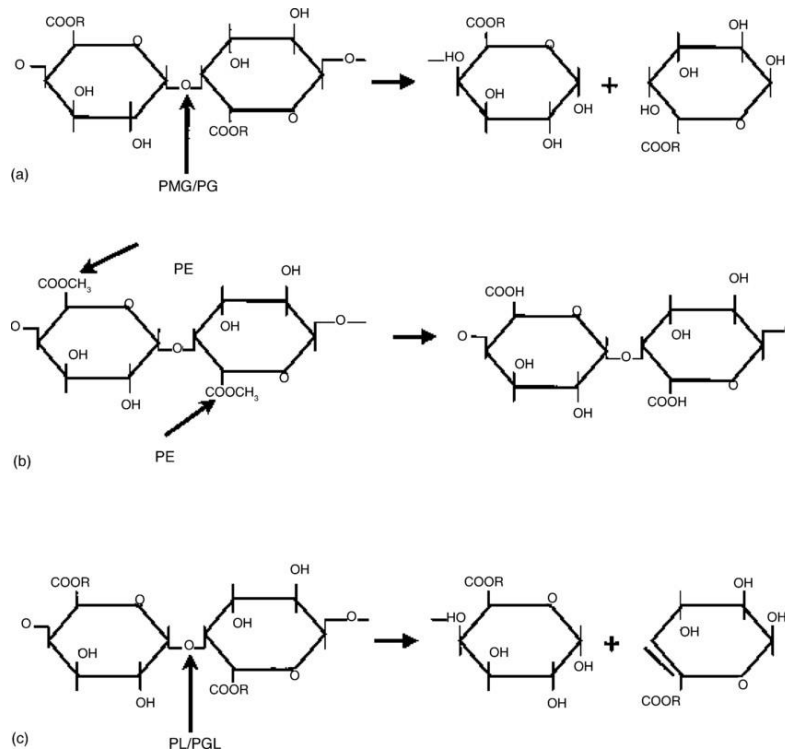


Figure 43. Dépolymérisations enzymatiques de la région homogalacturonique (**Pedrolli 2009**) (a) R = H pour PG et CH₃ pour PMG ; (b) PE ; et (c) R = H pour PGL et CH₃ pour PL.

II.5. Modification enzymatique

Les modifications enzymatiques apparaissent comme un bon moyen de modifier, de créer, ou d'améliorer les propriétés de la pectine, afin d'élargir ses champs d'applications. En effet, compte tenu de la réduction de l'énergie d'activation nécessaire aux modifications, de l'impact environnemental, et des propriétés de sélectivité, les procédés enzymatiques ont été étudiés comme alternatives aux approches chimiques toxiques et non spécifiques. Ainsi, de nombreux travaux ont étudié les modifications enzymatiques de la pectine par oxydoréduction, acétylation et estérification. Les réactions d'oxydo-réduction ont été réalisées par des laccases et les peroxydases. Ces enzymes ont permis le greffage de composés phénoliques ou de protéines (**Karaki 2016**). Les réactions d'acétylation et d'estérification obtenues par les lipases, estérases, protéases ou encore transglutaminases, ont quant à elles permis le greffage de glycérol, d'acides aminés, de protéines ou encore d'acides gras (Figure 44).

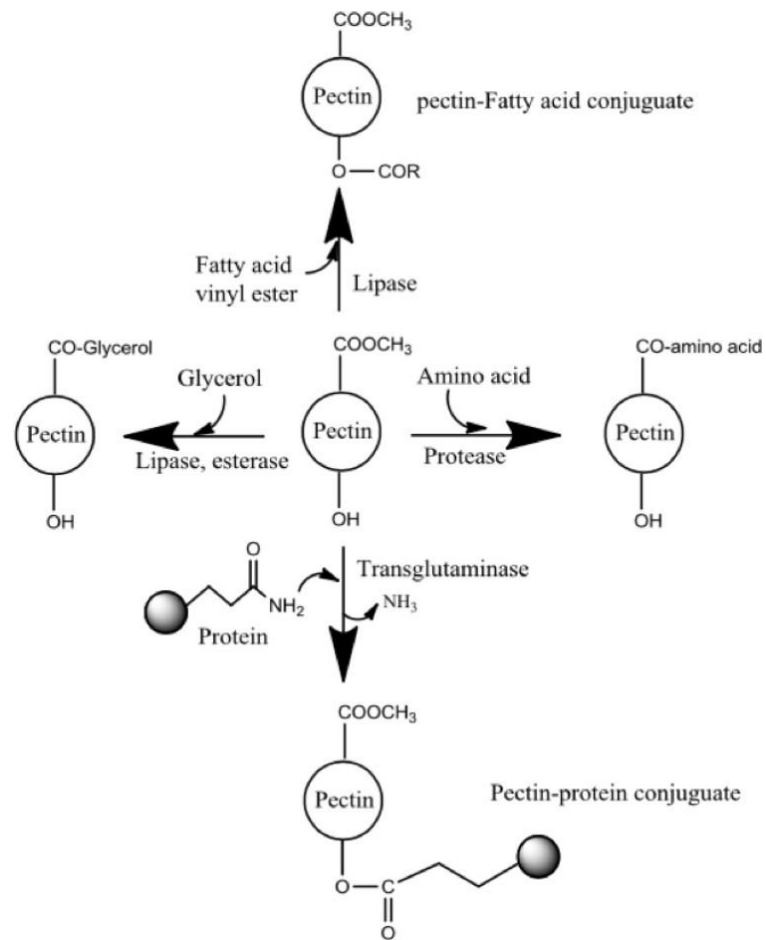


Figure 44. Modifications enzymatiques de la pectine par acétylation et estérification (Karaki 2016)

Partie III : Extraction de la substance pectique

Dès la révolution industrielle, l'usage de pectine dans les divers domaines devient plus en plus important. Aujourd'hui, son usage a étendu le domaine pharmaceutique grâce à ses propriétés viscosifiantes, stabilisantes et gélifiantes (Tilly 2010). Avec cette révolution, des différentes techniques d'extraction ont été développées afin d'obtenir un meilleur rendement de cette substance, en cherchant à optimiser les conditions opératoires de chaque méthode en fonction de la source utilisée.

III.1. Méthodes d'extraction de la pectine

Selon le Journal Officiel des Communautés Européennes, les pectines sont obtenues par extraction, en milieu aqueux, de souches naturelles des plantes comestibles appropriées, généralement d'agrumes ou de pommes. Les seuls précipitants organiques autorisés sont le méthanol, l'éthanol et le propanol-2.

Les pectines sont classées suivant leur mode d'extraction, soit à l'eau chaude pour les pectines hautement méthylestérifiées HM, soit par des agents chélateurs de cations divalents (EDTA, oxalate d'ammonium) pour les pectines faiblement méthylestérifiées LM et à l'acide dilué à chaud pour la protopectine (acide polygalacturonique). Néanmoins, il n'existe pas à proprement parler de protocole universel d'extraction des pectines et un grand nombre de pratiques reposent sur un savoir-faire propre à chaque laboratoire.

III.1.1. Extraction par hydrolyse acide

La procédure d'extraction de la pectine en milieu acide consiste à hydrolyser ce polymère en utilisant l'eau acidifiée à un pH compris entre 1 et 4.5 avec de l'acide minéral, comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide nitrique.

Dans une première étape, l'hydrolyse acide dans une solution chaude (une température de 60 à 95 °C) va transformer la protopectine en acide pectinique. Cette étape prend entre 30 minutes et plusieurs heures du temps. En effet, cette réaction chimique intervient au niveau des liaisons entre la protopectine et les autres constituants de la paroi cellulaire. Il en résulte une fraction insoluble, comprenant l'acide pectinique, et une fraction soluble. La fraction insoluble est séparée par centrifugation puis concentrée. Elle est ensuite mélangée avec de l'alcool (isopropanol) pour faire précipiter la pectine et former un coagulum. Celui-ci est lavé, séché et broyé pour obtenir une poudre. La pectine obtenue est généralement HM, elle devra subir une seconde étape de désestérification chimique pour devenir LM (Figure 45) (Tilly 2010).

Cependant, cette méthode a des inconvénients. Elle prend beaucoup de temps, en plus elle entraîne la corrosivité du matériel avec le temps, à cause de l'acide utilisé.

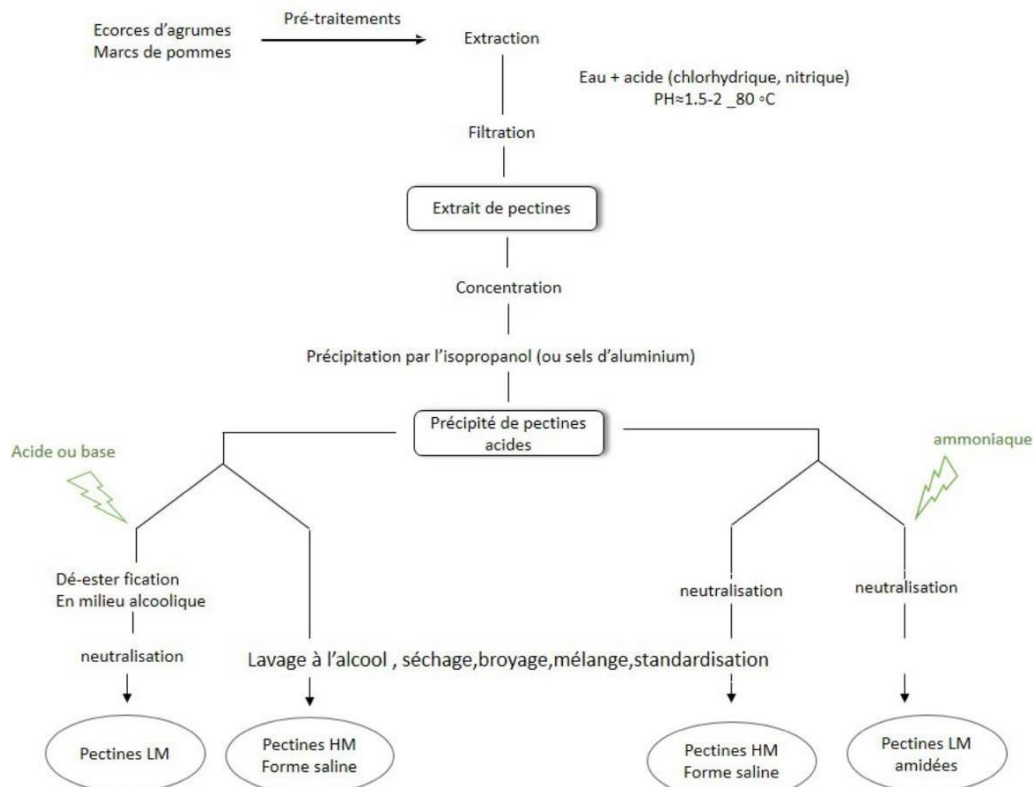


Figure 45. Schéma représentatif de procédé d'extraction de la pectine par hydrolyse acide

III.1.2. Extraction assistée par micro-ondes

L'extraction assistée par micro-ondes est un processus par lequel l'énergie micro-onde accélère l'extraction. Ce traitement accélère la rupture des cellules en provoquant une augmentation rapide de la température et de la pression interne dans les parois des cellules végétales (**Inoue et al., 2010**).

En effet, l'utilisation des micro-ondes pour extraire les pectines réduit considérablement le temps et les coûts d'extraction par rapport à l'hydrolyse en milieu acide. En effet, 15 min de chauffage par micro-ondes est équivalent, en quantité de pectine extraite, à une extraction de 3h en milieu acide. De plus, cette méthode limiterait les phénomènes de dépolymérisation de la pectine qui peuvent être observés lors de l'extraction par acide, résultant la perte des propriétés physico-chimiques de la pectine. Ainsi, le rendement en substance pectique de cette méthode est plus élevé par rapport de celui par hydrolyse acide. Ceci a été confirmé par l'étude menée par **Kratchanova et al. (2004)**, qui ont montré que l'augmentation du rendement en pectine est

due à une augmentation des espaces intercellulaires induite par le traitement des peaux d'oranges par micro-ondes.

III.1.3. Extraction par les agents chélateurs

Les pectines sont capables de former des liaisons avec des ions calcium au niveau de la lamelle moyenne, formant des pectates de calcium. Cette caractéristique a permis d'utiliser l'extraction par des agents chélateurs.

Les chélateurs, comme l'éthylène diamine tétraacétate (EDTA), le cyclohexanediamine tétraacétate (CDTA) ou encore les tampons imidazole, vont capter le cation Ca^{2+} pour former un complexe. Cette capture entraîne une désorganisation de la structure formée avec le cation et permet l'extraction de la pectine de la matrice. Cette extraction a l'avantage de ne pas endommager les chaînes de pectine. Cependant, l'inconvénient de cette méthode est la difficulté de la purification des chélateurs, leur présence dans le produit final affectent les propriétés de gélification de la pectine (**Munarin 2012**).

III.1.4. Extraction enzymatique

L'extraction enzymatique de la pectine est effectuée par la pectinase. La pectinase est une enzyme extraite de micro-organismes et de champignons. Le traitement enzymatique intervient sur les liaisons osidiques de la pectine et assure leurs coupures. Cette action diminue la viscosité de la solution, facilitant la filtration et la centrifugation. Cette méthode d'extraction a l'avantage d'être moins polluante que les précédentes. De plus, les pectinases ont une réactivité spécifique à la pectine. Cependant, la production enzymatique reste coûteuse et la réaction est difficile à contrôler. Enfin, cette méthode peut entraîner une dégradation de la pectine et une perte de ses propriétés (**Munarin 2012**)

III.1.5. Extraction par chauffage assisté par ultrasons

L'extraction à chaud assisté par ultrasons est une méthode étudiée pour diminuer le temps d'extraction et augmenter le rendement l'extraction de 23 à 28 % par rapport les méthodes classiques (hydrolyse en milieu acide) sans que la texture du gel obtenue ne soit altérée (**Panchev et Kirchev, 1988**). C'est un traitement doux, non thermique, ce qui empêche une dégradation thermique des pectines thermosensibles et produit des pectines de haute qualité. Les pectines extraites par ultrasons se distinguent par leur teneur en calcium ainsi que par leur degré d'estérification. Cette méthode peut être effectuée à l'aide de différents solvants comme l'eau, l'acide citrique, la solution d'acide nitrique (HNO_3 pH 2,0), ou d'oxalate

d'ammonium/acide oxalique, ce qui permet également d'intégrer la sonication dans les lignes d'extraction existantes.

III.1.6. Extraction par soxhlet

Un extracteur de Soxhlet est utilisé en chimie analytique et organique, pour l'extraction par solvant en continu d'une espèce chimique contenue dans une poudre solide (Figure 46). Cet appareil porte le nom de son inventeur Franz von Soxhlet. Il est utilisé également pour extraire la pectine. Son utilisation permet d'utiliser des petites quantités de solvants ce qui est avantageux. Par ailleurs, le solvant qui se condense est toujours pur.

Cependant, cette méthode présente quelques inconvénients ; La taille de la cartouche étant limitée, il peut être nécessaire de réaliser plusieurs extractions successives avec plusieurs cartouches, ce qui peut prendre un temps considérable. Ainsi, L'extraction à chaud peut dégrader certaines substances chimiques.

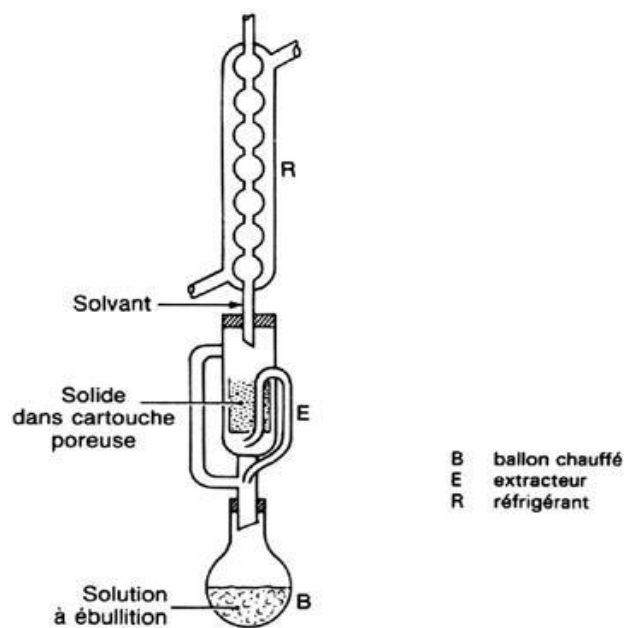


Figure 46. Schéma d'un appareil soxhlet (Rachel Poirot, 2007)

Chapitre III :
La pectine dans le
domaine de santé

PARTIE I : PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE LA PECTINE

La pectine possède des propriétés biologiques bénéfiques à l'être humain. Mais elle est toujours considérée comme un complément alimentaire malgré ces effets thérapeutiques constatés dans nombreuses études. En 2012 et d'après des données scientifiques, les autorités de santé européennes (**EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne**) ont estimé que les compléments utilisant la pectine pouvaient prétendre à une réduction du pic de glycémie et à une contribution au maintien d'un taux sanguin en cholestérol normal (**VIDAL 2014**).

Dans ce chapitre, On expliquera en détails les principales propriétés thérapeutiques de la pectine et de la pectine modifiée, ainsi que les mécanismes pharmacologiques impliqués. Une étude sera entamée sur les propriétés hypolipémiante et hypoglycémiantes, son utilisation dans le traitement des diarrhées chroniques chez l'enfant, son rôle d'élimination des métaux toxiques et ses propriétés anticancéreuses. (**mahé joaquim2018**).

I. 1. Activités hypoglycémiantes et hypolipémiantes de la pectine

L'hyperglycémie et l'hyperlipémie sont des dysfonctionnements métaboliques qui se traduisent respectivement par un taux élevé de glucoses et de graisses dans le sang. Ces pathologies sont de plus en plus courantes dans le monde et spécifiquement les pays riches, et sont souvent liées à des mauvaises habitudes de vie. Leur taux d'accroissement est lié à l'augmentation des personnes obèses et surpoids. (**Mahé Joaquim2018 , Fréour 2017**).

1.1. Activité antidiabétique de la pectine

Le diabète de type II ou diabète sucré ou diabète non insulino-dépendant est une des maladies chroniques graves les plus courantes au monde, touchant plus de 463 millions de personnes en 2019, c'est le principal type de diabète, représentant plus de 90% des cas de diabète. Il est caractérisé par une production insuffisante ou une résistance à l'insuline entraînant une hyperglycémie (**WHO. Classification of diabetes mellitus 2019**). Bien que les antidiabétiques synthétiques soient largement utilisés pour traiter cette pathologie, ces médicaments peuvent provoquer des effets secondaires graves (**Mahé Joaquim2018 / Liu 2016**). Par conséquent, des composés d'origine naturelle attirent l'attention en tant que complément dans le traitement du diabète.

L'hyperglycémie est la caractéristique la plus significative du diabète de type II. Ainsi, les premières études sur ce sujet ont porté sur l'évaluation de l'impact de la pectine sur la glycémie. Pour mesurer celui-ci, la glycémie à jeun et une hyperglycémie provoquée ont été étudiées *in vivo*. Les résultats ont montré une amélioration de la glycémie à jeun et une meilleure tolérance au glucose suite à l'hyperglycémie provoquée (**Novosel'skaya 2000; Derivi 2002; Liu 2016; Silva 2011**).

Ces résultats pourraient être associés à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Le premier indicateur des troubles métaboliques associés au diabète de type II est la résistance à l'insuline. Pour mesurer cette résistance le test HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance) est réalisé. Cet index est déterminé à partir des valeurs de la glycémie et de l'insuline ($HOMA-IR = \text{Insuline} \times \text{Glucose} / 22,5$). Ainsi, un index supérieur à 3 est signe d'insulino-résistance, qui se traduit par une mauvaise répartition du sucre dans le sang et les cellules (**Wallace 2004**).

In vivo, l'index HOMA-IR indique que le traitement à la pectine réduit la résistance à l'insuline des patients diabétiques. Au cours de ce test, il a également révélé une augmentation de glycogène sécrété par le foie. Ce phénomène est directement lié à l'activité de l'insuline, ce qui correspond à la diminution de la résistance à l'insuline. (**Mahé Joaquim 2018, Liu 2016**).

Pour expliquer le mécanisme d'action de la pectine, la voie phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) a été étudiée. Cette voie joue un rôle majeur dans la transduction du signal de l'insuline, notamment dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques (**Capeau 2003**). La PI3K est activée par la liaison de l'insuline aux récepteurs membranaires (RI). En se phosphorylant, elle crée des sites de reconnaissance pour d'autres kinases cellulaires comme la protéine kinase B/Akt. Il s'en suit une réaction en chaîne jusqu'à la phosphorylation de la glycogène synthase 3 kinase (GSK3), qui régule négativement la synthèse de glycogène (**Capeau 2003**) (**figure47**). L'étude *in vivo* menée par Liu a montré une augmentation de protéine kinase B/Akt et une diminution du taux de GSK3 chez les sujets atteints de diabète de type II (**figure48**). Sur la base de ces résultats, le mécanisme antidiabétique de la pectine, s'expliquerait par la régulation positive de l'expression des protéines majeures dans la voie de signalisation PI3K / Akt, contribuant à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (**figure49**) (**Liu 2016**).

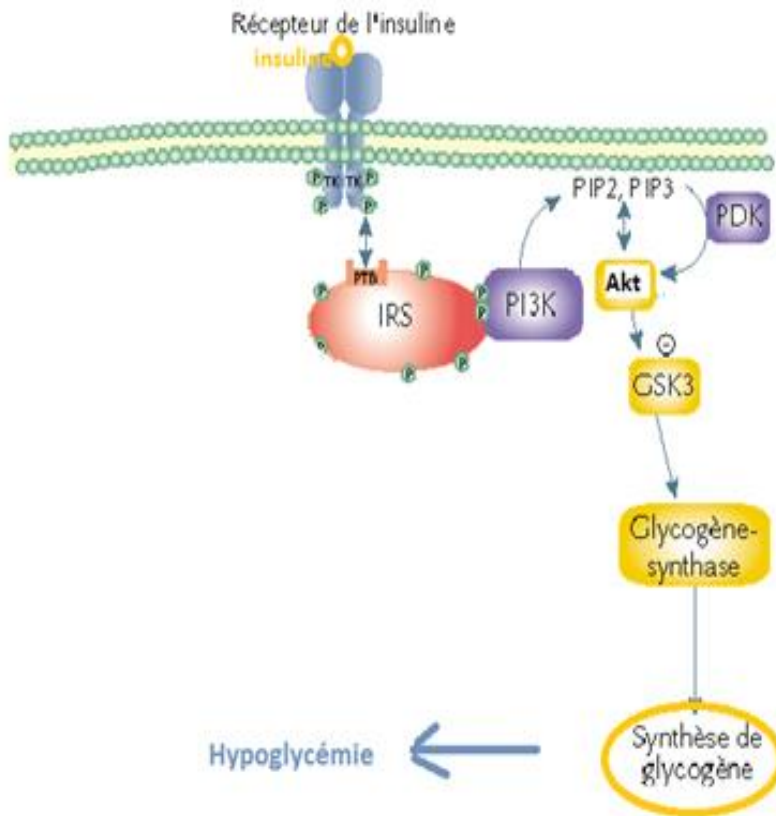


Figure47. Voie de signalisation de l'insuline (PIK3/Akt/GSK)

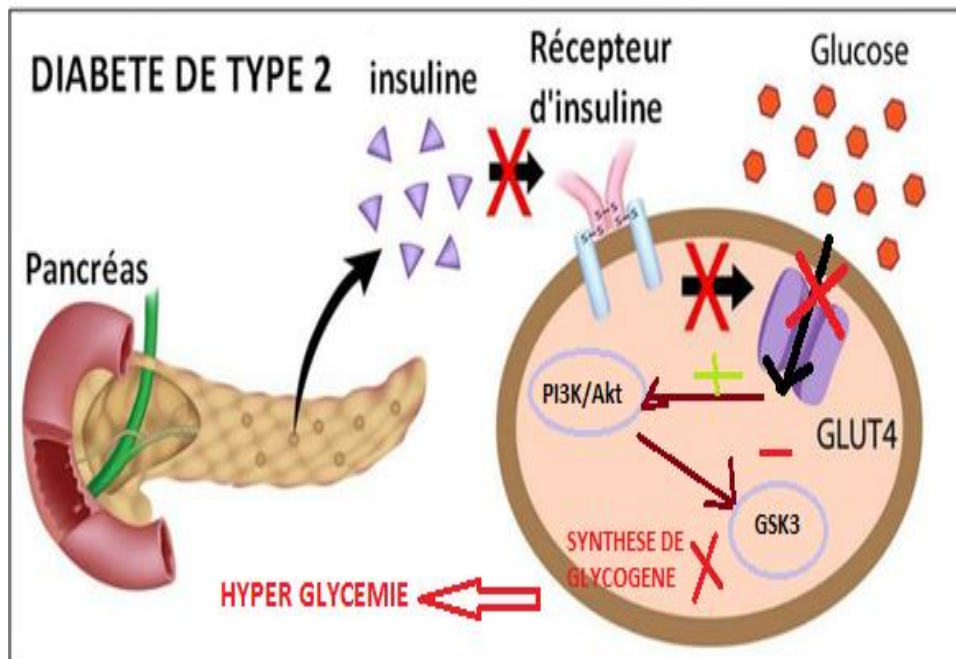


Figure48. Mécanisme d'action d'insuline dans le diabète II.

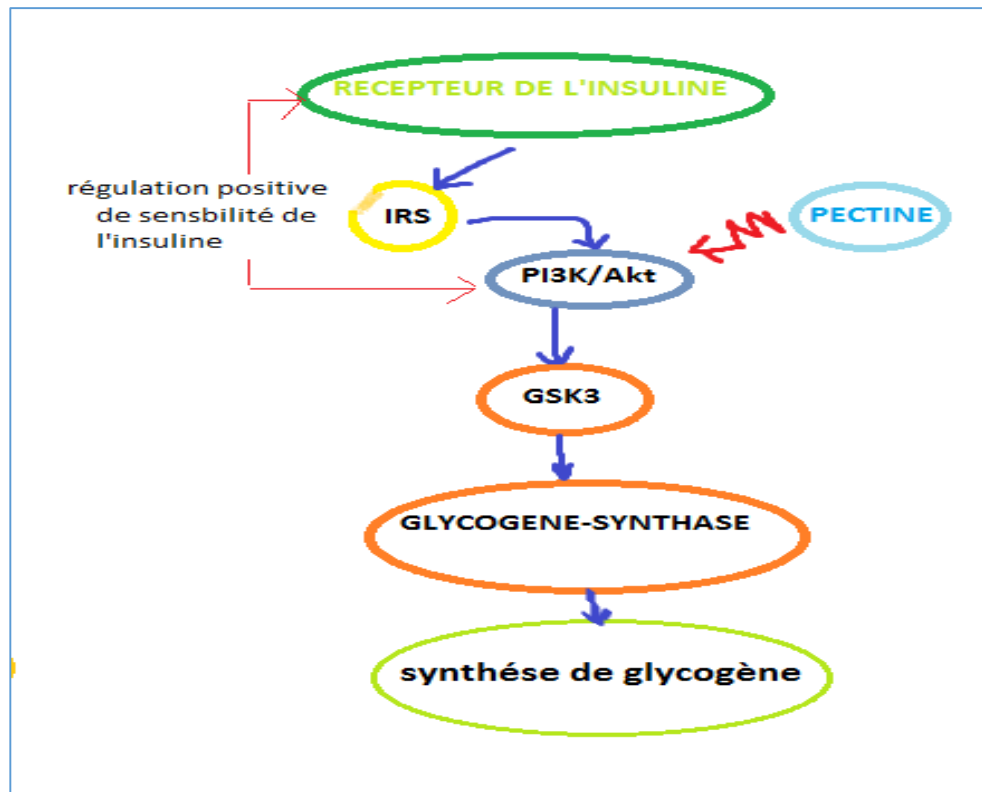


Figure 49. Rôle de pectine dans la sensibilité de l'insuline

1.2. Activité hypolipémies

De nombreuses études chez l'homme et chez l'animal ont montré que le taux plasmatique élevé de lipides était néfaste pour la santé. Dans ce contexte, l'impact des fibres alimentaires a été étudié sur la lipidémie. Les effets de ces fibres sont évalués par le taux sanguin de différents marqueurs lipidiques comme le LDL cholestérol, les triglycérides (TAG), les apolipoprotéines B et les esters de cholestérol. Ainsi *in vivo*, il a été trouvé que des sujets nourris avec un régime riche en pectine observent une baisse significative de ces différents indicateurs plasmatiques (Liu 2016). A noter que dans cette étude, les effets hypolipémiants de la pectine dépendent des autres nutriments présents dans le régime. Par exemple, en associant la pectine avec un régime riche en matières grasses, les effets apparaissent plus prononcés par rapport à un régime faible en gras. Ainsi, il a été démontré que la présence de la pectine dans l'alimentation influence l'absorption dans le tube digestif des autres nutriments présents dans le régime. Ce mécanisme d'action affecte par la suite le métabolisme du foie et modifie la sécrétion et le catabolisme des VLDL, LDL, TAG et cholestérol (Vergara-Jimenez 1998).

2. Traitement de la diarrhée chronique chez l'enfant par la pectine

La diarrhée est définie comme une modification de la consistance des selles (molles ou liquides), ainsi qu'un volume d'émission supérieur à la normale. Elle est considérée comme chronique lorsqu'un épisode diarrhéique aigu est supérieur à 14 jours (**World Health Organization 1988**). La persistance d'une diarrhée aigüe chez l'enfant est souvent associée à des symptômes de malnutrition, malabsorption et à un retard de croissance (**Strina 2005; Piloquet 2017**). Cette pathologie a une forte prévalence dans les pays en voie de développement. En effet, 8% des cas de diarrhées aigües se transforment en diarrhées chroniques. Toutes les causes et les mécanismes pathogènes de cette maladie n'ont pas encore été déterminés et les traitements utilisés ne sont pas satisfaisants (**Rabbani, 2001**).

Selon une étude réalisée in vivo par Golam Rabbani et ses collègues du centre de recherche sur la santé et la population à Dhaka, il a été émis l'hypothèse que la banane verte renforce la résistance de la muqueuse et favorise la cicatrisation des tissus digestifs endommagés.

Ceux-ci ont donc évalué les effets des bananes vertes et de la pectine, riches en amidon résistant à l'amylase, auprès de 62 garçons âgés de 5 à 12 mois souffrant de diarrhées persistantes.

Ils leur ont donné tous les jours pendant une semaine un régime de 54 kcal/dl soit à base de riz seul, soit à base de riz accompagné de 250 g/l de bananes vertes cuites, soit à base de riz accompagné de 4 g/kg de pectine.

Ils ont montré que la diarrhée disparaissait plus rapidement en consommant des bananes vertes et de la pectine.

En effet, au bout de 3 jours, 59% des enfants ayant consommé des bananes vertes et 55% de ceux ayant absorbé de la pectine n'avaient plus de diarrhée, contre seulement 15% du groupe ayant reçu du riz seul.

Enfin, les enfants ayant consommé des bananes ou de la pectine avaient besoin de moins de solutions de réhydratation orale ou intraveineuse et de journées d'hospitalisation, Donc cette étude a confirmé l'hypothèse émise ci-dessus et a montré un réel bénéfice thérapeutique de la pectine, comme apport diététique, dans la prise en charge de la diarrhée chronique chez les enfants (**Gastroenterology, 2001**)/ (**rabbani2001**)/ (**Mahé Joaquim**).

3.Élimination de métaux toxiques par la pectine et la pectine modifiée

Il existe de nombreux métaux lourds qui ont une activité néfaste pour l'organisme comme l'arsenic, le cadmium, le plomb ou encore le mercure , Ces métaux toxiques perturbent les fonctions neurologiques, endocriniennes et immunitaires du corps humain (Carpenter 2001).D'autre part il se trouve aussi des chélateurs spécifiques utilisés comme traitement en cas d'intoxication tels que EDTA, DMSA...etc, il sont liés avec les métaux toxiques pour accélérer leur élimination par les urines et les fèces (**Eliaz 2006; Andersen 2002**). Ces traitements peuvent entraîner des effets secondaires tels que la redistribution des métaux vers le cerveau ou les os, la perturbation du transit gastro-intestinal ou l'apparition d'éruptions cutanées. Aussi il existe un autre agent de chélation celui de pectine.

La pectine est capable d'interagir avec des cations divalents, elle apparait alors comme un bon candidat pour élargir les options de traitement dans les intoxications aux métaux lourds. Ainsi, il a été démontré *in vivo*, que la pectine administrée par voie orale diminue l'absorption et l'accumulation dans l'organisme de ces métaux. Dans ces études, le plomb et le strontium ont été utilisés comme modèle. Ces phénomènes sont attribués à la formation de liaisons avec la pectine dans le tube digestif, limitant l'absorption et facilitant leurs éliminations dans les fèces. Cependant, il est important de rappeler que l'affinité de la liaison pectine/métaux lourds est dépendante de l'origine de la pectine et du type de métaux impliqués dans l'intoxication. Ainsi, on peut considérer que l'efficacité de ce traitement sera dépendante de ces deux paramètres. A noter que ces études ont porté sur des sujets fortement exposés. Pour compléter ces investigations, les effets de la pectine ont également été évalués chez des individus en bonne santé ayant une exposition normale au plomb. Dans cette étude, la pectine de citron modifiée (PCM) a été utilisée. Ainsi, il a été démontré que l'administration par voie orale de la PCM absorbée dans le tube digestif entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de l'arsenic, du cadmium, du mercure et du plomb. Ces travaux suggèrent que la PCM accélère l'élimination des métaux toxiques par chélation des métaux dans le sang.

En conclusion, la pectine et la pectine modifiée pourraient être une bonne alternative de traitement ; notamment pour les patients chez qui les chélateurs conventionnels sont contre-indiqués (**Andersen 2002; Eliaz 2006; Novosel'skaya**)

4. Activités anti-cancéreuses

➤ Activités anti-cancéreuses de la pectine modifiée, par interaction avec les galectines-3

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Pour lutter contre ce problème de santé publique, plusieurs efforts sont déployés dans la recherche de nouveaux traitements. Bien que l'utilisation de la pectine modifiée de citron (PCM) en médecine soit encore très expérimentale, les scientifiques ont commencé à explorer son utilisation post-traitement afin de réduire le risque de métastase (la propagation du cancer au-delà de la tumeur d'origine).

Pour qu'apparaissent des métastases, il faut qu'il y ait d'abord agglutination des cellules cancéreuses. Certains scientifiques pensent que la PCM peut réduire le risque de métastases en se liant à une protéine appelée galectine 3. Cette protéine joue un rôle important dans l'adhésion entre cellules et contribuerait à la formation de métastases en agissant comme une colle qui lie les cellules cancéreuses en circulation à des organes et tissus éloignés. En se liant à la galectine 3 et en la supprimant, la PCM peut réduire la capacité du cancer à se lier à d'autres cellules et à former des tumeurs dans d'autres parties du corps.

Des études ont montré que la PCM peut empêcher la propagation des carcinomes de la prostate, du colon, du foie et de la peau. Les étapes de recherche les plus avancées concernent toutefois le cancer de la prostate.

Une étude publiée en 2019 dans le *Journal of Clinical Oncology* a examiné l'effet de la PCM chez 53 hommes traités par radiothérapie ou chirurgie après une récurrence de leur cancer de la prostate. Chacun d'entre eux a reçu trois fois par jour une dose de 4,8 milligrammes de pectine d'agrumes modifiée pendant six mois. Aucun ne présentait de signes de métastases. La réponse au traitement a été mesurée à l'aide d'un test sanguin appelé temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) [un temps de doublement plus lent confère une progression plus lente de la maladie et un risque moindre de métastases].

À la fin de l'essai de phase II, 70% des hommes ont vu leur PSADT s'améliorer, contre 20% qui ont montré des signes de progression de la maladie.

C'est la raison pour laquelle la combinaison radiothérapie –PCM améliore la sensibilité des cellules cancéreuses aux rayonnements avec une augmentation de l'apoptose mais aussi une diminution du risque de métastases. (**journal of clinical oncology 2019**)

➤ **Activités anti-cancéreuses de la pectine, par activation de la caspase-3**

Comme vue précédemment (propriétés pharmacologiques), la pectine forme un gel dans un milieu acide et résiste aux diverses enzymes présentes dans l'intestin grêle (Sriamornsak 2003). Aussi la pectine montre un réel potentiel pour cibler spécifiquement le colon, notamment pour des pathologies telles que la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn ou encore les carcinomes du côlon, grâce à sa dégradation par la flore bactérienne de cet organe.

Des études *in vitro*, portant sur des cellules d'adénocarcinome du côlon incubées en présence de pectine, ont démontré que la pectine intervient dans l'apoptose de ces cellules (Olano-Martin 2003). Des travaux *in vivo* ont également permis d'observer une diminution du volume tumoral chez les sujets traités avec de la pectine. De plus, en comparant différents régimes alimentaires, il a été démontré que le régime enrichi en pectine diminue l'induction de carcinomes dans le côlon (Watanabe 1979) et empêche l'apparition du cancer du côlon chez des sujets traités avec un principe actif cancérigène (Ohkami 1995).

Le mécanisme impliqué dans l'apoptose est l'augmentation de l'activité de la caspase-3 par la pectine. La caspase-3 est une protéase à cystéine qui joue un rôle central dans le déclenchement de l'apoptose cellulaire. Son activation est permise par la molécule de butyrate, issue de la fermentation de la pectine par la flore digestive du côlon (Avivi-Green 2000). En effet, *in vitro* la présence de butyrate augmente fortement l'expression de la protéase jusqu'à un niveau sept fois plus élevé qu'à la normale (Leclere 2013; Medina 1997). Ici, le butyrate agit comme un facteur extrinsèque favorisant la formation d'un complexe de signalisation de la mort cellulaire (DISC). La formation de ce complexe est suivie d'une suite d'activation en chaîne induisant l'expression de la caspase-3. (**Figure 50**) (mahé 2018)

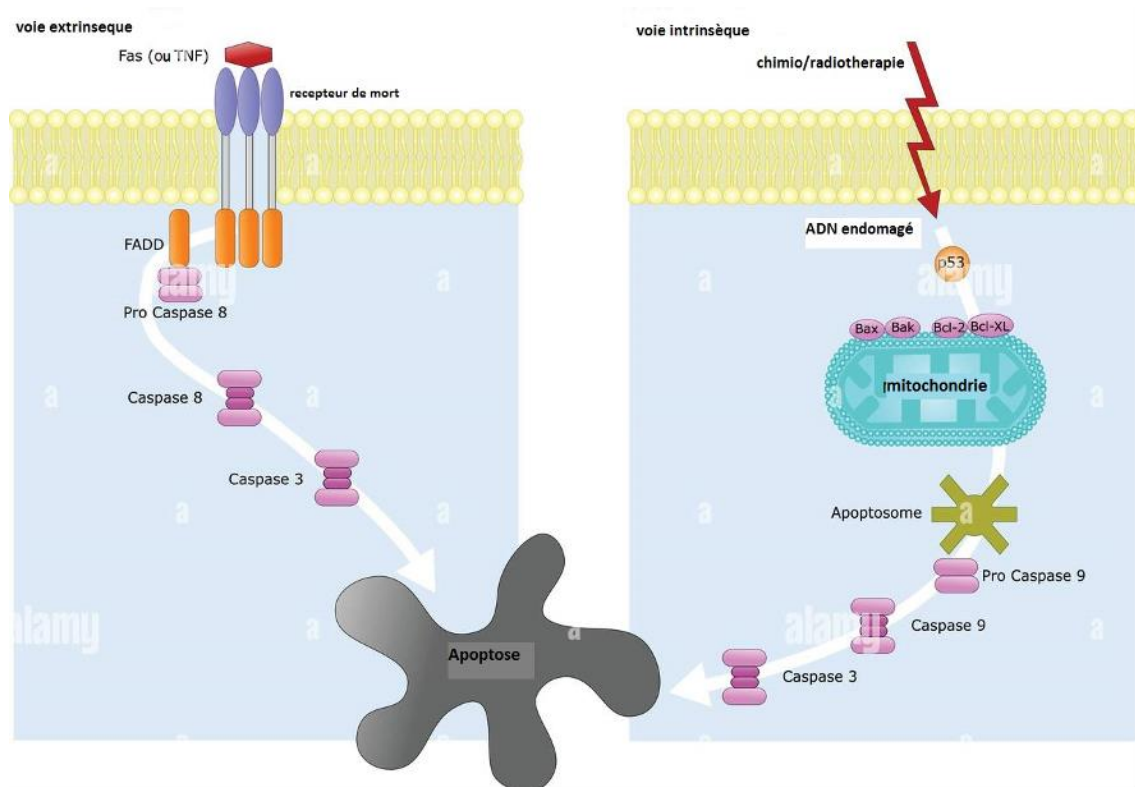


Figure 50. Voie intrinsèque et extrinsèque d'activation de la caspase-3. (alamy.com)

5. Effets indésirables et les contres indications de la pectine

Il est maintenant bien connu que les effets bénéfiques de la pectine ne doivent pas masquer ses effets indésirables sur la disponibilité biologique de certains nutriments, notamment des minéraux et des vitamines. Suite à une administration orale de pectine on observe une diminution de l'absorption intestinale des acides aminés, des sucres (tel que le glucose) ainsi que des ions sodiques et chlorures.

La structure de la pectine administrée semble avoir une influence sur ces modifications d'absorption intestinale : ainsi, les pectines hautement méthoxylées présentent un effet inhibiteur sur l'absorption de glucose plus important que les pectines faiblement méthylées. [Taouch Zineb2016]

5.1 Effets de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux

Les effets sur les minéraux dépendent du degré d'estérification et de la nature de la pectine administrée : ainsi, une pectine faiblement méthylée diminue l'absorption et la rétention des minéraux, conduisant alors à un déséquilibre des balances des éléments calcium, magnésium et

zinc. Les auteurs de ces études déconseillent l'utilisation des pectines faiblement estérifiées en nutrition humaine. Il apparaît que l'administration de pectine peut conduire à une diminution de la biodisponibilité en minéraux monovalents et divalents pour l'organisme, pouvant avoir pour conséquence un déficit nutritionnel en minéraux. [Jean-René]

Le tableau 12 présente une synthèse des données de la littérature relatives aux effets de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux. Il apparaît que l'administration de pectine peut conduire à une diminution de la biodisponibilité en minéraux monovalents et divalents pour l'organisme, pouvant avoir pour conséquence un déficit nutritionnel en minéraux. Cette conclusion est cependant à moduler en fonction de la nature de la pectine, notamment de son degré d'estérification.

Tableau 12 : Effets de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux [Rapport IRSN/DIRPH 2005-008]

M I N E R A U X	Nature pectine	Posologie	Durée traitement	Modèle	Effets	Référence
	Pectine pomme	10 g	2 heures	In vitro	↓ Disponibilité Zn = Disponibilité Ca = Disponibilité Fe	Van Dick, 1996 [53]
	Pectine citron	80 g/kg nourriture	9 jours	Rat	↑ Biodisponibilité Fe	Kim, 1996 [30]
	Pectine pomme	2.5 %	10 jours	Porc	Haut HM : = Absorption et rétention de P, Ca, Mg et Zn Faible HM : ↓ Absorption de P, Ca, Mg et Zn	Bagheri, 1985 [1]
	Pectine citron	2 %	4 semaines	Rat	= Turnover et absorption Fe	Baig, 1983 [2]
	Pectine citron	2.5 %	6 semaines	Rat	↓ Taux sériques K, Na, Zn, Cu, Ca, Fe, Mg	El-Zoghbi, 2001 [18]
	Pectine	36 g/jour	6 semaines	Homme	= Balance Ca	Cummings, 1979 [13]

HM: hautement méthoxylée ; LM, faiblement méthoxylée

5.2. Effets sur la biodisponibilité en vitamines

Plusieurs études ont montré que l'ingestion de pectine conduit à une déplétion en vitamine B12, ainsi qu'à une diminution de la biodisponibilité en vitamine E, mais non en vitamine B9. Les effets de la pectine sont à moduler en fonction de la nature de cette pectine. Des déficits

nutritionnels en vitamines pourraient donc s'observer à plus ou moins long terme en cas d'administration chronique de pectine. L'utilisation de pectine nécessiterait alors une supplémentation nutritionnelle, notamment en vitamines.

L'ensemble de ces travaux quant aux effets de la pectine sur la biodisponibilité en vitamines est repris dans le tableau 13. [Jean-René]

Tableau 13 : Effets de la pectine sur la biodisponibilité en vitamines [Rapport IRSN/DIRPH 2005-008]

V
I
T
A
M
I
N
E
S

Nature pectine	Posologie	Durée traitement	Modèle	Effets	Référence
Pectine pomme	15 g	unique	Homme	↑ taux sérique Vitamine A	Kasper, 1979 [28]
Mélange fibres alimentaires		5 semaines	Rat	↓ taux sérique Vitamine A	Khokhar, 1990 [29]
Pectine	5 %	19 jours	Rat	Déplétion vitamine B12	Cullen, 1989 [12]
Pectine	3, 6, 8 %	8 semaines	Rat	↓ Disponibilité Vitamine E (pectine >6 %)	Schaus, 1985 [46]
Pectine Lignine Alginate	3 %		In vitro Poulet	= Disponibilité vitamine B9	Ristow, 1982 [40]
Pectine citron	7 %	4 semaines	Poulet	↓ Disponibilité bêta-carotène	Erdman, 1986 [19]
Pectine citron	150 mg/kg corporel	unique	Femme	↓ Disponibilité bêta-carotène, lycopène, lutéine	Riedl, 1999 [39]

5.3. Contre-indication

Les pectines réduisent l'absorption de nombreuses autres substances présentes dans l'alimentation comme bêta-carotène, lutéine, lycopène, sels minéraux comme le zinc, le calcium, le magnésium ou le fer.

La pectine peut également interférer avec l'absorption de certains médicaments pharmaceutiques, notamment :

- DIGOXINE (cardiotonique)

- LOVASTATINE (hypolipidémiant)
- TETRACYCLINE (antibiotique)

Par conséquent, les pectines ne doivent pas être ingérées plus que quelques jours consécutifs. [Sante.vip.com/VIDAL2014]

PARTIE II : PECTINE COMME SUPPORT DE SUBSTANCES

ACTIVES

L'industrie pharmaceutique a fait face ces dernières années à des changements majeurs en passant de technologies issues de l'industrie dite chimique à des nouvelles technologies fondées sur les biotechnologies dans le but d'améliorer l'efficacité des substances actives connues. Dans ce contexte, la formulation semble être le nouvel axe de la recherche.

Comme convenu la pectine est utilisée en agroalimentaire, notamment pour ses propriétés de gélification. Ses caractéristiques, telles que son faible coût de production, sa biocompatibilité, sa non-toxicité et la disponibilité des ressources, en font un bon candidat pour des applications pharmaceutiques.

La pectine a aussi de nombreuses propriétés rendant ce biopolymère intéressant pour le ciblage et la libération de principes actifs (PA). Ses propriétés dépendantes de sa structure rend possible l'utilisation de la pectine dans diverses formes galéniques. De plus, la pectine possède des propriétés thérapeutiques qui ont montré de bons résultats *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, ses effets pharmacologiques pourront être couplés à ceux du PA transporté.

Dans cette partie, il sera développé une vue d'ensemble des différentes utilisations de la pectine comme support de principes actifs. Premièrement seront étudiées les utilisations de la pectine en fonction des voies d'administration. Ensuite, seront développées les applications de la pectine dans l'ingénierie tissulaire et les pansements. Pour finir, un état des lieux sera fait sur les différentes formes galéniques utilisant la pectine.

1. Pectine et les différentes voies d'administration de médicaments

En pharmacie galénique, l'assurance de la sécurité et l'efficacité du PA exige l'utilisation des excipients dans la formulation. Il est possible d'améliorer ces deux paramètres à l'aide de supports appropriés au départ, on a utilisé la plupart des polymères naturels comme support inerte et biocompatible. Cependant, le choix portant sur ces biopolymères tend de plus en plus

vers ceux capables de cibler une cellule, un organe ou de moduler la libération de la molécule active transportée. Ainsi, le contrôle de la libération et le ciblage du PA assurent une plus grande efficacité et sécurité du médicament. Parmi les biopolymères utilisés dans l'industrie pharmaceutique, la pectine apparaît comme un candidat intéressant aux vues de ses nombreuses propriétés. [munarin 2012]

1.1. Intérêt de l'utilisation de la pectine par voie orale

La voie orale (ou voie gastro-intestinale ou per os ou entérale) a l'avantage de correspondre à une administration naturelle, qui peut être faite en ambulatoire, sans assistance, en ne soumettant pas le patient à des risques infectieux lors de la prise. Ainsi, les formes galéniques empruntant la voie entérale représentent plus de 60% des médicaments produits en 2008. (Digestion 2021)

Comme indiqué ci-dessus, l'administration par voie entérale reste toujours préférée. Le PA est transporté sur une longue distance et est soumis à un certain nombre de contraintes d'environnement tels que le PH, enzymes, péristaltisme, etc...Donc cette voie n'est pas adaptée pour les PA sensibles ou nécessitant un ciblage, notamment vers la fin du tractus gastro-intestinal.

On peut protéger les PA sensibles en utilisant un support approprié. Ce support sert alors de couche protectrice résistante aux diverses contraintes environnementales mentionnées ci-dessus. Le ciblage et la libération contrôlée reposent sur ces mêmes propriétés. En effet, en fonction de l'environnement rencontré, le support peut subir des modifications, conduisant à la libération du PA dans une zone précise avec une cinétique donnée (immédiate, prolongée...).

A cet effet, l'ingestion de la pectine par la voie orale a largement été étudiée (Perera 2010; Das 2011; Dhalleine 2011). Ces études ont démontré que la pectine n'est pas dégradée par les enzymes du tube digestif (protéases et amylases), à l'aide des liaisons osidiques de type a 1-4 (Mishra 2012). Alors elle est considérée comme fibre alimentaire catabolisée par les microorganismes présents dans la flore intestinale du côlon (Vandamme 2002). De plus, la pectine résiste au pH acide en formant des gels, ce qui lui assure le passage de l'estomac. En outre, elle se solubilise plus rapidement en milieu alcalin. Tous ces arguments en font donc un bon candidat pour la libération de PA destinés à cibler les pathologies du côlon (Munarin 2012).

Pour éviter le gonflement de la pectine et la libération de principe actif avant d'atteindre le colon qui est un phénomène accidentel, des modifications chimiques, des cations divalents, ou des mélanges avec d'autres polymères peuvent être envisagés dans la formulation afin de limiter le gonflement. [mahé joaquim2018]

1.2. Intérêt de l'utilisation de la pectine par voie nasale

L'utilisation de la voie nasale pour l'administration des médicaments est utilisée pour des effets locaux au niveau de la muqueuse nasale (congestion, allergie, infection, etc..). Cette voie s'avère un moyen d'accès confortable, aisé et rapide même en situation d'urgence et plus particulièrement pour les patients pédiatriques. De plus la voie nasale apparaît comme une bonne alternative aux injections grâce à la vascularisation très riche de ses cavités qui assure au PA un passage systémique rapide, évitant le métabolisme hépatique. [Mc Dermott C,2012] [J.-M. Jacques 2016]

L'administration de médicament par la voie nasale reste encore limitée à cause de nombreuses contraintes comme l'environnement nasal, la stabilité du support ou encore la solubilité du PA de plus, les formes galéniques (gouttes ou sprays) sont conventionnelles pour cette voie ont un temps très limité dans le nez (15 min chez l'homme) (Talegaonkar 2004).

Ces derniers ne peuvent être utilisés pour toutes les formes de PA nécessitant alors médicaux sophistiqués, L'utilisation de PA faiblement solubles en milieu aqueux exige des formulations adaptées pour absorption maximale par la muqueuse nasale.

Les polymères muco-adhésifs, comme la pectine, ont été étudiés dans les formulations à destination des voies nasales pour objectif de repousser une partie des limites vues auparavant en augmentant le temps de séjour dans les cavités nasales, Cet allongement s'explique la diffusion et la biodisponibilité du PA (Liu 2006).

Selon Sriamonrsak les compositions muco-adhésives de la pectine vient dans mécanisme d'adsorption sur la muqueuse nasale, Ce processus représenté les liaisons hydrogènes formées entre les fonctions carboxyliques de la pectine et la molécule de mucine (sont des glycoprotéines très riches en sucres qui confèrent au mucus ses propriétés physico-chimiques et biologiques), Dans certain hypothèse la présence de charges négatives sur la pectine assurerait des répulsions électrostatiques permet le déroulement des chaînes du polymère, qui facilitant ainsi les interactions avec la muqueuse nasale. (Sriamonrsak 2010)

Les dernières études sur la pectine et ses dérivés modifiés avec une amine primaire ont confirmé les interactions avec la mucine, Ce processus se caractérise par la formation d'un gel, ralentissant la libération du PA incorporé dans la formulation (**Liu 2006**), D'autres travaux ont vu l'intérêt des formulations à base de pectine pour contrôler la libération du PA (fentanyl, peptide, chlorhydrate de chlorpromazine ou nicotine) (**Munarin 2012**). En revanche pour un spray nasal à base de pectine contenant de la nicotine, deux types de libération ont été proposés: une libération prolongée qui est obtenue en formulant un complexe polyélectrolytique de pectine et de nicotine ; ou une libération rapide qui est obtenue avec les mêmes principes mais avec un excès de nicotine , le contrôle de la libération de PA dépend de la densité du réseau de la concentration en PA administrée , ainsi on peut retrouver dans le marché le spray nasal [PecFentâ®] où la gélification in situ du polymère avec le calcium présent dans les sécrétions nasales contrôle la libération du fentanyl.

Cependant, les formulations à base de pectine ont d'autres avantages car la structure de ce biopolymère permet de gélifier en solution aqueuse dans des conditions douces en présence d'éléments cationiques de plus nombreux PA peuvent être facilement administrés dans ce support par diffusion, mélange, encapsulation ou précipitation, évitant la dénaturation du PA.

Enfin L'administration nasale apparaît alors comme une voie alternative pour les patients ayant des difficultés à avaler des comprimés ou à supporter les injections par contre, cette voie n'est pas réalisable pour tous les PA et le risque d'irritation nasale n'est pas négligeable notamment pour les formulations fortement concentrées en PA. (**Liu 2006**)

1.3. Intérêt de la pectine par voie oculaire

La voie d'administration la plus adaptée pour les différents troubles oculaires est d'appliquer des médicaments dans l'œil. En outre, la biodisponibilité du PA est limitée en raison du clignement de l'œil, du système de drainage naso-lacrimal et du renouvellement du mucus (**Munarin 2012**). Cependant, dans le cas d'une pathologie, l'utilisation de collyre doit être réalisée fréquemment pour maintenir un taux thérapeutique de PA. Par contre, l'instillation de solution concentrée de façon répétée peut induire des effets indésirables comme l'endommagement des cellules de l'œil.

Pour augmenter le temps de séjour et ainsi améliorer la biodisponibilité du PA des nombreuses stratégies ont été envisagées (**Ludwig 2005**).

Premièrement, utilisation de polymères hydrosolubles, comme la pectine, a été envisagée pour augmenter le temps de séjour. Ce dernier repose sur la capacité de ces polymères à former des hydrogels en condition physiologique, ces stratégies ont montré des résultats prometteurs *in vivo*, en augmentant la biodisponibilité du PA incorporé dans la formulation. Ainsi, chez l'homme un faible allongement du temps de séjour a été observé, Cette différence entre l'animal et l'homme s'explique à la fréquence du clignement des paupières (Ludwig 2005).

Une autre étude utilise les propriétés de gélification de polymères, pour former un gel *in situ* lors de l'application. Ce travail consiste à instiller le médicament sous forme liquide, le support change ensuite de phase en passant sous forme de gel ou de solide dans l'environnement de l'œil. Ce changement de phase est permis par le pH, les électrolytes ou la température (Robinson 1995). Pour la pectine, la formation de gel *in situ* grâce à la présence de cation. Les premiers résultats *in vitro* ont montré une meilleure maîtrise de la libération prolongée des PA (Carrington Laboratories 2004).

La dernière approche utilise les propriétés muco-adhésives des polymères pour optimiser la biodisponibilité du PA. Cela repose sur les mêmes interactions avec la mucine, que celles vues précédemment dans la voie nasale (Ludwig 2005).

En résumé, la pectine possède toutes les propriétés nécessaires pour répondre aux attentes des différentes stratégies envisagées pour la voie oculaire. Cependant, aucune étude sur l'homme n'a encore démontré un impact significatif sur le temps de séjour des formulations base de pectine.

1.4. Ciblage du cancer, par voie parentérale

Des études cliniques sont actuellement en cours sur l'efficacité de la pectine et la pectine modifiée (PCM) contre le cancer. L'activité anticancéreuse repose essentiellement sur la capacité de la pectine à former des liaisons avec les protéines de galectines-3. Ces protéines exprimées de façon ubiquitaire dans les cellules sont surexprimées dans certains types de cancer. Grâce à ces propriétés pour cibler les cellules cancéreuses, une hypothèse émise qui consiste à utiliser la PCM dans la formulation d'une matrice chargée en PA cytotoxiques, pour induire l'apoptose. Ce ciblage permettrait d'augmenter l'efficacité du traitement tout en réduisant les effets indésirables d'une chimiothérapie conventionnelle (Munarin 2012).

II.2. Formulations à base de pectine

1. Comprimés

Il existe plusieurs études sur les formulations des comprimés à base de pectine administrés par voie orale. La pectine est utilisée comme matrice ou enrobage dans des comprimés à libération contrôlée (Mishra 2012). Ces études ont démontrées que l'utilisation de la pectine dans les formulations assure le passage de PA à travers le tractus gastro-intestinal. Cette capacité à résister aux différents environnements rencontrés au cours le trajet est propre aux propriétés de la pectine. En plus, la pectine forme un gel dans un milieu acide limitant la libération du PA et résiste aux diverses enzymes présentes dans l'intestin grêle (Sriamornsak 2003). La pectine montre un réel potentiel pour cibler spécifiquement le colon, notamment pour des pathologies telles que la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn ou encore les carcinomes du côlon, grâce à sa dégradation par la flore bactérienne de cet organe. Notez que le gonflement de la pectine en milieu aqueux peut conduire à une perte de PA. Ainsi, la réticulation de la pectine en présence de cation, comme le calcium, agit en tant que facteur retardant la libération (Mishra 2012).

La fabrication d'un comprimé se déroule en plusieurs étapes de formulation : la préparation du mélange, la granulation de la poudre (si besoin), la compression et le pelliculage /enrobage (si besoin).

- **la pectine comme matrice**

Au moment où la pectine est utilisée comme matrice, le PA y est directement intégré lors de l'étape de préparation du mélange. La matrice forme un réseau fibreux tridimensionnel régulant la libération du PA. Les travaux portant sur l'utilisation de la pectine à différents Degré d'estérification (DM) ont démontré que plus le DM est élevé, plus sa solubilité est faible et meilleure est son effet protecteur. Cette différence de solubilité s'explique par un nombre plus important de fonction carboxylates sur la pectine LM (Ashford 1993; Wakerlya 1996). L'utilisation de la pectine LM reste cependant envisageable en réduisant sa solubilité par réticulation avec le calcium.


Néanmoins, la teneur en calcium a un effet marqué sur la force du gel, ainsi sa quantité doit être soigneusement contrôlée. Les études sur la faisabilité d'utiliser la pectine en compression directe ont démontré une faible capacité à la compression entraînant la fabrication de comprimés de faible qualité (faible dureté, clivage et laminage quelque soit la force de compression appliquée). De plus, la pectine comme matrice ne montre pas toujours des résultats

satisfaisants pour le ciblage du côlon en raison d'une libération précoce du PA (Kim 1998). Par conséquent, il a été étudié différents mélanges pour améliorer la qualité du comprimé et favoriser la libération du PA dans le côlon (tableau 14). Ainsi, l'ajout de l'éthylcellulose ou de Emdexâ (dextrate) dans la matrice améliore significativement la qualité du comprimé. Pour le ciblage du côlon, les mélanges avec l'hydroxy-propyl-méthyl cellulose (HPMC), l'éthylcellulose ou encore le chitosan ont également montré des résultats intéressants (Liu 2003; Wu 2007; Ahrabi 2000, kim1998).

Tableau 14. Comprimés matriciels à base de pectine [Mahé Joaquim]

Composition	Méthodes	Intérêts	Références
Pectine + dextrate	Compression direct	Qualité du comprimé	Mura 2003
Pectine + ethylcellulose	Compression directe Granulation humide + compression	Ciblage du côlon Qualité du comprimé	Kim 1998 Ahrabi 2000
Pectine + chitosan		Ciblage du côlon	Sriamornsak 2003
Pectine + HPMC	Granulation humide + compression	Ciblage du côlon	Sriamornsak 2003 Wu 2007

Tableau 15. Exemple des comprimés à base de pectine (comme matrice)

Exemple	Indication
 <p>Figure 51. Pectine de Pomme 500mg Comprimés VEGAN - 100 Pièces - Avec Calcium & Vitamine C</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Détoxifie l'organisme Pour un tissu conjonctif propre * Stimule la santé de l'intestin. * Est significatif pour une flore intestinale équilibrée. * Sensation de satiété. * Favorise la bonne digestion Avec de la vitamine C et du calcium.

- La pectine comme agent d'enrobage

Les enrobages de comprimés pharmaceutiques consistent généralement en un liant à base de polysaccharides, un plastifiant, un agent filmogène et un colorant. Ces ingrédients sont fournis sous forme de granulés ou de poudres pour la dispersion dans des solvants aqueux ou organiques à une concentration variant de 10 à 20% en fonction des propriétés de revêtement et de la formule souhaitées. En plus d'améliorer l'apparence et d'aider à l'identification du produit, les enrobages de comprimés remplissent plusieurs fonctions, principalement pour protéger le comprimé de l'humidité et d'autres conditions défavorables et le lubrifier pour faciliter l'ingestion, masquer des goûts désagréables, créer une barrière entre le principe actif et le tractus gastro-intestinal. Il peut également jouer un rôle biopharmaceutique, comme dans notre cas, en modifiant la cinétique de libération du PA.

Trois techniques différentes peuvent être utilisées dans l'industrie pharmaceutique afin d'obtenir l'enrobage : la dragéification, l'enrobage à sec et le pelliculage. Les travaux portant sur la pectine dans l'enrobage des comprimés utilisent principalement l'enrobage à sec ou le pelliculage. Pour cette application, la pectine HM a montré une meilleure capacité à protéger les comprimés dans le tractus gastro-intestinal supérieur. En effet, la pectine LM apparaît plus hydrophile et soluble que la pectine HM en milieu basique. A noter qu'une importante quantité de pectine est nécessaire pour assurer la protection. Cependant, l'augmentation de la quantité de pectine est corrélée à une augmentation de la fragilité et à une diminution de la résistance de l'enrobage. Ainsi, de nombreux travaux ont porté sur des mélanges pour diminuer la quantité de pectine nécessaire tout en conservant les propriétés de protection ([tableau 16](#)). Les mélanges pectine/HPMCP (Hydroxypropylmethyl cellulose phthalate) et pectine/chitosan permettent ainsi une diminution de la quantité de pectine nécessaire. La combinaison avec l'éthylcellulose améliore quant à elle la protection du PA(Fernandez-Hervas1998;..**Silverson**).

Tableau 16. Comprimés enrobés à base de pectine [mahé-joaquim]

Composition	Méthodes	Références
Pectine HM ou LM	Enrobage à sec	Wakerlya 1996 Ashford 1993
Pectine + Ethycelullose	Pelliculage	Macleod 1997
Pectine HM + HPMCP	Enrobage à sec	Turkoglu 2002 Hodges 2009 Tung 2016
Pectine HM + HPMC + chitosan	Pelliculage	Macleod 1999
Pectine HM + Chitosan	Enrobage à sec	Fernandez-Hervas 1998

2. Micro-encapsulation

La micro-encapsulation regroupe l'ensemble des technologies permettant de préparer des microparticules individualisées dont la taille varie de 1 μm à 1 mm. Il existe deux types de microparticules qui diffèrent par leur microstructure : la microcapsule, particule sphérique de type cœur-membrane – le cœur est constitué de la substance active et la membrane de l'agent encapsulant qui forme l'enveloppe solide ; et la microsphère, constituée d'un réseau polymère dans lequel la substance active est dispersée à l'état moléculaire ou particulaire (structure dite de type matriciel).

La micro-encapsulation a l'avantage d'être capable de protéger le PA encapsulé. Cette technologie peut également augmenter la durée de vie du PA et assurer un contrôle de la libération. Plusieurs critères sont évalués lors de la micro-encapsulation : l'efficacité d'encapsulation, le rendement d'encapsulation, la préservation de l'activité du PA pendant l'encapsulation et le stockage, le contrôle de la libération du PA, le taux de gonflement et la taille des particules (**Tran 2011**). Aujourd'hui, les études sur les microparticules de pectine reposent sur l'administration par voie orale pour cibler les maladies du côlon. Néanmoins, la voie intranasale ou encore vaginale reste envisageable pour ce type de formulation (**Mishra 2012**).

Dans cette technologie. Les polysaccharides ont été étudiés de manière approfondie à

cause de leurs propriétés physicochimiques, de leur nature biocompatible et biodégradable. La pectine a été utilisée dans la fabrication de nanoparticules en utilisant différentes méthodes de formulations (tableau 6). La méthode la plus fréquemment utilisée repose sur les propriétés de gélification de la pectine en présence de cation. Certaines utilisent des agents réticulants comme le glutéraldéhyde pour former des nanoparticules. D'autres méthodes ont également été proposées donnant certaines caractéristiques à l'objet final (taille, surface, taux d'encapsulation, ...). Ces nombreux systèmes ont utilisé la pectine sous la forme HM, LM, amidée, modifiée ou en mélanges. Malgré, un nombre limité de travaux portant sur la pectine, différents types d'application ont pu être étudiés (traitement oculaire, chimiothérapie, thérapie génie, ...).

La micro-encapsulation à base de pectine repose principalement sur les propriétés de gélification de ce biopolymère. Dans ce procédé de fabrication, une solution de pectine LM contenant le PA est mise en contact avec une solution de cation divalent (calcium, zinc, ...) pour former des billes de pectine. La première étape de ce procédé consiste à solubiliser la pectine dans de l'eau désionisée. Puis, un PA hydrosoluble ou lipophile est incorporé à la solution. La solution de pectine contenant le PA (solubilisé ou dispersé) est ensuite mise en contact avec la solution ionique, goutte à goutte. Les microsphères formées sont ensuite récupérées et lavées à l'eau distillée (Figure 52) (Aydin 1996). D'autres méthodes de réticulation existent, cependant elles nécessitent la modification de la pectine (Perera 2010; Noreen 2017).

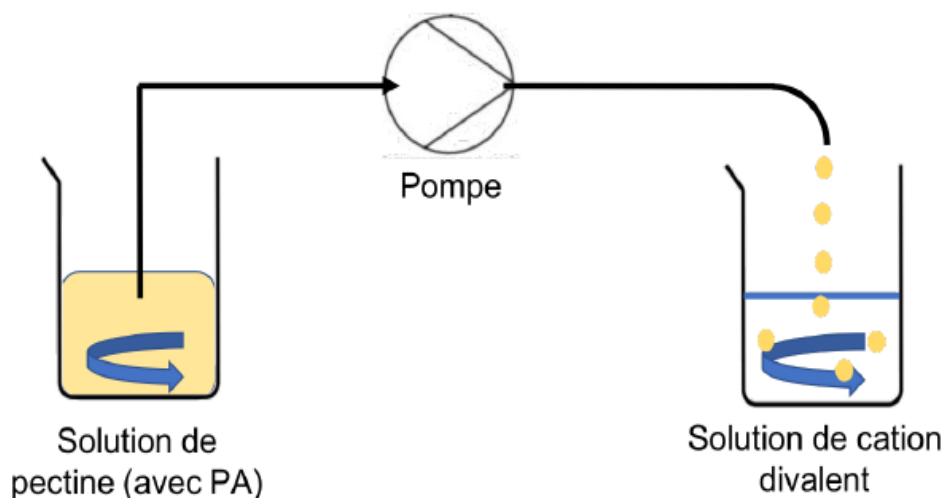


Figure 52. Fabrication de microsphère de pectine par mise en contact avec ion- cationique (mahé2018)

Comme vu précédemment, plus la pectine a un faible DM, plus sa réactivité avec le cation utilisé augmente. Le degré d'amidification de la pectine joue également un rôle dans la réticulation avec le calcium, en renforçant les interactions ioniques (Sriamornsak 1998).

Pour améliorer certaines propriétés de ces microparticules à base de pectine, des études ont évalué l'intérêt de la modification chimique de la pectine ou de réaliser des mélanges (tableau17)

Tableau 17. Microparticules formulées à base de pectine (CAP= cellulose acetate phthalate (Mahé 2018).

Composition	Méthodes	Intérêts	Références
Pectine HM modifiée (aminotiophénol)	Réticulation des groupements thiol	Contrôle de la libération	Perera 2010
Pectine LM + Chitosan	Zn ²⁺ ou Ca ²⁺	Contrôle de la libération	Das 2011 Oliveira et al. 2010
Pectine LM + HPMCP	Ca ²⁺	Contrôle de la libération	Oliveira et al. 2010
Pectine LM + CAP	Ca ²⁺	Contrôle de la libération	Oliveira et al. 2010
Alginate + Pectine	Ca ²⁺	Adsorption de métaux lourds Contrôle de la libération	Yu et al. 2009 Noreen 2017
Pectine modifiée (acide acrylique)	Réticulation des fonctions acryliques	Amélioration des propriétés muco-adhésive	Noreen 2017

3. Nano-encapsulation

La nano-encapsulation est une technique d'encapsulation d'un produit sous forme de nanoparticules. On parle de nanosphères lorsque ces particules sont des matrices dans lesquels le PA est dispersé physiquement et uniformément et de nanocapsules lorsque le PA est limité dans une cavité entourée d'une membrane de polymères. Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille varie entre 10 et 1000 nm. Grâce à leurs petites tailles, ces formes galéniques ont l'avantage de passer à travers les tissus

facilement (passage intra- ou paracellulaire), d'être absorbées par différentes types de cellules et éliminées par les phagocytes (Mishra 2012). Selon l'application thérapeutique, les propriétés des nanoparticules polymériques doivent être optimisées. Ainsi, différentes caractéristiques de la forme définitive seront déterminantes : la taille des particules, le type de surface des particules (charge, structure), le taux d'encapsulation du PA, le contrôle de la libération et la capacité à cibler les cellules ou tissus d'intérêt. Aujourd'hui, il existe de nombreuses formes de nano-objets dépendant des excipients utilisés et de la méthode de formulation (hydrogels, nanotubes, nanocellules, micelles, liposomes, dendrimères, polymersomes,...)(Singh2009).

Dans cette technologie. Les polysaccharides ont été étudiés de manière approfondie à cause de leurs propriétés physicochimiques, de leur nature biocompatible et biodégradable. La pectine a été utilisée dans la fabrication de nanoparticules en utilisant différentes méthodes de formulations (tableau 18). La méthode la plus fréquente est reposée sur les propriétés de gélification de la pectine en présence de cation. Certaines utilisent des agents réticulants comme le glutéraldéhyde pour former des nanoparticules. Ces nombreux systèmes ont utilisé la pectine sous la forme HM, LM, amidée, modifiée ou en mélanges

Tableau 18. Nanoparticules formulées à base de pectine(mahé-joaquim2018)

Composition	Méthodes	Taille	Références
Pectine HM	Gélification ionique (Ca ²⁺)	100-150 nm	Dutta 2012
Pectine LM, HM et amidée	Émulsion	500-600nm	Burapapadh 2016
Pectine HM	Gélification ionique (Ca ²⁺)	100-200 nm	Dutta 2012
Beta lactoglobuline + Pectine LM ou HM	Complexation par traitement thermique	Pectine LM: 175-210nm Pectine HM: 185-300nm	Jones 2010

4. Polyplexes

Un polyplexe est un complexe de polymère et d'ADN, applicable au traitement des troubles génétiques ou thérapie génique. L'objectif principal de la thérapie génique consiste à remplacer les gènes défectueux, à substituer les gènes manquants ou à réduire au silence

l'expression génétique indésirable afin d'éliminer la cause première de la maladie. Plusieurs études sur le transfert de matériel génétique vers les cellules ciblées, portent sur des vecteurs de transfection viraux ou non viraux. L'efficacité des vecteurs viraux est supérieure à celle de leurs homologues non viraux, cependant la réponse immunogène potentiellement négative associée à ce vecteur peut être défavorable. Donc les vecteurs non viraux sont de plus en plus utilisés comme vecteurs de choix. Les polymères polycationiques sous forme de polyéthylèneimine ou de chitosan ont montré des résultats de transfection intéressants dans les études *in vivo* et *in vitro*. Leurs charges positives peuvent provoquer une cytotoxicité et une instabilité au contact d'éléments de la matrice extracellulaire ou du sérum. Les polymères anioniques, comme la pectine, ont été rajoutés à la formulation pour diminuer les charges de surface de ces polyplexes. L'ajout de pectine diminue la cytotoxicité et augmente la stabilité du vecteur par réduction des charges de surface. Une approche différente suggère l'utilisation de pectine modifiée, substituée par un ammonium quaternaire, rendant le biopolymère capable de transporter l'ADN. D'autres études ont porté sur la formation de micro et nanoparticules de pectine avec différents cations pour encapsuler l'ADN pour la transfection. Ces formes sont considérées comme des candidats potentiels pour une utilisation en tant que vecteurs de gènes. (Munarin2012) (Katav2008)

5. Ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire (IT) est une spécialité multidisciplinaire regroupe un ensemble de sciences comme la culture cellulaire, les sciences de la vie et les sciences des matériaux.

Dont l'objectif est de développer des substituts biologiques capables de restaurer, maintenir ou améliorer la fonction des tissus lésés. La conception d'un tissu artificiel repose sur trois étapes (CNRS) : tout d'abord, le prélèvement et la mise en culture de cellules saines, suivi du développement d'un tissu à partir des cellules saines autour d'une matrice de polymère assurant la structure, avec la multiplication et la différenciation des cellules saines, pour finir avec l'implantation du tissu développé chez le patient. Les études portant sur la pectine dans ce domaine restent encore limitées, probablement à cause de la non-adhésivité des cellules sur ce biopolymère. Cependant, les hydrogels de pectine se sont révélés avoir un grand potentiel pour les applications d'ingénierie tissulaire osseuse, car ils favorisent la nucléation d'une phase minérale lorsqu'ils sont immergés dans une solution physiologique adéquate, avec la formation d'un tissu

imitant l'architecture naturelle de l'os. Des gels, microsphères de pectine non modifiés et chimiquement modifiés ont été étudiés pour la culture tridimensionnelle de cellules osseuses, montrant des propriétés intéressantes pour la viabilité cellulaire, l'activité métabolique et la différenciation. notez que la réimplantation du biomatériau peut provoquer une inflammation ou une toxicité. Pour limiter ces phénomènes, des travaux ont été réalisés sur une matrice poreuse à base de pectine et de chitosan contenant un anti-inflammatoire, la pentoxifylline. Les résultats ont montré l'activité anti-inflammatoire du dispositif et une libération prolongée de PA incorporée. (Munarin2012)

5. Pansements

Les pansements sont utilisés pour cicatriser les plaies aiguës et chroniques peu exsudatives. Ainsi, utilisés pour le traitement des brûlures superficielles, des sites donneurs de greffe, des ulcères de la jambe, en accélérant la guérison. Ces dispositifs médicaux (DM) sont majoritairement composés de polymères adhésifs, absorbants, de gélifiants de pectine et de carboxyméthylcellulose de sodium.

Les pansements à base de pectine a plusieurs intérêts : forment un gel qui isole la lésion et la maintient dans un milieu chaud et humide favorable à la cicatrisation grâce à le gonflement de la pectine dans les milieux liquides, Cette propriété assure l'élimination des exsudats émis par les plaies. En plus La pectine peut également être utilisée pour protéger le PA incorporé dans le pansement (Munarin 2012) (Figure 53).

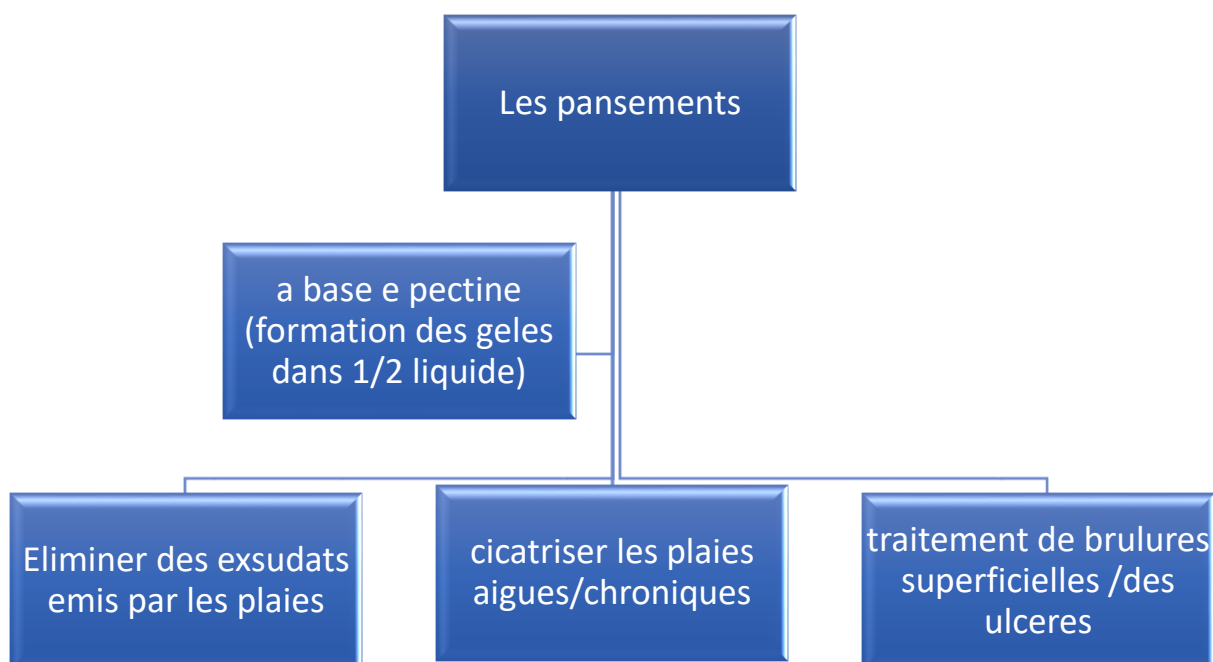
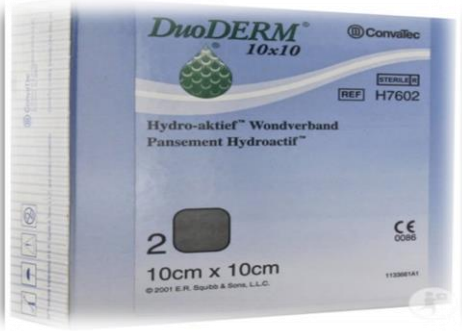


Figure 53. Rôle de pansements

Tableau19. Pansement DuoDERM® (Dossier d’information EuroPharmat2012)

Exemple des pansements sur le marché français	Composition
 <p data-bbox="300 1832 783 1870">Figure 54. DuoDERM®(pansement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Carboxyméthylcellulose • Pectine • propylène glycol

Conclusion

Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétisés à partir de ressources renouvelables. Ils connaissent depuis quelques années un réel essor du fait de leurs origines biologiques et surtout de leur caractère biodégradable.

L'utilisation des biopolymères prend une place de plus en plus importante notamment dans le domaine de la santé. En effet, ils sont utilisés comme des matériaux de suture, agents hémostatiques, pour le revêtement et la microencapsulation de divers médicaments.

La pectine, qui est un polysaccharide largement disponible parmi les ressources végétales, fait état d'un grand nombre de références dans le domaine biomédical.

Peu coûteuse, biodégradable, biocompatible et non toxique, sa structure est majoritairement composée d'acides galacturoniques reliés par des liaisons glycosidiques. Sa composition, dépendante de son origine végétale, lui confère de nombreuses propriétés physiques dont la plus importante est la capacité à gélifier, lui permettant la formation d'un réseau tridimensionnel dans certaines conditions.

Toutes ces caractéristiques en font un bon candidat en tant qu'excipient pour la fabrication de différentes formes galéniques (comprimés, microparticules, nanoparticules, polyplexes, ingénierie tissulaire et pansements).

Ainsi, les formulations à base de pectine ont fait l'objet de nombreuses études dans le domaine médical et biomédical. Les propriétés intrinsèques de la pectine telle que la résistance aux enzymes du tube digestif, muco-adhésivité, permettent la formulation d'un support adapté assurant efficacité et sécurité du PA pour de nombreuses voies d'administration.

Ainsi, ces propriétés pourront apporter une plus-value aux formes galéniques développées. Cependant, la nature hautement hydrophile de la pectine apparaît comme un inconvénient majeur pour certaines formulations. Afin de pallier à ce problème, de nombreux travaux se sont tournés vers la modification chimique et la réticulation de la pectine pour réduire sa solubilité dans l'eau. La pectine peut également être combinée avec différents polymères naturels, synthétiques ou avec d'autres composés afin d'associer les avantages de chacun et d'améliorer les propriétés de la forme finale. Par

conséquent, la pectine est un polymère qui offre l'opportunité de créer des matériaux innovants aux propriétés appropriées à une grande variété d'applications.

A cela s'additionnent les propriétés thérapeutiques de la pectine dans la prévention de certaines pathologies, en complément aux traitements conventionnels notamment dans le cancer de la prostate, le diabète et l'hyperlipémie, ou encore comme alternatives thérapeutiques telles que les intoxications aux métaux lourds.

Des études de recherche sur l'activité anticancéreuse de certaines pectines sur le cancer du côlon sont toujours en cours, les premiers résultats sont encourageants.

Enfin, nous pouvons envisager dans l'avenir pour la poursuite de ce travail une extraction suivie d'une caractérisation des substances pectiques et une évaluation de certaines propriétés thérapeutiques.

Références

A

Académie nationale de pharmacie, Historique de pectine, université de Strasbourg, modifié le 04 Octobre 2020.

<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pectine#:~:text=Historique%20%3A%20La%20pectine%20a%20%C3%A9t%C3%A9,eau%20et%20capable%20de%20g%C3%A9lification.>

Ahrabi S., Madsen G., Dyrstad K., et al. **2000**. « Development of Pectin Matrix Tablets for Colonic Delivery of Model Drug Ropivacaine ». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 10: 43-52.

Akhtar, M., Dickinson, E., Mazoyer, J., &Langendorff, V. (2002). Emulsion stabilizing properties of depolymerized pectin. *Food Hydrocolloids*, 16(3), 249-256.

Alagusundaram M., Chengaiah B., Gnanaprakash K., et al. **2010**. « Nasal drug delivery system- an overview ». *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 1 (4): 454-465.

Alamy Banque d'images vectorielles « Voie intrinsèque et extrinsèque d'activation de la caspase-3 », mars 2015.

Alia Nessrine ; Keciour Zouina «Hydrophobisation de polymères naturels et de synthèses hydroxyles », mémoire de master, Université de Blida 1, Algérie (2019).

AMOURA Sid Ali ; MANSER Abdelghani, «Etude de la biodégradation de deux polymères biodégradables (PLA et PCL) et de leurs mélanges binaires en absence et en présence de la Cloisite 30B», mémoire de master, Université Abderahmen Mira – Bejaia, Algérie (2014).

Andersen O. et Aaseth J. **2002**. « Molecular Mechanisms of in Vivo Metal Chelation: Implications for Clinical Treatment of Metal Intoxications ». *Environmental Health Perspectives* 110 (5): 887-890.

Ashford M., Fell J., Attwood D. et al. **1993**. « An Evaluation of Pectin as a Carrier for Drug Targeting to the Colon » *Journal of Controlled Release* 26: 213-220.

Association internationale des producteurs de pectine, histoire de la pectine-le 13 juin 2007.

Auras, R., B., Harte et S., Selke. 2004. «An overview of polylactides as Packaging Materials». *Macromol. Biosc.*

Axelos, M.A.V. and Thibault, J.F. (1991). The chemistry of low-methoxyl pectin gelation. In The chemistry and technology of pectin, ed. R.H. Walter. (New York: Academic Press)

Aydin Z. et Akbua J. **1996**. « Preparation and Evaluation of Pectin Beads ». International Journal Of Pharmaceutics 137: 133-136.

Abdesselam Bouchra ; Oukouchih Anissa « Caractérisation d'un patch buccal à base de polymère hydrophile », mémoire de master, Université de Blida 1, Algérie (2018).

B

Badaoui Fouzia, « Comportement rhéologique de solution de biopolymère . Applications au chitosane au poly (vinyle alcool) et à leur mélanges», mémoire de master, Université de Boumerdes , Algérie (2012) .

BeMiller J. 1986. « An Introduction to Pectins: Structure and Properties ». American Chemical Society 310:2-12

BENAMAR Dalila ; AIT ABDELLAH Radia «CHARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DE L'ARTICLE DE CONDITIONNEMENT ACLAR », mémoire de master, Université de Tizi Ouzou, Algérie (2013).

Benazouz Sana ; Mansouri Assala «Elaboration et Caractérisation d'échantillons de composites à Base de Polyester (cas noix et feuilles d'olive) », mémoire de master, Université de Biskra, Algérie (2020).

Bhattacharya A, Rawlins JW, Ray P (2009) Polymer grafting and crosslinking. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey

BOUDJEMA Hayet Latifa, «Elaboration de matériaux composites biodégradables issus de ressources renouvelables », mémoire de doctorat, Université de Oran, Algérie (2016).

Bonnin E., Le Goff A., Körner R., Vigouroux J., Roepstorff P. & Thibault J.-F., (2002). Hydrolysis of pectins with different degrees and patterns of methylation by the endopolygalacturonase of *Fusarium moniliforme*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1596 (1) : 83-94.

BOUDJELKHA Mohammed Toufik ; BANNI Ahmed Chaouki «Valorisation des produits d'origine pétrolières : cas des matières plastiques Etude bibliographique», mémoire de master, Université de El oued, Algérie (2017).

BOUZAK FATMA ZOHRA, «Elaboration et formulation de biomatériaux issus de ressources naturelles», mémoire de master, Université de Boumerdes, Algérie (2020).

C

Caffall K.H. et Mohnen D., « The structure, function, and biosynthesis of plant cell wall pectic polysaccharides », *Carbohydrate Research*, vol. 344, 2009, p. 1879-1900

Capeau J. **2003**. « Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance ». *médecine/sciences* 19 (8-9): 834-839.

Carmen Pascale DJUIKOM NOUTSA ; « VALORISATION DES FRACTIONS DE LA PRODUCTION D'ÉTHANOL DE MAÏS EN BIOPLASTIQUE » mémoire de master, UNIVERSITÉ DU QUÉBEC(2012).

Carrington Laboratoire, Inc. **2004**. « In-situ gel formation of pectin ». Ni Y. et Yates K. Int. Cl.A01K9/14. USA. Patent Application Publication US006777000B2. 28-02-2001.

Cédric Lusseau – Jean Loup « Définitions structure des polymères et taux de cristallinité », annexe, Université Paris_ Saclay (2004).

Carpenter D. **2001**. « Effects of metals on the nervous system of humans and animals » *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 14 (3): 209-218.

Chan S-Y., Choo W.S., Young D-J. et al. 2017. « Pectin as a Rheology Modifier: Origin, Structure, Commercial Production and Rheology ». *Carbohydrate Polymers* 161: 118-139.

Chen J., Liu W., Liu C-M., et al. 2015. « Pectin Modifications: A Review ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 55 (12): 1684-1698.

« Conceptec.net » deux images sur le comportement thermique des polymères sur le site, [Classification des polymères plastiques - ConcepTEC.net](#) (2017).

D

Das S., Chaudhury A., Ng K-Y. **2011**. « Preparation and Evaluation of Zinc–Pectin–Chitosan Composite Particles for Drug Delivery to the Colon: Role of Chitosan in Modifying in Vitro and in Vivo Drug Release ». *International Journal of Pharmaceutics* 406: 11-20.

Dennapa B., Kamonrad R. & Hataichanoke N., (2006). Extraction and Physicochemical Characteristics of Acid-Soluble Pectin from Raw Papaya (*Carica papaya*) Peel. *Chiang Mai J. Sci.*, 33 (1) : 129-135.

Derivi S. C. N., Mendez M. H. M., Francisconi A. D., et al. **2002**. « Efeito hipoglicêmico de rações à base de berinjela (*Solanum meongena*, L.) em ratos ». *Ciênc. Tecnol. Aliment* 22(2) : 164–169.

Dhalleine C., Assifaoui A., Moulari B., et al. **2011**. « Zinc-Pectinate Beads as an in Vivo Self-Assembling System for Pulsatile Drug Delivery ». *International Journal of Pharmaceutics* 414: 28-34.

Dossier d'information Euro Pharmat, image de pansement DuoDERM®, édition 2012

Delphine RUTOT, Philippe DUBOIS ; «Les (bio) polymères biodégradables», Service des Matériaux Polymères et Composites, Centre de Recherche Materia Nova, Université de Mons-Hainaut(2004).

Dr Abdolmohammadi Akbar , » les polymères « Université Bourzya , (2015).

DOUAFER Amina ; DJIDEL Sarra ; «Elaboration et caractérisation d'un nanobiocomposite à base de PLA et de silice pyrogène», mémoire de master, Université de Guelma, Algérie (2019).

E

Eliasz I., Hotchkiss A. T., Fishman M. L., et al. **2006**. « The Effect of Modified Citrus Pectin on Urinary Excretion of Toxic Elements: Modified Citrus Pectin and Heavy Metal Chelation ». *Phytotherapy Research* 20 (10): 859-864.

El-Nawawi S. A. et Heikel Y. A. 1997. « Factors affecting gelation of high-ester citrus pectin ». *Process Biochemistry* 32 (5): 381-385.

Élyse Rémy, «Essai présenté au Centre universitaire de formation en environnement et développement durable en vue de l'obtention du grade de maitre en environnement», MAITRISE EN ENVIRONNEMENT, NIVERSITÉ DE SHERBROOKE(2014).

Enbelad Fatima ; Guerouahane Razika , «Etude des nanocomposites binaires PHB / C30B : Elaboration et caractérisation. », mémoire de master, Université de Bejaia, Algérie (2021).

Endreû, H.U. and Rentschler, C., "Chances and limits for the use of pectin as emulsifier-Part I", *European Food and Drink Review*, (1998).

F

« Fairvital », Pectine de pomme - 100 comprimés , sur les site <https://www.fairvital.com/https://www.fairvital.com/fr/domaines-dapplication/dtoxification/pectine-de-pomme-100-comprims>

Fan L., Gao S., Wang L., et al. 2011. « Synthesis and Anticoagulant Activity of Pectin Sulfates ». *Journal of Applied Polymer Science* 124: 2171-2178

Fernandez-Hervas M. J. et Fell J. T. **1998**. « Pectin/Chitosan Mixtures as Coatings for Colon-Specific Drug Delivery: An in Vitro Evaluation ». *International Journal of Pharmaceutics* 169: 115-119.

Fettane Khadidja ; Ait ali Lydia «Analyse des différentes étapes de la libération d'un principe actif supporté par un polymère », mémoire de master, Université de Blida 1, Algérie (2020).

« fr-academic», Définition polymère amorphe sur le site , [Classification des polymères \(fr-academic.com\)](http://fr-academic.com) .

Fréour P., *Le Figaro Santé*. **2017**. « L'obésité explose dans le monde, stagne en France».

G

Garg N, Singh VK. Carbohydrate metabolism during fruit spoilage. In PeterKV, editor. *Biotechnology in horticulture: Methods and Applications*. NewDelhi: NIPA (2013). p. 179–97

Grant G. T., Morris E. R., Rees D. A., et al. 1973. « Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model ». *FEBS Letters* 32 (1): 195-198.

Ghouafria imene ; Kaddeche Besma , «Extraction et caractérisation d'un biopolymère Alginate de Sodium », mémoire de master, Université de Guelma, Algérie (2018).

Gastroenterology, vol.121, p.554-560, PHILADELPHIE, 21 novembre 2001(APM-Reuters)

Guillotin S.E., Bakx E.J., Boulenguer P., Schols H.A. & Voragen A.G.J., (2007). Determination of the degree of substitution, degree of amidation and degree of blockiness of commercial pectins by using capillary electrophoresis. *Food Hydrocolloids*,

Gupta, B., Tummalapalli, M., Deopura, B., and Alam, M. S. (2013). "Functionalization of pectin by periodate oxidation," *Carbohydrate Polymers* 98(1), 1160-1165. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.06.069

H

Holy Nadia RABETAFIKA, Michel PAQUOT ; Philippe DUBOIS « Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique » ; Université liége (2020).

Hotchkiss, A.T., Savary, B.J., Cameron, R.G., Chau, H.K., Brouillette, J., Luzio, G.A., Fishman, M.L. (2002). Enzymatic Modification of Pectin To Increase Its Calcium Sensitivity while Preserving Its Molecular Weight. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (10), 2931 - 2937.

<https://khymos.org/2010/12/17/gelling-ketchup-with-horseradish/>

Houili Amina « ELABORATION ET CARACTERISATION D'UN BIOCOMPOSITE A BASE DE : AMIDON/CHARGE NATURELLE », mémoire de master, Université de Biskra, Algérie (2019) .

Hadid Siham ; Zouaou Imane« Les polymères biodégradable dans la libération des médicaments . Patches buccaux à base de déclofénac sodique et chitosan ; comprimés à base de déclofénac sodique et amidon de maïs », mémoire de master, Université de Blida 1, Algérie (2017).

Haroun Rachida «Etude expérimentale du comportement mécanique de PMMA à l'état vierge et après vieillissement thermique et dégradation UV », mémoire de master, Université de Tizi Ouzou, Algérie (2017).

I

IDIR Fahem ; «Etude de la biodégradation des mélanges PBAT/PLA et de leurs nano composites ternaires PBAT/PLA/Argiles», mémoire de master, Université de Bejaia, Algérie (2015).

Inoue, T., Tsubaki, S., Ogawa, K., Onishi, K., & Azuma, J. I. (2010). Isolation of hesperidin from peels of thinned Citrus unshiu fruits by microwave-assisted extraction. *Food Chemistry*, 123(2), 542-547.

J

Jackson, C. L., Dreaden, T. M., Theobald, L. K., Tran, N. M., Beal, T. L., Eid, M., ... & Mohnen, D. (2007). Pectin induces apoptosis in human prostate cancer cells: correlation of apoptotic function with pectin structure. *Glycobiology*, 17(8), 805-819.

Jean-Luc Wertz ; «L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché», Note de synthèse ; France (2011).

Jean-René, JouRDIAN , Isabelle DuBLINEau , Guillaume PHAN « Evaluation de l'emploi de la pectine chez les enfants sur territoires contaminés par le césium ». Rapport IRSN/DIRPH 2005-008.

J.-M. Jacques « UTILISATION DE LA VOIE INTRANASALE EN MÉDECINE D'URGENCE » Avril 2016.

« Journal of Clinical Oncology », American Society of Clinical Oncology , sur le site <https://ascopubs.org/journal/jco>

Jun Chen , Wei Liu , Cheng-mei Liu , Ti Li , Rui-hong Liang & Shun-jing Luo (2014): Pectin Modifications: A Review, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, DOI: 10.1080/10408398.2012.718722

K

KADRI Nabila ; CHOUABIA Meryem «Elaboration et caractérisation d'une matrice de PEHD/SiO₂ », mémoire de master, Université de Guelma, Algérie (2020).

Kahane Amar ; Igrine Youcef «Etude des polymères synthétiques», mémoire de master , Université de Tizi-Ouzou, Algérie (2013).

KAL Naima, «Etude expérimentale de comportement mécanique de PMMA à l'état vierge et après vieillissement par UV», mémoire de master, Université de Tizi-Ouzou, Algérie (2014) .

Karaki N., Aljawish A., Humeau C., et al. 2016. « Enzymatic Modification of Polysaccharides: Mechanisms, Properties, and Potential Applications: A Review ». Enzyme and Microbial Technology 90: 1-18.

Khalifa Fatima «Elaboration et caractérisation d'un composite à base d'amidon / charge Naturelle », mémoire de master, Université de Biskra, Algérie (2020).

Kim H., Venkatesh G. et Fassihi R. **1998**. « Compactibility Characterization of Granular Pectin for Tableting Operation Using a Compaction Simulator ». International Journal of Pharmaceutics 161: 149-159.

Kratchanova M., Pavlova E. & Panchev I., (2004). The effect of microwave heating of fresh orange peels on the fruit tissue and quality of extracted pectin. Carbohydrate Polymers, 56 (2) : 181–185

L

Laurence D.M. & Bronwen G.S., (2001). Colorimetric Quantification of Carbohydrates. In : Current Protocols in Food Analytical Chemistry. John Wiley & Sons, Inc (Eds). Section E Carbohydrates : E3.4.1- E3.4.6. 800p

Leclere L., Cutsem P. et Michiels C. **2013**. « Anti-cancer activities of pH- or heat-modified pectin ». *Frontiers in Pharmacology* 4 (128): 1-8.

Levigne S., Thomas M., Ralet M.-C., Quemner B. & Thibault J.-F., (2002). Determination of the degrees of methylation and acetylation of pectins using a C18 column and internal standards. *Food Hydrocolloids*, 16 (6) : 547-550.

Liu L., Fishman M. L., Kost J., et al. 2003. « Pectin-Based Systems for Colon-Specific Drug Delivery via Oral Route ». *Biomaterials* 24 (19): 3333-3343.

Liu L., Fishman M. L., Hicks K. B. **2006**. « Pectin in Controlled Drug Delivery – a Review ». *Cellulose* 14: 15-24.

Liu Y., Dong M., Yang Z., et al. 2016. « Anti-Diabetic Effect of Citrus Pectin in Diabetic Rats and Potential Mechanism via PI3K/Akt Signaling Pathway ». *International Journal of Biological Macromolecules* 89: 484-488,

Ludwig A. **2005**. « The Use of Mucoadhesive Polymers in Ocular Drug Delivery ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 57 (11): 1595-1639.

L. Behloul, L.Hamdaoui, «Effet d'un Renfort Biodégradable sur les Propriétés Physicomécaniques d'un Biopolymère», mémoire de master, Université Abderahmen Mira – Bejaia, Algérie (2015).

L.Bouzidi, S.chanoune, «Elaboration et Caractérisation d'un Composite Totalement Biodégradable », mémoire de master, Université Abderahmen Mira – Bejaia, Algérie (2017).

« les bases », Représentation de la chaîne de polypropylène sur le site [Conceptual Introductory Page \(pslc.ws\)](#) .

M

Mahé Joaquim « La Pectine : Applications d'un polymère biodégradable dans le domaine de la santé » ,octobre 2018,université d'enges.

Martin Lersch, 2010. Khymos.org, Gelling ketchup with horseradish

Matia-Merino L., Lau K. & Dickinson E., (2004). Effects of low-methoxyl amidated pectin and ionic calcium on rheology and microstructure of acid-induced sodium caseinate gels. *Food Hydrocolloids*,

May C.D., (2000). Pectins. In : *Handbook of hydrocolloids*. CRC Press (Ed). USA, Chapter 10, pp 169-188.

May, C.D. (1990). *Industrial Pectins : Sources, Productions and applications*. Carbohydrate Polymers. 12, 79 - 99.

Mc Dermott C, Collins NC. [Prehospital medication administration : a randomised study comparing intranasal and intravenous routes. *Emerg Med Int* 2012, article ID 476161].

Medina V., Edmonds B., Young G. P. **1997**. « Induction of Caspase-3 Protease Activity and Apoptosis by Butyrate And ». *Cancer Research* 57: 3697-3707.

METHIA Akli ; REZZOUG Mohamed Amine « Etude de la diffusion de l'irganox 1076 dans un polymère recyclé à base de PEHD », mémoire de master , Université de Bejaia , Algérie (2017).

Michel B., (2002). Conservation par les sucres : confitures, gelées, fruits sur sucre. In : *Technologies de transformation des fruits. Technique et documentation-Lavoisier* (Ed). Paris, pp 421-425.

Mishra R. K., Banthia A. K. et Majeed A. B. A. 2012. « Pectin based formulations for biomedical applications: a review ». *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 5 (4):1-7.

Mitantsoa Julie Tantely , «CONTRIBUTION A LA REDUCTION DE LA POLLUTION DE L'ENVIRONNEMENT EMISE PAR LES SACS PLASTIQUES : ELABORATION ET CARACTERISATION DES FILMS BIOPLASTIQUES A BASE D'AMIDON DE MANIOC AMER RENFORCES PAR LE CHITOSANE», mémoire de master, Université D'ANTANANARIVO (2019).

Mohammad F. Bostanudin, Mosab Arafat , Muhammad Sarfraz , Dariusz C. Górecki and Eugen Barbu (2019) Butylglyceryl Pectin Nanoparticles: Synthesis, Formulation and Characterization.

Mohnen, D. (2008). Pectin structure and biosynthesis. *Current Opinion in Plant Biology*. 11, 266 - 277.

MOKRANI Nadir, «PREPARATION ET ETUDE DU COMPORTEMENT DE MEMBRANES BIOPOLYMERES ALGINATE DE SODIUM/CHITOSANE», mémoire de master, Université de Boumerdes , Algérie (2013) .

Monsoni P. 2014. « Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme ». *Innovation Agronomique* 36 : 83-96.

Morris G.A., Foster T.J. et Harding S.E., « The effect of the degree of esterification on the hydrodynamic properties of citrus pectin », *Food Hydrocolloids*, vol. 14, 2000, p. 227-235

Morris, G.A., Foster, T.J. Harding, S.E. (2002). A hydrodynamic study of the depolymerisation of a high methoxyl pectin at elevated temperature. *Carbohydrate Polymers*. 48, 361 - 367.

Munarin F., Tanzi M.C. et Petrini P. 2012. « Advances in Biomedical Applications of Pectin Gels ». *International Journal of Biological Macromolecules* 51 (4):681-689.

N

Noreen A., Nazli Z-I-H, Akram J. **2017**. « Pectins Functionalized Biomaterials; a New Viable Approach for Biomedical Applications: A Review ». *International Journal of Biological Macromolecules* 101: 254-272.

Novosel'skaya I. L., Voropaeva N. L., Semenova L. N., et al. **2000**. « Trends in the science and applications of pectins ». *Chemistry of Natural Compounds* 36(1): 1–10.

Nemiche Nardjessa ; « Synthèse et caractérisation de copolymères séquencés hydrophiles de poly (1,3 dioxolane), de poly (éthylène glycol) et de poly (N- vinylpyrrolidone) », mémoire de master, Université de Oran, Algérie (2019).

NADJARI Nassima ; BAHOU OUM elkheir «Contribution à l'étude de l'impact du PVC sur le PMMA (polymère typique aux panneaux solaires) », mémoire de master, Université de Adrar, Algérie (2021).

O

Ohkami H., Tazawa K., Yamashita I., et al. **1995**. « Effects of Apple Pectin on Fecal Bacterial Enzymes in Azoxymethane-Induced Rat Colon Carcinogenesis ». *Japanese Journal of Cancer Research: Gann* 86 (6): 523-529.

Olano-Martin E., Rimbach G. H., Gibson G. R., et al. **2003**. « Pectin and Pectic-Oligosaccharides Induce Apoptosis in in Vitro Human Colonic Adenocarcinoma Cells ». *Anticancer Research* 23 (1A): 341-346.

O'Neill, M.A, Ishii, T., Albersheim, P., Darvill A.G. (2004). Rhamnogalacturonan II: structure and function of a borate cross-linked cell wall pectic polysaccharide. *Annual Review of Plant Biology*. 55, 109 - 139.

P

Panchev I., Kirchev N., KrachanovKh., Improving pectin technology .Extraction using ultrasonic treatment, *International Journal of Food Science and Technology*, 1988, 23(4), 337-341.

Pedrolli D. B., Monteiro A. C., Gomes E., et al. 2009. « Pectin and Pectinases: Production, Characterization and Industrial Application of Microbial Pectinolytic Enzymes ». *The Open Biotechnology Journal* 3: 9-18.

Perera G., Barthelmes J. et Bernkop-Schnuürch A. **2010**. « Novel Pectin–4-Aminothiophenole Conjugate Microparticles for Colon-Specific Drug Delivery ». *Journal of ControlledRelease* 145 (3): 240-246.

Piloquet H. **2017**. « Diarrhées chroniques | Pas à Pas en Pédiatrie », [en ligne], <http://pappediatrie.fr/hepato-gastro/diarrhees-chroniques>, consulté le 18 août 2018.

Polygalacturonase b Subunit Expression Affects Pectin Solubilization and Degradation during Fruit Ripening. *American Society of Plant Physiologists*. November 1994. *The Plant Cell*, 6 : 1623-1634.

Porchet N., Dufosse J., Degand P., et al. **1991**. « Les mucines humaines : pourquoi une telle hétérogénéité peptidique ? » *médecine/sciences* 7 (10): 1024-1030.

« Procure », Un supplément d'agrumes peut-il stopper mon cancer? (image) , sur le site <https://www.procure.ca> consulté (2019).

<https://www.procure.ca/2020/07/17/un-supplement-dagrumes-peut-il-stopper-mon-cancer/>

« Penser Santé », Synthèse et structure du collagène, sur le site [Le collagène : fibre structurante du corps humain | Penser Santé \(pensesante.fr\)](http://pensesante.fr) .

« Polymère expert », Schéma simplifié des trois états structuraux des polymères sur le site, [Comment caractériser les températures spécifiques des polymères ? - PolymerExpert](http://polymerexpert.com) .

Petersen, K., Nielsen P., Vaeggemose, G., Bertelsen, M., Lawther, MB., Olsen, NH., Nilsson et G., Mortensen. 1999. « Potential of biobased materials for food packaging». *Trends in Food Sci. Techno.*

R

Rabbani G. H., Teka T., Zaman B., et al. **2001**. « Clinical Studies in Persistent Diarrhea:Dietary Management with Green Banana or Pectin in Bangladeshi Children ». *Gastroenterology* 121 (3): 554-560.

Rachel Poirot, (2007). Méthodologie pour le passage en continu d'extraction de solute à partir de matière végétale

Radja MEGHERBI, «POLYCOPIE DE COURS SUR LES BIOPOLYMERES», Université d'Oran, Algérie (2021).

RAGGAB Roufaïda ; ZEDADRA Abir «Extraction et caractérisation du biopolymère à partir d'une plante médicinale et Optimisation des procédés d'extraction », mémoire de master, Université de Guelma, Algérie (2021).

Ralet M.C., (2006). Détermination de la structure fine des pectines. Unité : Biopolymères Interactions Assemblages. Département : CEPIA. INRA Nantes. disponible en ligne sur : http://www.nantes.inra.fr/les_recherches/biopolymeres/physico_chimie_et_enzymologie_des_polysaccharides_et_leurs_interactions/determination_de_la_structure_fine_des_pectines.

Ralet, M.C., Bonin, E., Thibault, J.F. (2002). Pectins, dans :Biopolymers Polysaccharides II, Steinbüchel A. (Ed.), Wiley-VCH Verlag Gmbh, Weinheim. 8 (12), 345 - 380.

Ravanat G. et Rinaudo M. 1980. « Investigation on oligo-and polygalacturonic acids by potentiometry and circular dichroism ». *Biopolymers* 19 (12): 2209–2222.

Raven P. H., Evert R. F. et Eichhorn S. 2008. « Biologie végétale » 7e éd., De Boeck, Bruxelles, 733 p.

Reiter W.D., Biosynthesis and properties of plant cell wall, *Current Opinion in Plant Biology*, **2002**, 5, 536-542 .

« researchgate », Exemple d'un polymère artificiel : ester de cellulose, sur le site [Cellulose ester adapted from Mohanty et al. \[39\] | Download Scientific Diagram \(researchgate.net\)](#)

« researchgate », Représentation schématique d'un polymère bidimensionnel (La kératine) sur le site [Chemical structure of keratin from chicken feather. | Download Scientific Diagram \(researchgate.net\)](#) .

Ridley B.L., O'Neill M.A. & Mohnen D., 2001. Pectins: structure, biosynthesis, and oligogal

Robinson J. R. et Mlynek G. M. **1995**. « Bioadhesive and Phase-Change Polymers for Ocular Drug Delivery ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 16 (1): 45-50.

S

Sante.vip.com, Becker B, Kuhn U, Hardewig-Budny B. Double-blind, randomized evaluation of clinical efficacy and tolerability of an apple pectin-chamomile extract in children with unspecified diarrhea. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(6):387-93.

Schols H.A. & Voragen A.G.J., (2002). The chemical structure of pectins. In : Pectins and their Manipulation. Blackwell Publishing Ltd (Ed). UK. Chapter 1 : pp 1-29.

Schrader, S.; Sauter, J. J. "Seasonal changes of sucrose-phosphate synthase and sucrose synthase activities in poplar wood (*Populus X canadenses* Moench <robusta>) and their possible role in carbohydrate metabolism" *Journal of Plant Physiology*, 2002, 159, 833-843

S. Grima ; «Biodégradation de matériaux polymères à usage agricole : Etude et mise au point d'une nouvelle méthode de test, analyse des produits de dégradation et impact environnemental», thèse de doctorat, Toulouse, 2002. Français.

Shuryo N., (2003). Pectins and their Manipulation - Book review - *Food Research International*, 36 (6) : 643.

SKW Biosystems. 2001. « Composition pour stabiliser une boisson proteique acide et son utilisation pour la fabrication d'une boisson proteique acide ». Gelin J. L. et Desprairies M. Int. Cl. A 23 C9/152. France. Patent Application Publication FR2798259A1. 13-09- 1999.

« Slideplayer », Exemple d'un polymère naturel : l'amidon, sur le site [Les polymères Définition Polymères naturels et synthétiques - ppt video online télécharger \(slideplayer.fr\)](http://www.slideplayer.fr)

Silva D., Freitas A., Pessoa C. D. S. **2011**. « Pectin from *Passiflora Edulis* Shows Anti-Inflammatory Action as Well as Hypoglycemic and Hypotriglyceridemic Properties in Diabetic Rats ». *Journal of Medicinal Food* 14 (10): 1118-1126

«Silverson», Fabrication d'enrobage de comprimés pharmaceutiques , sur le site <https://www.silverson.fr/> , consulté (2019) .

<https://www.silverson.fr/images/uploads/documents/Fabrication-denrobage-de-comprimes-pharmaceutiques-2019.pdf>

Singh R. et Lillard J. W. **2009**. « Nanoparticle-based targeted drug delivery ». *Experimental and Molecular Pathology* 86 (3): 215-223.

Sriamornsak P. **2003**. « Chemistry of pectin and its pharmaceutical uses: A review ». *Silpakorn University International Journal* 3 (1-2): 206–228.

Sriamornsak P., Wattanakorn N. et Takeuchi H. **2010**. « Study on the Mucoadhesion Mechanism of Pectin by Atomic Force Microscopy and Mucin-Particle Method ». *Carbohydrate Polymers* 79 (1): 54-59.

Strina A., Cairncross S., Prado M. S., et al. **2005**. « Childhood Diarrhoea Symptoms, Management and Duration: Observations from a Longitudinal Community Study ».*Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 99 (6): 407-416.

Steigerwald Hanna, Frank Blanco-Perez, Caroline Bender, Melanie Albrecht, Andrea Wangorsch, Hans-Ulrich Endreß, Mirko Bunzel, Cristobalina Mayorga, Maria José Torres, Stephan Scheurer, Stefan Vieths. (2021). Does the Food Ingredient Pectin Provide a Risk for Patients Allergic to Non-Specific Lipid-Transfer Proteins.

T

Talegaonkar S. et Mishra P. R. **2004**. « Intranasal Delivery: An Approach to Bypass the Blood Brain Barrier ». *Indian journal of pharmacology* 36 (3): 140-147.

Taouch Zineb, « Etude comparative entre deux méthodes d'extraction de la pectine à partir de l'écorce de deux variétés d'orange (Thomson, Sanguine) » Master Académique en biologie 2016, Université Mohamed Seddik Ben Yahia – Jijel.

« techno-science.net » comparaison entre polymère amorphe et polymère semi-cristallin , sur le site [□ Classification des polymères - Selon la régularité de l'enchaînement de motifs \(techno-science.net\)](#) .

Thakur, B.R., Singh, R.K. Handa, A.K. (1997). Chemistry and uses of pectin: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 37 (1), 47 - 73.

Thibault, J.F., “Les polymères végétaux : polymères pariétaux et alimentaires non azotés”, Gauthier-Villars, Ed, Bordas, Paris, (1980), 232- 251.

Thibault, J.F., Ralet, M.C. (2001). Pectins: Their origin, structure and functions. Dans: *Advanced Dietary Fibres*. Mc Cleary, B.V. and Prosky L., Eds. Oxford Blackwell Science, 32, 369 - 378.

Thibault, J.F., Renard, C.M.G.C., Axelos, M.A.V., Bonnin, E. (2000). Les pectines. INRA, Centre de Recherche Agro-alimentaire.

Thibault, J.-F., Renard, C.M.G.C., Axelos, M.A.V., Roger, P. and Crepeau, M.J. (1993). *Carbohydr. RES.*,238: 271-286.

Thierry Hamaida « Matériaux polymères architecture macromoléculaire » article publié (2016) sur le site, [Matériaux Polymères - Architecture macromoléculaire | CultureSciences-Chimie \(ens.fr\)](#)

Tilly G. 2010. « Pectines ». *Techniques de l'ingénieur* 1-11.

T. Katav, L. Liu, T. Traitel, R. Goldbart, M. Wolfson, J. Kost, *Journal of Controlled Release* 130 (2008) 183–191.

Touait Fatima ; Rachdi Imane « Elaboration et étude des propriétés mécaniques et rhéologiques des films bioplastiques a base d'amidon par l'incorporation des oxydes métalliques (TiO_2Zno)», mémoire de master, Université de Blida 1, Algérie (2019).

Tran V-T., Benoît J-P. et Venier-Julienne M-C. **2011**. « Why and How to Prepare Biodegradable, Monodispersed, Polymeric Microparticles in the Field of Pharmacy? » *International Journal of Pharmaceutics* 407: 1-11.

V

Van Alebeek G.J.W.M., Schols H.A. & Voragen A.G.J., (2001). Amedation of methylesterifed oligogalacturonides: examination of the reaction products using MALDI-TOF MS. *Carbohydrate Polymers*

Vergara-Jimenez M., Conde K., Erickson S. K., et al. **1998**. « Hypolipidemic mechanisms of pectin and psyllium in guinea pigs fed high fat–sucrose diets: alterations on hepatic cholesterol metabolism ». *Journal of lipid research* 39 (7): 1455–1465.

Voragen, A., Thibault, J.F., Pilnik, W., Axelos, M.A.V., Renard, C.M.G.C. (1995). *Pectins. Food polysaccharides and their applications*. Editeur: Stephen, A.M., New York, Marcel Dekker, 287 – 339.

VIDAL. **2014**. « Pectines - EurekaSanté par VIDAL », [en ligne], https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/complements_alimentaires/pectines.html, consulté le 27 juillet 2018.

W

Wakerlya Z., Fell J. T., Attwood D., et al. **1996**. « In Vitro Evaluation of Pectin-Based Colonic Drug Delivery Systems ». *International Journal of Pharmaceutics* 129: 73-77.

Wallace T. M., Levy J. C. et Matthews D. R. **2004**. « Use and Abuse of HOMA Modeling ». *Diabetes Care* 27 (6): 1487-1495.

Walter R. H. 1991. « The chemistry and technology of pectin », Academic Press, San Diego, 276 p

Watanabe K., Reddy B. S., Weisburger J. H., et al. **1979**. « Effect of Dietary Alfalfa, Pectin, and Wheat Bran on Azoxymethane-or Methylnitrosourea-Induced Colon Carcinogenesis in F344 Rats ». *Journal of the National Cancer Institute* 63 (1): 141-145.

Watson C.F., Liansheng Z. & DellaPenna D., (1994). Reduction of Tomato.

Wehrlé P. 2012. « Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique », Maloine, Paris, 360 p

Whistler, R.L. and BeMiller, J.N. 1997. Carbohydrate Chemistry for Food Scientists. American Association of Cereal Chemists, Inc., pp. 203- 210. Eagan Press, St. Paul, Minn.

White G.W., Katona T. & Zodda J.P., (1999). The use of high-performance size exclusion chromatography (HPSEC) as a molecular weight screening technique for polygalacturonic acid for use in pharmaceutical applications. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20 (6) : 905–912.

Wicker L., Ackerley J.L. & Hunter J.L., (2003). Modification of pectin by pectinmethylesterase and the role in stability of juice beverages. *Food Hydrocolloids*, 17 (6) : 809–814.

« [Wikipédia](#) » l'image de Caoutchouc (matériau) sur le site : [Caoutchouc \(matériau\) — Wikipédia \(wikipedia.org\)](#)

World Health Organization. **1988**. « Persistent diarrhoea in children in developing countries: Memorandum from a WHO Meeting ». *Bulletin of the World Health Organization* 66 (6):709-717.

Wu B., Chen Z., Wei X., et al. **2007**. « Biphasic Release of Indomethacin from HPMC/Pectin/Calcium Matrix Tablet: I. Characterization and Mechanistic Study ». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67: 707-714.

Y

Yang Yang, Charles T. Anderson. (2020) « Biosynthesis, Localisation, and Function of Pectins in Plants ».

Yoo, S.H., Fishman, M.L., Hotchkiss, J., Arland, T., Lee, H.G. (2006). Viscometric behavior of high-methoxy and low-methoxy pectin solutions. *Food Hydrocolloids*. 20 (1), 62 - 67.

Youcef Maria ; Cherifi Amina, «Etude de vieillissement naturel de nanobiocomposite à base de polyhydroxyalcanoate (PHA) et d'halloysite Algérienne», mémoire de master, Université de Blida 1, Algérie (2018).

Z

Zandleven, J., Sørensen, S.O., Harholt, J., Beldman, G., Schols, H., Scheller, H., Voragen, A. (2007). Xylogalacturonan exists in cell walls from various tissues of *Arabidopsis thaliana*. *Phytochemistry*. 68, 1219 - 1226.

ZIDAT Siham ; SLIMANI Kahina, «Etude de la biodégradation d'un blend à base d'un biopolymère PHBV/PP », mémoire de master, Université de Bejaia, Algérie (2021) .

Zoubida Saadi ; «Etude de la dégradation fongique des polymères : cinétique de dégradation des polymères et caractérisation des sous-produits de dégradation : étude de l'écotoxicité de ces polymères», mémoire de doctorat, Algérie (2015).

RÉSUMÉ

Actuellement, les études portant sur les polymères biodégradables notamment les biosourcés comme les polysaccharides ne cessent de s'accroître. En effet, ils apparaissent comme une alternative intéressante aux polymères pétrosourcés qui impactent fortement notre environnement. Dans ce contexte de nombreuses études ont été réalisées sur la pectine qui est un polysaccharide exclusivement d'origine végétale. Principalement composée de chaînes linéaires de monomères d'acide α -D-galacturonique, la pectine présente de nombreuses propriétés comme la biodégradabilité, la biocompatibilité, un faible coût et des bonnes propriétés de gélification. De plus, les fonctions carboxyliques et hydroxyles présentes sur son squelette laissent entrevoir une large gamme de modifications (substitution, réticulation, dépolymérisation, copolymérisation, ...) afin de modifier, créer, ou améliorer ses propriétés. En outre, la pectine possède naturellement des propriétés thérapeutiques (antidiabétique, anticancéreux, antidiarrhéique, ...), de résistance aux enzymes du tube digestif ou encore de muco-adhésivité. Tous ces éléments en font logiquement un bon candidat pour des applications pharmaceutiques, notamment comme vecteur de principes actifs sous différentes formes galéniques (comprimé, pansement, microcapsule, ...). Ainsi, cette thèse a pour objectif de passer en revue tous ces éléments afin d'élaborer un document synthétique concernant la pectine afin d'optimiser son utilisation industrielle en pharmacie.

ABSTRACT

Currently, studies on biodegradable polymers, in particular biosourced ones such as polysaccharides, are constantly increasing. Indeed, they appear as an interesting alternative to petro-based polymers which have a strong impact on our environment. In this context, many studies have been carried out on pectin, which is a polysaccharide exclusively of plant origin. Mainly composed of linear chains of α -D-galacturonic acid monomers, pectin has many properties such as biodegradability, biocompatibility, low cost and good gelling properties. In addition, the carboxylic and hydroxyl functions present on its skeleton suggest a wide range of modifications (substitution, crosslinking, depolymerization, copolymerization, etc.) in order to modify, create, or improve its properties. In addition, pectin naturally has therapeutic properties (antidiabetic, anticancer, antidiarrheal, etc.), resistance to digestive tract enzymes and muco-adhesive properties. All these elements logically make it a good candidate for pharmaceutical

applications, in particular as a vector of active ingredients in different galenic forms (tablet, dressing, microcapsule, etc.). Thus, this thesis aims to review all these elements in order to develop a synthetic document concerning pectin in order to optimize its industrial use in pharmacy.

المخلص

في الوقت الحالي، تتزايد دراسات البوليمرات القابلة للتحلل مثل المصادر الحيوية مثل السكريات المتعددة. في الواقع، تبدو كبديل مثير للاهتمام للبوليمرات من مصادر بترولية والتي تؤثر بشدة على بيئتنا. وفي هذا السياق، أجريت دراسات عديدة عن البكتين، وهو عديد السكاريد من أصل نباتي حصرا. يتكون البكتين بشكل أساسي من سلاسل خطية من مونومرات حمض α -D-galacturonic، وله العديد من الخصائص مثل التحلل البيولوجي والتوافق البيولوجي والتكلفة المنخفضة وخصائص التخمر الجيدة. علاوة على ذلك، تشير الوظائف الكربوكسيلية والهيدروكسيل الموجودة على هيكلها العظمي إلى مجموعة واسعة من التعديلات (الاستبدال، والترابط، وإزالة البلمرة، والبلمرة المشتركة، وما إلى ذلك) من أجل تعديل أو إنشاء أو تحسين خصائصها. علاوة على ذلك، يمتلك البكتين بشكل طبيعي خصائص علاجية (مضادات السكري، ومضادات السرطان، ومضادات الإسهال، وما إلى ذلك)، ومقاومة إنزيمات الجهاز الهضمي أو الالتصاق المخاطي. كل هذه العناصر تجعله من الناحية المنطقية مرشحاً جيداً للتطبيقات الصيدلانية، خاصة كناقل للمكونات النشطة بأشكال غالية مختلفة (قرص، ضمادة، كبسولة صغيرة، إلخ). وبالتالي، تهدف هذه الأطروحة إلى مراجعة كل هذه العناصر من أجل تطوير وثيقة اصطناعية تتعلق بالبكتين من أجل تحسين استخدامه الصناعي في الصيدلة.